

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN  
PACIENTES INGRESADOS EN SERVICIOS DE SALUD**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Sindy Julissa Velásquez Pérez**

**Wendy Patricia Chinchilla Barrera**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, septiembre 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que las estudiantes:

1. WENDY PATRICIA CHINCHILLA BARRERA 201407425 2891852970502
2. SINDY JULISSA VELÁSQUEZ PÉREZ 201500232 3045953140115

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A INFECCIÓN  
POR SARS-COV-2 EN PACIENTES INGRESADOS EN SERVICIOS DE SALUD**

Trabajo asesorado por el Dr. Lenin Estanislao De Florán Moscoso y, revisado por el Dr. Erwin Humberto Calgua Guerra, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de septiembre del año dos mil veintidós



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
**Coordinadora**



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
**DECANO**

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD**  
**Decano**



**USAC**  
TRICENTENARIA  
180 años de San Carlos de Guatemala  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-**



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que las estudiantes:

1. WENDY PATRICIA CHINCHILLA BARRERA 201407425 2891852970502
2. SINDY JULISSA VELÁSQUEZ PÉREZ 201500232 3045953140115

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A INFECCIÓN  
POR SARS-COV-2 EN PACIENTES INGRESADOS EN SERVICIOS DE SALUD**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Lic. Oscar Hugo Machuca Coronado**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de septiembre del año dos mil veintidós.

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**


**Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora**



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
-COTRAG-

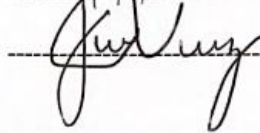


Guatemala, 23 de septiembre del 2022

Doctora  
**Magda Francisca Velásquez Tohom**  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Le informamos que nosotras:

1. WENDY PATRICIA CHINCHILLA BARRERA
2. SINDY JULISSA VELÁSQUEZ PÉREZ

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

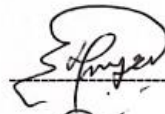
**COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A INFECCIÓN  
POR SARS-COV-2 EN PACIENTES INGRESADOS EN SERVICIOS DE SALUD**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesor:**

Dr. Lenin Estanislao De Florán Moscoso



Dr. Lenin E. de Florán  
Internista - Neurólogo  
Col. 9.561

**Revisor:**

Dr. Erwin Humberto Calgua Guerra  
Registro de personal: 20030866



Dr. Erwin H. Calgua G.  
MSc. Epidemiología Clínica  
Col. 12.265



### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

Las autoras son las únicas responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación – COTRAG -, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y las autoras deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala y otras instancias competentes involucradas.

## DEDICATORIA

Dedicamos esta monografía, en primer lugar, a Dios, porque Él nos dio la fuerza, sabiduría y oportunidad de estar en este momento de nuestras vidas, y el cual sirvió de motivación constante en nuestro diario caminar.

A nuestros padres, porque gracias a su apoyo incondicional logramos concluir este camino de formación académica; sin ellos este logro no hubiese sido posible. Agradecemos sus palabras de aliento y motivación constante; también por el esfuerzo por ellos realizado a lo largo de nuestra carrera.

A nuestra familia, por darnos consejos y creer en nuestras capacidades para lograr nuestras metas; por acompañarnos en los buenos y malos momentos de nuestro caminar.

A nuestros ángeles, por motivarnos día a día. Con orgullo les dedicamos sonrisas hasta cielo porque alcanzamos nuestro objetivo.

## AGRADECIMIENTOS

- A Dios** Por ser nuestro pilar de vida; por acompañarnos en nuestro camino y por permitirnos alcanzar esta meta.
- A nuestros padres** Por el amor y apoyo incondicional; por ser nuestro motor para seguir adelante cada día, y por inculcarnos el ejemplo de esfuerzo y perseverancia.
- A nuestros hermanos** Por festejar nuestros logros como suyos propios y animarnos en todo momento.
- A nuestra *Alma Mater*** La Universidad de San Carlos de Guatemala y sus docentes, por brindarnos las herramientas necesarias para crecer profesionalmente.
- A nuestro revisor y asesor** Por su tiempo, apoyo y dedicación para la elaboración de esta investigación; por brindarnos sus consejos, recomendaciones y puntos de vista profesionales para alcanzar nuestro objetivo.
- A nuestros amigos** Por llenar de alegría el camino, por celebrar nuestros logros y apoyarnos en los momentos difíciles, por todas las risas, lágrimas y experiencias compartidas.
- A nuestra familia** Por todo su apoyo, ánimos y muestras de cariño. Dedicamos este logro, además, a los que ya no están en presencia, pero que nos sonríen desde el cielo.

# ÍNDICE

<b>Prológo</b> .....	<b>i</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>ii</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>iv</b>
<b>Métodos y técnicas</b> .....	<b>v</b>
<b>Contenido temático:</b>	
<b>Capítulo 1.</b> Características demográficas y nivel de gravedad clínica de pacientes con complicaciones neurológicas por infección aguda por SARS-CoV-2.....	<b>1</b>
<b>Capítulo 2.</b> Complicaciones neurológicas más frecuentes asociadas a infección por SARS-CoV-2.....	<b>8</b>
<b>Capítulo 3.</b> Factores asociados en pacientes con complicaciones neurológicas por infección aguda por SARS-CoV-2.....	<b>38</b>
<b>Capítulo 4.</b> Análisis.....	<b>42</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>44</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>45</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>46</b>
<b>Apéndices</b> .....	<b>55</b>



## PRÓLOGO

Como epidemiólogo clínico he tenido la oportunidad de observar cómo el COVID-19 ha tenido un impacto importante en la carga de la enfermedad en el ámbito global. Al inicio, el mayor énfasis terapéutico se enfocó en el sistema respiratorio, donde el virus presentaba sus efectos de forma aguda. Conforme se profundizó en el estudio de los casos más severos que fueron hospitalizados, se reconoció el importante papel que estaba jugando la terapia para controlar los efectos que la viremia causaba en el sistema inmunitario y de la coagulación. Las comorbilidades (como diabetes, hipertensión, enfermedad renal) se comenzaron a reconocer como importantes factores de riesgo que incluso llevaban a la muerte.

Es en este contexto donde se comienza a observar que ciertos pacientes con cuadros severos suelen presentar complicaciones neurológicas, tales como alteraciones mentales, leucoencefalia, eventos cerebrovasculares isquémicos e incluso la reducción del tamaño del cerebro. Los reportes que informaron sobre esta situación llevaron a alertar a la comunidad médica a prestar atención sobre estos casos, pues no sólo se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad, sino de discapacidad. Pacientes que se encontraban en condiciones para realizar tareas usuales, al ser contagiados por el SARS-CoV-2, perdían funciones básicas debido a las afectaciones en el sistema nervioso central.

Es por lo anterior, que esta monografía se considera de suma importancia, ya que es una de las pocas publicaciones que han logrado recopilar de forma sistemática la información más actualizada sobre un tema del cual se sabe muy poco. Este estudio, aplicó técnicas de investigación documental de forma sistemática, en bases de datos científicas que permiten presentar al lector no sólo la magnitud del problema, sino lo que se espera en cuanto al impacto que este puede tener en forma individual y clínica para los pacientes que presentan una infección por SARS-CoV-2. Los resultados se expresan de forma práctica para el lector y, además, lo contextualiza en cuanto a las presentaciones clínicas que puede tener esta infección.

Por lo anterior, me complace y honra presentar la monografía sobre “Complicaciones neurológicas asociadas a infección por SARS-COV-2 en pacientes ingresados en servicios de salud”, la cual espero sea apreciada por el esfuerzo que ha requerido en su elaboración.

Por MSc. Erwin Humberto Calgua Guerra

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en Wuhan China se originó un brote epidémico de neumonía de etiología desconocida, el cual se reportó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el 7 de enero se informó que el brote es asociado a un nuevo coronavirus, al cual se le denominó SARS-CoV-2 causante de la enfermedad llamada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). A inicios del año 2020 se volvió un problema de salud pública a nivel mundial, se declaró pandemia global el 11 de marzo por la OMS. (1, 2)

El COVID-19 ha afectado a nivel mundial alrededor de 535,1 millones de personas desde su aparición a finales del 2019 hasta la actualidad y ha causado 6,215,799 muertes. Los síntomas más frecuentes después de su período de incubación promedio de 5 días son de tipo respiratorio: tos seca, fiebre, cefalea, fatiga y disnea. Cuando el cuadro infeccioso progresa puede evolucionar a neumonía que requiere soporte ventilatorio para los pacientes severos o críticos, quienes usualmente mueren debido a una falla multiorgánica que incluye daño al sistema nervioso central. (2-4)

Se ha reportado que el SARS-CoV-2 afecta el sistema nervioso central y periférico, lo cual es congruente con la literatura científica de la familia coronavirus; por ejemplo, en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SARS) y el síndrome respiratorio del oriente medio (MERS) con manifestaciones y/o afectaciones como polineuropatía, crisis epilépticas, encefalitis, eventos cerebrovasculares isquémicos con hallazgos en autopsias de vasodilatación meníngea y edema cerebral. En estudio de casos y controles realizado en Reino Unido se evidenció cambios importantes en la morfología cerebral. (1, 2, 5-9)

La literatura científica sobre las complicaciones neurológicas asociadas a COVID-19 es escasa, por lo que, el objetivo de esta monografía es describir los factores asociados a las complicaciones neurológicas generadas por la infección aguda de SARS-CoV-2. Para la monografía se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: Google académico, Scielo, MEDLINE, PubMed, BVS, NHS, ELSEVIER, entre otros. Se utilizaron los términos MESH [Título/Resumen]: *Neurological complications of SARS-CoV-2, complications of SARS-CoV-2, Acute infection of SARS-CoV-2, complications of SARS-CoV-2 in acute infection, demographic characteristic of SARS-CoV-2*. Se utilizaron artículos científicos en idioma inglés y español, publicados con un máximo de 5 años de antigüedad y disponibles en texto completo. Se revisaron aproximadamente 145 artículos de relevancia, de los cuales se incluyeron un total de 76 referencias bibliográficas.

La monografía está constituida por cuatro capítulos. El primer capítulo describe las características demográficas y nivel de gravedad clínica; el segundo capítulo expone las complicaciones neurológicas más frecuentes asociadas a infección aguda por SARS-CoV-2; en el tercer capítulo se identifican los factores de riesgo y en el cuarto capítulo se realiza un análisis de la información recopilada en los capítulos anteriores.

Con base en la información registrada en la investigación documental, se identificó que el sexo masculino, nivel de gravedad clínica severo-crítico y comorbilidades, presentó mayor asociación a complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2. El evento cerebrovascular isquémico se presentó como la complicación neurológica más frecuente del sistema nervioso central en más del 80% de los casos. De manera relevante, a nivel del sistema nervioso periférico, se reportaron casos de síndrome de Guillain-Barré con la variante sensitivo-motora clásica en un 70% de los casos. (1-3)

# OBJETIVOS

## Objetivo General

- Describir los factores asociados con las complicaciones neurológicas generadas por infección aguda de SARS-CoV-2, en pacientes mayores de 18 años ingresados en servicios de salud a nivel mundial.

## Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas y nivel de gravedad clínica en pacientes mayores de 18 años ingresados en servicios de salud por infección aguda de SARS-CoV-2 que más se asocian con la presencia de complicaciones neurológicas.
2. Describir las complicaciones neurológicas más frecuentes asociadas a infección aguda de SARS-CoV-2, en pacientes mayores de 18 años ingresados en servicios de salud a nivel mundial.
3. Describir factores asociados en pacientes mayores de 18 años ingresados en servicios de salud con complicaciones neurológicas por infección aguda de SARS-CoV-2.

## MÉTODO Y TÉCNICAS

**Tipo de estudio:** La presente investigación documental es tipo monografía de compilación.

**Diseño:** Descriptivo

**Fuentes de información:** Se utilizaron fuentes de información como revisiones sistemáticas, estudios de casos y controles, serie de casos, estudios observacionales retrospectivos, metaanálisis, estudios de incidencia, estudios descriptivos, artículos de revisión, análisis multivariados y reporte de casos de pacientes con infección de SARS-CoV-2 ingresados en los servicios de salud. Se utilizaron los siguientes recursos: Google académico, Scielo, MEDLINE, PubMed, BVS, NHS y ELSEVIER. Se recopiló información desde diciembre del año 2,019 a la presente fecha. Para la búsqueda se utilizaron documentos en idioma español e inglés, disponibles en texto completo.

**Descriptores:** Se implementó una estrategia de búsqueda usando combinaciones de vocabulario controlado y no controlado, terminología para búsqueda en idioma español e inglés, a su vez se utilizó *Medical Subject Headings (MeSH)* y la página DeCs de la biblioteca virtual de salud (apéndice A).

**Selección de materiales utilizados:** Se utilizó el número de documentos listados en diagrama de PRISMA. En la búsqueda inicial fueron ordenados y eliminados los documentos duplicados; posteriormente se seleccionaron y excluyeron estudios que no cumplían con las características de la población de estudio o registro de texto completo. En la monografía se utilizaron 76 referencias bibliográficas (apéndice B).

**Gestor bibliográfico:** Se utilizó el gestor bibliográfico, Mendeley.

# **CAPÍTULO 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y NIVEL DE GRAVEDAD CLÍNICA DE PACIENTES CON COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2**

## **SUMARIO**

- **Antecedentes generales de infección por SARS-CoV-2**
- **Características demográficas y nivel de gravedad clínica**

### **1.1 Antecedentes generales de la infección por SARS-CoV-2**

En diciembre de 2019, en Wuhan se inicia un brote de neumonía de etiología desconocida, se asoció a un nuevo coronavirus. El 7 de enero del 2020 se identificó como SARS-CoV-2, virus que pertenece a la familia beta-coronavirus y causa la enfermedad llamada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). De acuerdo con la OMS a inicios del año 2020 se declaró una pandemia a nivel global ocasionada por ese virus. El 11 de marzo de 2020, la OMS declara pandemia por infección por SARS-CoV-2. El COVID-19, desde finales del 2019 hasta la fecha, ha afectado 535,1 millones de personas. (2, 4)

Cerca del 81% de personas diagnosticadas por infección por SARS-CoV-2 son asintomáticos o presentan cuadro clínico leve; el 14% presentan cuadro moderado y el 5% presenta cuadro clínico severo/crítico. La tasa de letalidad varía en cada país, pero se estima un promedio entre el 2-5%. La mortalidad promedio es de 2,3%. La mortalidad en pacientes mayores de 80 años es de 14.8%, en pacientes entre 70 a 79 años es de 8% y en casos críticos de 49%. (2)

Al inicio de la pandemia por COVID-19, los síntomas principalmente reconocidos eran respiratorios y gastrointestinales. Sin embargo, conforme se evidenció el ascenso de casos en la población, se hicieron presentes los síntomas neurológicos. Debido a las altas tasas de contagios, la probabilidad de que las complicaciones neurológicas aumentaran fue mayor. (2, 10-12)

En España, por la emergencia sanitaria por COVID-19 durante el año 2020, neurólogos estuvieron atendiendo pacientes con infección por SARS-CoV-2. Al evaluarlos evidenciaron sintomatología neurológica. Se evidenció que la infección por SARS-CoV-2 puede afectar el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico, no importando grupo etario. Pueden presentarse manifestaciones y complicaciones neurológicas como meningoencefalitis, encefalopatía, accidente cerebrovascular, alteraciones musculoesqueléticas, hiposmia,

hipogeusia y síndrome de Guillain-Barré. Las afecciones olfativas y gustativas son más frecuentes en casos de infección por SARS-CoV-2 leve a moderado, las demás complicaciones neurológicas se manifiestan en pacientes más graves. (2, 10-12)

El virus invade células que expresan receptores ECA II, entre ellas: endotelio vascular, intestinos, testículos, tejido renal, vía aérea, parénquima pulmonar, cerebral y cardíaco, haciéndolas vulnerables al virus SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se une a receptores ECA II ingresando a la célula huésped por proceso de endocitosis para su replicación viral; como otros coronavirus, este se transmite por vía aérea, por aerosoles al toser, estornudar o hablar, aunque este virus se ha detectado en superficies como cartón, en el cual prevalece por 24 horas; en plástico y acero puede durar hasta 72 horas aproximadamente, aumentando nivel de propagación y contagio entre personas. El período de incubación es de aproximadamente 2 a 12 días durante el cual se da la replicación viral, el huésped puede contener la replicación viral, manifestando sintomatología leve o no contener la propagación del virus presentando una variedad de síntomas con respuesta exagerada del sistema inmune, lo que caracteriza cuadros clínicos severos. (2,10, 13, 14-16)

El SARS-CoV-2 invade las células especialmente en los pulmones y tejido cerebral a través de los receptores de la ECA II. Como se mencionó anteriormente, en el cerebro el virus tiene alta afinidad, tanto por las células gliales y neuronas, como por el endotelio capilar, lo que facilita que se dañe la barrera hematoencefálica y sea más fácil la invasión al sistema nervioso. La angiotensina II se sigue generando, lo que causa mayor daño pulmonar y empeora el funcionamiento de los sistemas nervioso y cardíaco. Los receptores de la ECA II disminuyen con la edad y en la población masculina disminuye con mayor predominio comparado con la población femenina. (15, 17)

Las vías de infección del sistema nervioso son la vía hematógena y vía transneuronal. Se refiere a vía transneuronal cuando la infección inicial o primaria de la mucosa nasal se disemina, a través de la lámina cribiforme y utiliza la vía axonal por el bulbo olfatorio e invade encéfalo, médula espinal y tronco encefálico. La conjuntiva ocular se considera vía de transmisión al igual que las papilas gustativas, debido a que el virus asciende por los núcleos del tracto solitario que involucran los nervios craneales VII, IX y X. La vía hematógena se da por la presencia del virus SARS-CoV-2 en el torrente sanguíneo que pasa a la circulación cerebral por la interacción de las proteínas S con los receptores ECA II expresados en el endotelio capilar, dicho proceso es posible por alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y aumento de citocinas en sangre, ocasionando diseminación viral al sistema nervioso central. (2, 18)

Tomando en consideración el neurotropismo de la familia coronavirus en las pandemias causadas por SARS y MERS, con similitud en estructura y vías de invasión que evidenciaron casos con encefalomielitis, se establece el potencial neurotrópico, neuroinflamación y síntomas neurológicos presentados en dicha familia de virus. En histopatología de cerebros humanos se identificaron receptores ECA II en corteza cerebral, hipotálamo, ganglios basales y tronco encefálico a nivel del núcleo solitario, médula rostral y ventrolateral. La presencia de los receptores ECA II en el endotelio capilar cerebral favorece la interacción con el virus aumentando el riesgo de ictus en pacientes diagnosticados con COVID-19, o en los casos de lesión de estructuras encargadas de la regulación cardiovascular, como el tallo cerebral por presencia de receptores ECA II. Los pacientes con infección por dicho virus tienen riesgo de formar trombos y padecer de enfermedades cerebrales isquémicas, tanto por el estado de hipercoagulabilidad, como por daño directo al endotelio vascular. (2, 17, 19, 20)

Otra afectación a considerar a nivel del sistema nervioso es la hipoxia secundaria a la inflamación difusa a nivel alveolar e intersticial pulmonar. Se dificulta el intercambio gaseoso generando hipoxia en el sistema nervioso central lo que aumenta el metabolismo anaeróbico, generando edema o isquemia a nivel cerebral. (17)

## **1.2 Características demográficas y nivel de gravedad clínica**

Se reportan manifestaciones neurológicas en el 36% de pacientes infectados por SARS-CoV-2, lo que indica sobre el potencial neurotrópico del virus. Se ha evidenciado que el compromiso neurológico se presenta en los casos severos de la infección aguda por COVID-19. (3)

En un estudio de análisis crítico realizado en El Salvador de siete estudios de literatura publicados de diciembre del 2019 a diciembre del 2020, se identificaron complicaciones neurológicas, la población afectada presentó una edad media de 59 años y el 67% fueron de sexo masculino con síntomas iniciales: tos, fiebre, hipoestésias, debilidad rápidamente progresiva, déficit sensitivo con parestesias, debilidad facial e incluso manifestaciones neuro-oftalmológicas como: ptosis, abducción limitada y diplopía. Se reportó rango de 3 a 14 días desde inicio de síntomas respiratorios hasta el inicio de síntomas neurológicos periféricos. (6)

En dicho estudio de análisis, en su mayoría retrospectiva y un estudio observacional, se identificaron variedad de manifestaciones neurológicas en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Los casos más severos se evidenciaron en pacientes mayores de 60 años; los síntomas fueron más frecuentes en hombres. Se reportó que pacientes con COVID-19 severo desarrollan



hipoxemia severa, lo cual se reflejó clínicamente por alteración de la consciencia y/o coma, surgió el diagnóstico de encefalopatías en pacientes infectados por SARS-CoV-2. (6)

El delirio descrito en pacientes diagnosticados con COVID-19 puede deberse a diversos factores etiológicos y así reflejar disfunción cerebral aguda, su frecuencia se ve aumentada en los casos clínicos severos y pacientes ingresados en cuidados intensivos. El evento cerebrovascular isquémico se evidenció en cuadros clínicos severos localizados en vasos de gran calibre y uno de ellos en la arteria cerebral media. (6)

En una revisión sistemática sobre crisis epilépticas realizada en Italia desde diciembre del 2019 a enero del 2021, se incluyeron 47 pacientes; se evidenció que la población con mayor afectación por crisis epilépticas en pacientes con infección de SARS-CoV-2, fue la población masculina en un 53.2% y la edad media de dichos pacientes fue de 57 años. (21)

En un estudio retrospectivo realizado de enero a febrero en el año 2020 en Wuhan, China; fueron registrados 799 casos de pacientes con infección por SARS-Cov-2 con cuadro clínico moderado o severo. El objetivo del estudio fue exponer las características clínicas de los pacientes excluyendo a los que continuaban hospitalizados. Se realizó análisis de 274 casos, de los cuales 113 pacientes fallecieron con edad media de 68 años y en los 161 casos que se recuperaron, la edad media fue de 51 años. La mortalidad fue del 14.1% y el sexo masculino fue el más afectado, representando el 62% de los 274 casos. (22)

En un estudio retrospectivo realizado de enero a febrero en el año 2020 en *Union Hospital of Huazhong University of science and Technology* en Wuhan con una población de 214 pacientes que fueron ingresados con diagnóstico confirmado de COVID-19, el 45.5% presentó síntomas neurológicos asociados a cuadros clínicos severos. Las características demográficas de la población de estudio fueron, en los casos severos, una edad media de 53 años y 59.3% pacientes de sexo femenino. Se concluyó en el estudio que los pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 presentaron manifestaciones neurológicas. (23)

Se realizó un estudio en el hospital “la Unión” en Wuhan de enero a marzo del año 2020 con 219 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, 11 pacientes presentaron un evento cerebrovascular. Comparando las características de pacientes con COVID-19 que presentaron un evento cerebrovascular contra pacientes que no, se evidencia que los pacientes con evento cerebrovascular eran significativamente mayores, con una edad promedio de 76 años y presentaron una forma severa de la enfermedad. Se concluyó que el desarrollo de complicaciones

neurológicas estaba más asociado a pacientes de la tercera edad con factores de riesgo como antecedentes médicos, hipercoagulabilidad y una excesiva respuesta inflamatoria. (24)

Se realizó revisión sistemática en Alemania publicada en 2020, donde se estudiaron casos de síndrome de Guillain-Barré publicados desde el inicio de la pandemia COVID-19 hasta el 20 de julio del 2020; se incluyeron 73 pacientes reportados en 52 publicaciones, se evidenció edad media de 55 años, con predominio en sexo masculino en un 68.5%. Se evidenció que el síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19 tiene similitud a la presentación clínica causada por otros patógenos. (25)

Se reportó en un estudio retrospectivo de cohorte publicado en el año 2020, se incluyeron 173 pacientes hospitalizados de febrero a abril del mismo año en Brescia, Italia, de los cuales 56 fueron positivos para COVID-19 ingresados en la unidad de neuro-COVID con una edad media de 77 años. Las tasas de mortalidad e incidencia de delirio fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con infección por SARS-CoV-2. También reportan que pacientes con COVID-19 y sin COVID-19 con evento cerebrovascular, tienen características similares; sin embargo, en el grupo de pacientes positivos tienen menores resultados favorables, una discapacidad significativamente más alta y mayor tiempo de hospitalización. (26)

Se realizó un estudio retrospectivo en el hospital de la facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo, Brasil, en el año 2020. Hospital de referencia para pacientes con diagnóstico de COVID-19. De los 1,208 pacientes atendidos desde marzo a mayo del mismo año, se refirieron 89 pacientes a consulta con el departamento de neurología (el 7.4% de los casos) a consecuencia de presentar complicaciones neurológicas, el 61.8% era de sexo masculino y la edad media de 57 años. (27)

En una serie de casos retrospectivo- observacionales realizados de marzo a abril del año 2020, se tomaron 6 casos clínicos del hospital de Brescia y del hospital de Udine, Italia. Pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 presentaron sintomatología y neuroimagen de evento cerebrovascular agudo. De los 6 pacientes identificados: 5 eran de sexo masculino, se reportó una edad media de 69 años. En el 83% (5 de 6 casos) presentaron cuadro clínico grave por COVID-19, por lo que requirieron cuidados intensivos. (28)

En un metaanálisis realizado en Indonesia en abril del año 2020, se incluyeron 16 estudios con el objetivo de evidenciar la asociación entre la enfermedad cerebrovascular y cardiovascular con resultados desfavorables en pacientes con infección por SARS-COV-2. Se expuso que el

evento cerebrovascular en personas con diagnóstico de COVID-19 se presentó con más frecuencia en pacientes con cuadro clínico grave y se asoció a mayor mortalidad. (29)

En un estudio europeo multicéntrico publicado en abril del año 2020 con una población de 417 pacientes (263 mujeres y 154 hombres) diagnosticados con COVID-19 con cuadros clínicos leves a moderado, reportó que la población de sexo femenino está significativamente más afectada en alteraciones olfatorias y gustativas comparado con la población masculina; la edad media de los pacientes fue de 37 años. (30)

En una revisión retrospectiva multidisciplinaria de casos clínicos realizada en el Hospital Nacional Queen Square Londres, Inglaterra, se expusieron 43 casos clínicos de pacientes atendidos de abril a mayo en el año 2020, con infección por SARS-CoV-2 que presentaron alteración del sistema nervioso central o sistema nervioso periférico, 24 pacientes de sexo masculino y 19 de sexo femenino. La edad media de los pacientes fue de 51 años, la severidad del cuadro clínico de la enfermedad por SARS-CoV-2 que presentaron fue de moderada a severa. La revisión concluyó que hay asociación de afecciones del sistema nervioso en los pacientes con diagnóstico de COVID-19. (31)

En estudio descriptivo retrospectivo observacional realizado en España, monitorizaron a pacientes ingresados en cuidados intensivos por infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 desde abril hasta junio del 2020, 30 pacientes de los ingresados a cuidados intensivos presentaron síntomas neurológicos representando el 55.6% de la población estudiada, el 72.4% de sexo masculino y el 27.6% de sexo femenino. La edad media fue de 57 años, se reportó una relación significativa en pacientes mayores de 50 años y los días de ingreso a unidad de cuidados intensivos. La presencia de síntomas neurológicos se evidenció en pacientes con cuadros clínicos leves y especialmente en cuadros clínicos severos/críticos. El estudio concluyó que la población de sexo masculino se asoció con mayor frecuencia a cuadros clínicos severos/críticos por COVID-19 y la población de tercera edad se vio implicada a mayores días de estancia en unidad de cuidados intensivos. (32)

Una revisión de estudios publicada en Estados Unidos en abril del año 2020, incluyó seis estudios con el objetivo de valorar la relación entre antecedentes cerebrovasculares y la gravedad clínica de la infección por SARS-CoV-2. Cuatro de los estudios con una muestra de 1829 pacientes diagnosticados con COVID-19 compararon eventos cerebrovasculares en casos clínicos severos y no severos: el 30.2% se consideraron cuadros clínicos severos y un 2.6% (49 pacientes) presentaron un evento cerebrovascular. Los dos estudios faltantes tuvieron una muestra de 202 pacientes diagnosticados con COVID-19. Se reportó que 100 pacientes no

sobrevivieron y 14 de ellos presentaron evento cerebrovascular. En el análisis de estos estudios se determinó que el evento cerebrovascular estaba asociado con una probabilidad de 2.5 veces mayor en los cuadros clínicos severos en pacientes con infección de SARS-CoV-2. El evento cerebrovascular está asociado a una elevada morbilidad, mortalidad y carga económica en pacientes con COVID-19. Esta revisión concluyó en la asociación de los eventos cerebrovasculares a una mayor gravedad clínica de los pacientes diagnosticados con COVID-19. Se evidenció que los eventos cerebrovasculares complicaron el cuadro clínico del paciente con infección aguda por SARS-CoV-2. (33)

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte con 3,556 pacientes hospitalizados en el sistema de salud de Nueva York en los meses de abril y mayo del año 2020. Compararon las características clínicas de los pacientes con infección y sin infección por SARS-CoV-2. De los pacientes con COVID-19, 32 pacientes presentaron complicaciones neurológicas, el 71.9% era de sexo masculino, edad media de 63 años y el 81.3% (26 pacientes) cumplieron criterios para cuadro clínico crítico de COVID-19. (34)

En una revisión sistemática publicada el 2 de julio del año 2020 en Reino Unido, se reportaron 8 casos de pacientes con encefalitis asociada a infección de SARS-CoV-2, con edad media de 62 años, siendo 50% hombres y 50% mujeres. (35)

En otro estudio de revisión sistemática publicado en septiembre del año 2020 en Italia, se evidenció que la población femenina presentó mayor frecuencia de alteraciones del gusto y del olfato. (36)

## **CAPÍTULO 2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS MÁS FRECUENTES ASOCIADAS A INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2**

### **SUMARIO**

- **Complicaciones del sistema nervioso central y eventos cerebrovasculares**
- **Complicaciones del sistema nervioso periférico**

En un estudio de análisis crítico realizado en El Salvador, de siete estudios de literatura publicados de diciembre del 2019 a diciembre del 2020, se reportó que un 42.2% de los cuadros clínicos iniciales se identificaron manifestaciones neurológicas en pacientes diagnosticados con COVID-19 y en un 62.7% durante estancia hospitalaria. Las manifestaciones más frecuentes reportadas fueron: mialgias en un 44.8%, cefalea en 37.7%, encefalopatía en un 31.8%, vértigo en un 29.7%, disgeusia en 15.9% y anosmia en un 11.4%. Con menor frecuencia se reportaron: ataxia, crisis epilépticas, meningoencefalitis, trastornos de movimiento entre el 0.2 - 1.4%. (6)

En dicho estudio de análisis, se evidenciaron complicaciones neurológicas asociadas a infección por SARS-CoV-2 como: evento cerebrovascular (isquémico, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea espontánea, hemorragia intraventricular), encefalopatía tóxica/metabólica, injuria cerebral (hipóxica, isquémica), encefalitis, meningitis, mielitis, mielopatía, crisis epilépticas, neuropatía (síndrome de Guillain-Barré), trastornos de movimiento y miopatía. (6)

Se han publicado reportes de casos de pacientes con sintomatología neurológica como anosmia, disgeusia, eventos cerebrovasculares, Guillain-Barré, entre otras. Las complicaciones neurológicas se pueden dividir por afectación del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico. Las complicaciones del sistema nervioso central pueden ser focalizadas, como alteración del estado conductual o de la conciencia; o no focalizadas, como encefalitis o evento cerebrovascular. Las complicaciones del sistema nervioso periférico incluyen las afecciones musculoesqueléticas como síndrome de Guillain-Barré. (13, 19, 24, 37-40)

La presentación de anosmia o disgeusia son síntomas que se presentan en una fase inicial o temprana de la infección por SARS-CoV-2 que sugieren la invasión del virus al cerebro por el bulbo olfatorio y que tiene más probabilidades de causar complicaciones neurológicas como un evento cerebrovascular o encefalopatía. (17)

El hospital universitario de Sao Paulo, Brasil; realizó un estudio retrospectivo de marzo a mayo del año 2020 con una población de 89 pacientes evaluados por neurología, el 65.1%

presentó complicaciones neurológicas como encefalopatía, evento cerebrovascular y lesiones encefálicas agudas no vasculares. Estas complicaciones fueron muy frecuentes en pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva. (27)

En un estudio de casos y controles realizado en marzo del año 2020 en Reino Unido; se incluyeron 785 participantes, 401 pacientes con infección por SARS-CoV-2 y los 384 restantes fueron controles, con el objetivo de describir cambios cerebrales. Se compararon los dos grupos de estudio donde se evidenció que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con una edad media de 62 años, presentaron reducción en el grosor de la materia gris en la corteza orbitofrontal y circunvolución parahipocámpica, cambios en regiones conectadas a la corteza olfativa, reducción global del tamaño del cerebro y mayor deterioro cognitivo. (5)

## **2.1 Complicaciones sistema nervioso central y eventos cerebrovasculares**

La infección por el virus SARS-CoV-2 provoca una respuesta inflamatoria severa o reacción exagerada del sistema inmune innato, conocida como “tormenta de citoquinas”, estas producen una respuesta inmune sistémica severa. Esta respuesta a nivel del sistema nervioso cerebral puede ser la causante de meningitis, encefalitis, encefalomielitis aguda diseminada, mielitis, encefalopatías y muerte. Se deduce que las manifestaciones respiratorias súbitas y/o severas, sean por compromiso de mecanismo neurológico central, considerando la presencia de lesión neuronal primaria en centros cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo puede conducir a insuficiencia respiratoria y/o muerte. (2,3)

El SARS-CoV-2 se replica en los neumocitos causando inflamación intersticial y alveolar, como consecuencia se tiene un intercambio gaseoso alveolar afectado o disminuido. Por lo anterior, se genera hipoxia induciendo un metabolismo anaeróbico en las células del sistema nervioso central, edema celular intersticial e isquemia y vasodilatación a nivel de la circulación cerebral, por lo que los pacientes pueden desarrollar un evento cerebrovascular y/o síncope. Personas fallecidas con diagnóstico de COVID-19, han mostrado edema cerebral y degeneración neuronal. (1)

En el estudio de análisis crítico realizado en El Salvador de siete estudios de literatura publicados de diciembre del 2019 a diciembre del 2020, en cuanto a los procesos infecciosos del sistema nervioso central como meningitis o encefalitis, la encefalitis viral se asoció a lesiones inflamatorias parenquimatosas, desencadenadas por el potencial neuro-invasivo del virus SARS-CoV-2. Se detectó dicho virus en el líquido cefalorraquídeo y en tejido cerebral. Se reportaron manifestaciones centrales como: alteración del estado de conciencia, encefalopatía, delirio y

crisis epilépticas entre 0.5 - 4.8%. Otros síntomas neurológicos que fueron reportados, se describió cefalea, incluso en fases tempranas en un 6.5 - 70.3%, el vértigo reportado con una frecuencia variable entre 17 - 26.2% y ataxia en un 0.5%. (3, 6)

En marzo y abril del año 2020 se realizó un estudio observacional de casos en Strasbourg, Francia, con 58 pacientes ingresados al hospital con diagnóstico de COVID-19; 7 pacientes ya padecían alteraciones neurológicas. Signos difusos del tracto corticoespinal con hiperreactividad de los reflejos osteotendinosos, movimientos clonus en el tobillo y reflejo bilateral del extensor plantar, estaban presentes en 39 pacientes, representando el 67%. De los 58 pacientes, 40 pacientes presentaron agitación al momento de suspender sedación, evidenciaron confusión en 26 de los 40 pacientes antes descritos. Se asocia la infección por SARS-CoV-2 con encefalopatía, presencia de agitación, confusión y signos corticoespinales. (41)

Se realizó un estudio retrospectivo de marzo a abril del año 2020 en 46 centros de Francia con 222 pacientes con diagnóstico de COVID-19. El objetivo fue describir las características y complicaciones neurológicas asociadas a pacientes con infección por SARS-CoV-2. Las complicaciones neurológicas más asociadas a estos pacientes fueron encefalopatía en un 30.2%; evento cerebrovascular isquémico en un 25.7%; encefalitis 9.5% y síndrome de Guillain-Barré en el 6.8%. (9)

Se realizó un informe de casos en Reino Unido en abril del año 2020 con el historial de 125 pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2 con el objetivo de investigar las complicaciones neurológicas asociadas a esta infección a nivel nacional. El 62% (77 pacientes) presentó un evento cerebrovascular; de estos casos el 74% fue un evento cerebrovascular isquémico y en un 12% hemorragia intracerebral. Se reportó 39 casos que representan un 31% con alteración del estado de la conciencia, comprendiendo un 23% de casos con encefalopatía y 18% se diagnosticó con encefalitis. (8)

En un estudio descriptivo retrospectivo-observacional, realizado en España y publicado en el año 2020, observaron pacientes ingresados a cuidados intensivos de abril a junio del mismo año por infección respiratoria grave por SARS-CoV-2, se reportaron 30 pacientes con sintomatología neurológica: el 93.3% fue síndrome confusional agudo, 50% patología neuromuscular, 16.6% cefalea, el 13.3% desarrollaron patología cerebrovascular y en el 13.3% se diagnosticó encefalopatías/encefalitis. (32)

Del estudio mencionado anteriormente el tiempo medio estimado entre el inicio de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 y síntomas neurológicos fue de 10 días. Se realizaron

pruebas de neuroimagen en todos los pacientes, resonancia magnética cerebral o tomografía computarizada cerebral, dependiendo del cuadro clínico de los pacientes. En los resultados de estudios de imágenes se evidenció que el 33.3% fueron normales, sin embargo, se evidenciaron patologías en los siguientes: 11 casos con lesiones lacunares crónicas, 4 encefalopatías radiológicas, 2 trombosis venosas, 2 hemorragias intraparenquimatosas y 1 cavernoma (en pacientes con alteraciones de la coagulación debido a enfermedad COVID-19). (32)

En una revisión sistemática realizada en Perú y publicada en el año 2021, se registraron con mayor frecuencia casos de meningitis y encefalitis asociadas a infección por SARS-CoV-2, desde mediados de abril del año 2020 cuando se registró caso en paciente japonés, cuyo líquido cefalorraquídeo dio positivo para SARS-CoV-2, este hallazgo y la presencia de dicho virus en autopsias cerebrales en pacientes diagnosticados con COVID-19 orientó a la invasión viral directa al sistema nervioso central. (3)

En cuadros de encefalomielitis aguda diseminada y encefalopatías, pueden estar asociadas al daño indirecto de la infección por dicho virus por la respuesta exagerada del sistema inmune, en especial en pacientes con cuadro clínico severo/crítico. Se vinculó el virus de SARS-CoV-2 con eventos cerebrovasculares agudos de tipo isquémico o hemorrágico, dichas complicaciones se observaron con mayor frecuencia en pacientes con comorbilidades, en especial coagulopatías y/o hipertensión, cuadros severos e individuos de edad avanzada. (3)

Existen varias complicaciones neurológicas asociadas a infección aguda por SARS-CoV-2 las cuales se describen a continuación.

### **2.1.1 Encefalopatía**

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral de una o varias de sus funciones, que se manifiesta como alteración de la conciencia aguda o subaguda, cuadros confusionales, entre otros. Se presenta con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, comorbilidades previas, factores de riesgo vascular y síntomas respiratorios agudos. Cuadro producido por diversas enfermedades sistémicas de diferente etiología como: infecciosas, hepática, hipoxia/hipercapnia, isquémica, tóxicos, trastornos renales, enfermedades metabólicas, efectos de fármacos, entre otras, que en su mayoría son reversibles. (38, 42)

Se asoció la encefalopatía de pacientes diagnosticados con COVID-19 a causas tóxicas y metabólicas, además los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave siendo un factor de riesgo elevado para desarrollar esta patología. Se ha dado un tratamiento sintomático, incluyendo el control de la hipoxia y uso de medicamentos antiepilépticos. (1)



Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos graves tienen mayor riesgo de presentar encefalopatía como complicación inicial de COVID-19. En un estudio de análisis crítico realizado en El Salvador de siete estudios de literatura publicados de diciembre del 2019 a diciembre del 2020, se describió que la encefalopatía aguda constituye disfunción cerebral reversible secundaria a alteraciones metabólicas, toxemia sistémica o hipoxemia. La frecuencia de encefalopatía en pacientes con COVID-19 se reportó entre 10-57%. Se ha identificado alteración de la conciencia, reducción del nivel de alerta, presentado clínicamente como: somnolencia, confusión, delirio, estupor y/o coma; la frecuencia es variable, se describió en un 14.8%. (2, 6, 43)

En un artículo publicado en marzo en el año 2020 realizado en Polonia por profesionales de cuidados intensivos en donde describieron una serie de casos diagnosticados con COVID-19, se reportó encefalopatía en el 25%, quienes habían presentado delirio. Algunas publicaciones describieron la presentación de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda en pocos casos, sin embargo, en uno de ellos se reportó caso de alteración de la conciencia con afectación talámica bilateral evidenciado en resonancia magnética cerebral. (2, 6, 43)

En el hospital Santa Marcelina Sao Paulo, Brasil se realizó un estudio observacional con 63 pacientes estudiados de marzo a junio en el año 2020, el objetivo era comparar hallazgos clínicos en una población latinoamericana con diagnóstico de COVID-19 de clase socioeconómica media. Se evidenció que la encefalopatía fue la segunda complicación neurológica que afectó al 27% de los casos, comparado dicho grupo con los pacientes sin encefalopatía se concluyó que la edad y el sexo no tuvieron diferencias relevantes, cabe mencionar que ambos grupos presentaron altos niveles de marcadores inflamatorios. (10)

Se realizó un reporte de caso en julio en el año 2020 en España, paciente femenina de 56 años en unidad de cuidados intensivos, sin comorbilidades asociadas. Requirió 10 días de ventilación mecánica invasiva y 48 horas fuera de la unidad de cuidados intensivos inició con un estado de confusión, desorientación temporal, espacial e incoherencia al hablar, sin ningún otro síntoma asociado, el encefalograma evidenció hiperactividad generalizada. A las 72 horas de haber presentado el cuadro confusional, neurológicamente ya no presentó ningún síntoma. Fue diagnosticada como encefalopatía inflamatoria secundaria a infección por SARS-CoV-2. (44)

### **2.1.2 Encefalitis/meningitis**

La encefalitis/meningitis es un síndrome clínico que surge por un proceso infeccioso e inflamatorio del parénquima cerebral, incluye afectación encefálica usualmente focal. Cuando la

causa etiológica es viral implica que el microorganismo invade y se replica en las células del parénquima cerebral, se puede demostrar en estudios histológicos o en el aumento de células inflamatorias en líquido cefalorraquídeo. El virus SARS-CoV-2 es neurotrópico, este virus puede causar encefalitis caracterizado por síntomas como: fiebre, cefalea, trastornos de conducta, crisis epilépticas y alteración de la consciencia. En algunos casos se confirmó la presencia de PCR de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo. (38, 42, 45)

Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo multicéntrico del 17 de marzo al 6 de junio de 2020 por la Sociedad Española de Neurología (SEN) con 232 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y que presentaron síntomas neurológicos, el 21.9% tuvo encefalopatías o encefalitis. La SEN concluyó con este estudio que las encefalopatías y encefalitis fueron de las complicaciones neurológicas más asociadas a pacientes con infección por SARS-CoV-2. (38)

Se reportó caso de meningitis/encefalitis en Japón, paciente masculino de 24 años quien inició en febrero del año 2020 con cefalea, fatiga y fiebre en el primer día; consultó en 2 ocasiones con personal de salud. Al noveno día, paciente fue encontrado en el suelo con alteración de la consciencia y trasladado al hospital, presentó convulsiones generalizadas aproximadamente por un minuto. Al llegar al hospital, presentó Glasgow en 6 con estabilidad hemodinámica. Se realizó tomografía cerebral la cual no evidenciaba edema cerebral, tomografía pulmonar evidenció opacidad pequeña en el lóbulo superior derecho y basales bilaterales. Se realizó prueba de PCR para SARS-CoV-2 nasofaríngeo y en líquido cefalorraquídeo (LCR), dando como resultado negativo en prueba nasofaríngea y resultado positivo en el LCR. Paciente diagnosticado con meningitis/encefalitis y neumonía viral por COVID-19. (46, 47)

A dicho paciente se le realizó resonancia magnética cerebral a las 20 horas posterior al ingreso en cuidados intensivos, la cual reveló hallazgos asociados a ventriculitis lateral derecha y encefalitis principalmente en el lóbulo temporal medial derecho y el hipocampo. Se consideró como diagnóstico diferencial esclerosis del hipocampo que acompaña a la encefalopatía postconvulsiva, la esclerosis del hipocampo se considera poco probable por no tener historia de episodios convulsivos. Por lo que dicho caso se reporta como encefalitis causada por SARS-CoV-2. (46, 47)

Se identificaron dos casos atendidos en un hospital de tercer nivel en Zaragoza, España en marzo del año 2020, quienes presentaron sintomatología neurológica por SARS-CoV-2. A continuación se describen: (48)

Caso número 1, paciente masculino de 52 años, sin antecedentes médicos de importancia, consultó por historia de fiebre y cefalea de 4 días de evolución, 2 horas previo a consulta presentó clínica neurológica caracterizada por alteraciones en la marcha y disartria de inicio súbito. Al examen físico con bradipsiquia y habla disártrica, se realizó tomografía computarizada cerebral, la cual no mostró alteraciones, el test rápido para virus sincitial respiratorio, influenza A y B fueron negativos, al igual que para *Legionella* y *Neumococo*. Se realizó hisopado PCR nasofaríngeo para SARS-CoV-2 con resultado positivo. (48)

A las 3 horas posterior a ingreso, presentó crisis convulsiva tónico-clónica generalizada con obnubilación postcrítica mantenida por lo que ingresó a cuidados intensivos, bajo ventilación mecánica orotraqueal; a las 24 horas de dicho ingreso presentó midriasis bilateral, realizaron nuevo estudio de tomografía computarizada cerebral que evidenció hipodensidades cortico-subcorticales en surcos de la convexidad frontal de predominio derecho y signos de edema cerebral difuso. (48)

Se realizó tercera tomografía computarizada cerebral que evidenció hipodensidades múltiples, compatibles con leucoencefalopatía diseminada autoinmune. El electroencefalograma manifestó criterios de mal pronóstico y datos de doppler cerebral compatibles con muerte encefálica, el paciente falleció. (48)

En el caso número 2, paciente masculino de 70 años con antecedentes hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea-hipoventilación, dislipidemia, antecedente consumo tabaquismo y consumo moderado de alcohol. Paciente diagnosticado con COVID-19 acudió a urgencias con historia que hace 3 días inició con deterioro estado general, inestabilidad y dificultad para la bipedestación. Al examen físico, paciente con signos vitales en rangos normales, sin dificultad respiratoria, no ruidos patológicos, se realizó tomografía computarizada cerebral sin alteraciones agudas. (48)

Paciente evaluado por departamento de neurología, indicaron sospecha de delirium o abstinencia por alcohol. Se realizó nuevamente tomografía computarizada cerebral y angiotomografía computarizada cerebral, no evidenciaron alteraciones. Se reportó deterioro neurológico con aparición de patrón respiratorio de Cheyne-Stokes y desaturación de 88%, se realizó angiotomografía computarizada pulmonar que mostró embolismo pulmonar de pequeño vaso, se trasladó a cuidados intensivos bajo ventilación mecánica invasiva. El electroencefalograma evidenció status epiléptico no convulsivo. Resonancia magnética cerebral

con signos de encefalopatía de pequeño vaso, sin embargo, no justificó cuadro clínico de paciente sin mejoría, posteriormente fallece. (48)

La encefalitis se conoce como la aparición de una encefalopatía aguda y mantenida por más de 24 horas, sintomatología como irritabilidad, letargo, alteración de la conducta, fiebre, vómitos, convulsiones, etc. Se tomó en cuenta alteraciones de electroencefalograma y/o estudios de imagen compatibles con dicho cuadro. (48)

En una revisión retrospectiva multidisciplinaria de casos clínicos realizada de abril a mayo del año 2020 en el Hospital Nacional Queen Square Londres, Inglaterra. Se expusieron 43 casos clínicos de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentaron alteración del sistema nervioso, 10 de los pacientes presentaron confusión y desorientación asociado a psicosis con estudios de imágenes normales por lo que se diagnosticó encefalopatía con delirio. (31)

En una revisión de estudios realizada en mayo del año 2020 en Barcelona, España. Se describió un caso de paciente femenina de 56 años atendida en unidad de cuidados intensivos en Wuhan, inició con alteración del estado de la conciencia con tomografía axial computarizada cerebral normal, para el diagnóstico de encefalitis realizaron una secuenciación genómica en líquido cefalorraquídeo, donde se confirmó al aislar SARS-CoV-2. (1)

Se presentó caso clínico en Colombia de un paciente con alta sospecha de encefalitis viral parainfecciosa por SARS-CoV-2, masculino de 57 años, antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, obesidad grado I y dislipidemia, consultó a urgencias el día 10 de julio de 2020, con historia de astenia, adinamia, somnolencia y mialgias generalizadas de 1 día de evolución, posteriormente inició con paroxismos de agitación y desorientación. (49)

Al ingreso paciente agitado, apráxico, desorientado en tiempo, espacio, persona, sin sostener contacto visual con el examinador, Glasgow 13, presión arterial 190/110 mmHg, se consideró emergencia hipertensiva, se controló sin mejoría en sintomatología neurológica. En tomografía computarizada cerebral hipodensidades en el núcleo caudado izquierdo, sin otras alteraciones como áreas de isquemia o sangrado y tomografía axial computarizada de tórax evidenció infiltrados intersticiales parahiliares bilaterales con ocupación alveolar en vidrio despulido en lóbulo superior derecho, generó sospecha de infección por SARS-CoV-2, se le realizó hisopado nasofaríngeo PCR SARS-CoV-2 con resultado positivo. (49)

Se realizó: punción lumbar para toma de líquido cefalorraquídeo con hiperproteínorraquia sin hipoglucoorraquia con celularidad normal, gram sin bacterias, panel de meningitis/encefalitis habitual el cual resulto negativo, resonancia magnética nuclear se encontró en límites normales.

Se presentó hallazgo del líquido cefalorraquídeo asociado a infección viral debido que este suele presentar leucocitos ligeramente aumentados o en rangos normales, normoglucorraquia, proteínas normales o hiperproteíorraquia no tan marcada, incluso se han reportado líquido cefalorraquídeo normal en pacientes con COVID-19 aislado o con síndrome de Guillain-Barré concomitante. (49)

Se reportó caso clínico en septiembre del año 2021, paciente masculino de 25 años de edad con antecedente médico de hidrocefalia obstructiva postraumática con derivación ventrículo peritoneal desde hace 5 años, consultó área de salud y trasladado al Hospital Clínico Quirúrgico “Faustino Pérez” en Cuba. Inició con fiebre de 38.5°C, náuseas, 6 vómitos con restos alimenticios y cefalea frontoparietal. Por sintomatología se realizó prueba PCR para SARS-CoV-2 con resultado positiva. Se realizó tomografía axial computarizada simple cerebral, informó borramiento de los surcos cerebrales, con ligera dilatación de ventrículos laterales, se evaluó por neurocirugía con diagnóstico presuntivo de encefalitis viral por sintomatología neurológica y hallazgo en tomografía. (50)

Paciente con examen físico al ingreso: febril, hemodinámicamente estable, consciente, somnoliento, sin embargo, el primer día hospitalizado, presentó astenia, cefalea holocraneana, fotofobia, consciente, orientado en tiempo, espacio, persona, sin defecto motor o signos meníngeos, posteriormente se reportó confusión mental y persistencia de cefalea, le realizaron punción lumbar la cual se interpretó como encefalitis viral. (50)

Al tercero y cuarto día hospitalizado, paciente desorientado, somnoliento, poco colaborador con alteración de la conducta, no presentó defectos motores. En el quinto día el paciente con mejoría clínica, consciente, orientado en tiempo, espacio y persona, afebril, sin cefalea. Días posteriores paciente con periodos cortos de alteración conductual y somnolencia ocasional, sin embargo, se evidenció mejoría clínica de paciente, a los 17 días hospitalizado se da egreso a paciente con evolución favorable. Paciente quien presentó manifestaciones encefálicas agudas como sintomatología principal, al momento de diagnosticar COVID-19, se reporta caso por encefalitis viral. (50)

Se realizó un reporte de casos en el sistema de salud de Polonia publicado en febrero del 2022, a continuación se detallan dos casos: paciente femenina de 71 años al ingreso presentó alteraciones en el lenguaje y desorientación en tiempo, espacio y persona. Antecedentes médicos de hipertensión arterial, hipertiroidismo y una lesión isquémica crónica a nivel cerebral. Pruebas de laboratorio sin mayor alteración, PCR sobre parámetros normales 52.61mg/L. Según el cuadro

clínico y los resultados de laboratorio se concluye el diagnóstico de encefalitis asociado a infección por SARS-CoV-2. (51)

De los casos presentados en Polonia: paciente masculino de 71 años con infección por SARS-CoV-2, antecedente de evento cerebrovascular con hemiparesia sin alteración verbal ni lógica, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, obesidad y fumador. En el ingreso presentó afasia sensorial y motora con requerimiento de oxígeno complementario. La tomografía axial computarizada cerebral evidenció hematoma intratálámico izquierdo. Resultado de laboratorios elevados: PCR 53.79mg/L, IL-6 62.1pg/L, Dímero D 20,777 mcg/L. Durante la estancia hospitalaria la evolución clínica fue crítica, inició con tetraparesia y signos meníngeos, al octavo día intrahospitalario paciente presentó dilatación pupilar seguido de falla ventilatoria, finalmente falleció. El reporte de casos concluyó que la infección por SARS-CoV-2 estaba asociada al desarrollo de encefalopatía severa. (51)

### **2.1.3 Crisis epilépticas**

Se define como crisis epiléptica a la aparición transitoria de síntomas y/o signos neurológicos provocados por una actividad neuronal excesiva anormal en el cerebro. Las crisis epilépticas y el status epiléptico fueron dos de las manifestaciones neurológicas más frecuentes reportadas en pacientes diagnosticados con COVID-19 y lleva una alta tasa de mortalidad comprendida entre el 5 y el 39%. (21, 52)

Una revisión sistemática sobre crisis epilépticas realizada en Italia desde diciembre del 2019 a enero del 2021, se incluyeron 47 pacientes de los cuales el 57.4% presentaron crisis epilépticas después de presentar sintomatología respiratoria o gastrointestinal por COVID-19 y el 14.9% presentaron crisis epilépticas antes de la aparición de sintomatología por infección de SARS-CoV-2. Se contó con datos de electroencefalograma en el 70.2% de los pacientes estudiados, las anomalías se evidenciaron principalmente en actividad epileptiforme continua en el 51.1% y en el 17% se presentó actividad continua de onda lenta; se evidenció un patrón específico en el 30.4%. (21)

Por lo que se realizó tomografía computarizada cerebral en el 59.6% de los pacientes con resultados anormales en el 29.8%, resonancia magnética cerebral en el 54.7% de los casos con resultados anormales en el 42.6%. Estos hallazgos incluían lesiones inflamatorias, atrofia cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible, hemorragia cerebral, tumor cerebral y cambios inespecíficos. Se realizaron pruebas de PCR para SARS-CoV-2 en líquido

cefalorraquídeo fueron positivas en 4 pacientes (8.5%). El status epiléptico puede presentarse como una manifestación neurológica por infección de SARS-CoV-2. (21)

En estudio multicéntrico retrospectivo publicado en el año 2020, realizado entre el 18 de enero al 18 de febrero de dicho año en 42 hospitales en China, con el objetivo de identificar la incidencia y el riesgo de convulsiones sintomáticas agudas en personas con infección aguda por SARS-CoV-2. Se incluyeron 304 pacientes, se identificaron 108 casos clínicos severos/críticos. En dicha población estudiada no se evidenciaron convulsiones, ninguno de ellos tenía antecedente de epilepsia, únicamente se reportó compromiso a nivel de sistema nervioso central en 8 pacientes, presentaron encefalopatía. (53)

En marzo del año 2020, se reportó caso de paciente femenina de 30 años de edad, previamente sana, sin antecedentes de crisis epilépticas, ni antecedentes familiares relacionados a trastornos convulsivos, ingresó a urgencias del *Hospital Bou Ali Sina* de la provincia de *Mazandaran* en Irán, por convulsión tónico-clónica generalizada. Paciente inició con tos seca, 5 días previos al ingreso, presentó fiebre y fatiga, la primera convulsión tónico-clónica generalizada ocurrió 2 días previos al ingreso durante el sueño, posteriormente, las convulsiones recurrentes o persistentes aproximadamente 5 crisis cada 8 horas. (54)

Paciente presentó crisis convulsiva al ingreso hospitalario, posterior a crisis se reportó paciente somnolienta y confusa durante 30-60 minutos, recuperación de conciencia entre crisis epilépticas. En cuanto a examen neurológico, paciente somnoliento con desorientación en tiempo, movilización de extremidades superiores e inferiores, no rigidez de cuello, reflejos tendinosos profundos normales y examen general normal. Resonancia magnética se reportó como normal, por sintomatología respiratoria de paciente se realizó tomografía de tórax la cual reveló opacidades focales en vidrio esmerilado, se le realizó prueba de SARS-CoV-2 nasofaríngeo la cual se reporta positiva. Según estudio de paciente se consideró que la posible causa de convulsiones sea justificada por encefalitis o la invasión de virus a nivel cerebral y los efectos tóxicos de la tormenta de citoquinas. (54)

Una revisión sistemática realizada en Estados Unidos y publicada en febrero del año 2021 sobre crisis convulsivas presentadas en pacientes diagnosticados con COVID-19. Se recopiló información de diversos artículos relacionados, un estudio transversal mostró que la incidencia de infección por SARS-CoV-2 y la tasa de letalidad es mayor en pacientes con antecedente de epilepsia en comparación a población sin dicho antecedente. Se describieron casos de pacientes que presentaron convulsiones focales de nueva aparición, convulsiones en serie y estado epiléptico, la etiología de las convulsiones se consideró multifactorial debido a comorbilidades de

pacientes, fallo multiorgánico, hipoxemia, alteraciones metabólicas. Algunos pacientes presentaron sintomatología o afectación neurológica como eventos cerebrovasculares o encefalitis, se detectó presencia de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en dos pacientes. (55)

Según revisión de estudios realizada en Estados Unidos y publicada en enero del año 2022, la prevalencia de convulsiones en COVID-19 varió entre 0 a 26%. En dicha revisión, dos de los estudios más amplios con más de 4,000 pacientes con COVID-19 en Nueva York e Irán, observaron convulsiones en menos de 1% de los casos. Un estudio en Chicago, mostró que el 26% de su cohorte presentó convulsiones, sin embargo, su cohorte se estableció por los pacientes positivos para COVID-19, ingresados específicamente en una unidad de neurología o con una consulta a dicho departamento. (56)

Las crisis epilépticas no se han correlacionado directamente con la gravedad de la enfermedad por infección por SARS-CoV-2 o los marcadores inflamatorios, sino estas se relacionaron en pacientes con antecedente de epilepsia y lesiones a nivel cerebral. El riesgo global de crisis epilépticas de nueva aparición en infección aguda por COVID-19 es bajo. Según revisión de estudios, estos han informado la exacerbación o aumento de convulsiones durante el COVID-19, sin embargo, esto puede ser multifactorial y no puramente relacionado a infección de dicho virus. (56)

#### **2.1.4 Mielitis aguda**

Se evidenció caso en paciente masculino de 66 años quien ingresó con historia de fiebre y fatiga de 2 días de evolución en Wuhan, China. Paciente refirió iniciar con fiebre sin causa aparente el 8 de febrero del 2020, temperatura máxima corporal de 39°C asociado a fatiga, no refirió tos, asma y disnea. Consultó a hospital en donde evalúan y dan tratamiento ambulatorio. (57)

El 13 de febrero del 2020, realizó tomografía computarizada de tórax que evidenció cambios parciales en ambos campos pulmonares, debido a imagen realizaron prueba SARS-CoV-2 nasofaríngeo el cual dio positivo. Paciente con COVID-19 leve es ingresado en el hospital de la Cabaña en Wuhan y tratado con aislamiento, presentó fiebre 40°C por la noche, inició con debilidad en ambos miembros inferiores con incontinencia intestinal y urinaria, la cual progresa y se reportó parálisis flácida de miembros inferiores; estado clínico de paciente deterioró rápidamente por lo que se traslada a unidad de cuidados intensivos. (57)



Al examen neurológico evidenció fuerza muscular 3 con reflejos normales en miembros superiores bilaterales y notable deterioro de fuerza muscular 0 con hiporreflexia en miembros inferiores bilaterales, del mismo modo se evaluó sensibilidad la cual se reportó intacta en miembros superiores y deterioradas en ambos miembros inferiores. Se evidenció nivel sensorial en T10, se realizó prueba de pinchazo, con sensaciones de parestesia y adormecimiento por debajo de dicho nivel; los reflejos tendinosos disminuyeron, el dolor, temperatura y sensaciones táctiles disminuyeron por debajo de dicho nivel. (57)

Se le realizaron múltiples estudios descartando etiología por: *Chlamydia pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus coxsackie, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de parainfluenza, *Citomegalovirus*, virus sincitial respiratorio, virus de la gripe A y B, células T de infección tuberculosa. Previo a tratamiento, el 15 de febrero del 2020, le realizaron tomografía computarizada de tórax la cual mostró sombra borrosa de alta densidad en lóbulo superior de campo pulmonar izquierda y sombra de vidrio deslustrado en segmento anterior del lóbulo superior de campo pulmonar derecho, sugestivo a neumonía viral. (57)

Se realizó tomografía cerebral la cual evidenció infarto lacunar bilateral de los ganglios basales y paraventricular y atrofia cerebral. Basándose en la mielitis flácida aguda presentada por paciente en miembros inferiores, incontinencia urinaria e intestinal y el nivel sensorial en T10, se diagnosticó mielitis aguda, esto indicó que dicha patología puede ser complicación neurológica por COVID-19. (57)

### **2.1.5 Evento cerebrovascular**

Los eventos cerebrovasculares se caracterizan por daño al tejido cerebral debido a afección de la circulación sanguínea y los vasos sanguíneos. Se ha evidenciado que los procesos inflamatorios sistémicos severos o lesiones inmunológicas afectan el tejido neuronal y en pacientes diagnosticadas con COVID-19 se ha evidenciado liberación masiva de citocinas (tormenta de citocinas), lo cual predispone al aumento de permeabilidad vascular con edema cerebral, aumenta la posibilidad de coagulopatía y asociándose a eventos cerebrovasculares. (2, 58)

En un estudio de análisis crítico realizado en El Salvador de siete estudios de literatura publicados de diciembre del 2019 a diciembre del 2020, se reportó como complicación neurológica más frecuente el evento cerebrovascular en su mayoría de tipo isquémico en más de 80% de los casos presentados y es la complicación más severa en pacientes con cuadro clínico severo/crítico por COVID-19 con frecuencia de 42.7%; el diagnóstico se basa en manifestaciones

neurológicas y resultado de neuroimagen como tomografía computarizada o resonancia magnética, las manifestaciones clínicas pueden ser presentadas por déficit motor, afasia, entre otros; sintomatología dependerá de la localización de la lesión por evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico. El evento cerebrovascular está asociado a elevada morbilidad, mortalidad y carga económica en pacientes con COVID-19. (6, 33)

En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Wuhan publicado en el 2020, el 5% de la población a estudio presentaron evento cerebrovascular isquémico; un paciente (0.5%) trombosis cerebral de los senos venosos y un paciente (0.5%) presentó hemorragia cerebral. (1)

En un estudio retrospectivo de un solo centro realizado en un hospital de Wuhan en la provincia de Hubei de enero a marzo en el año 2020, se tomaron a 219 pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en dicho hospital. De los 219, 11 pacientes desarrollaron un evento cerebrovascular (EVC). De los pacientes que desarrollaron ECV: 10 fueron isquémicos y 1 fue hemorrágico. Se reportó que 6 de los 11 pacientes con ECV eran de sexo masculino, 4 pacientes con antecedentes de tabaquismo y 1 con historia de consumo de alcohol. En el estudio se evaluaron también mayores niveles de PCR y de dímero D en los pacientes con ECV lo que predispuso al paciente a un estado de hipercoagulabilidad e inflamación. (24)

En marzo a junio del año 2020, el hospital Santa Marcelina en Sao Paulo, Brasil; se realizó un estudio observacional con 63 pacientes, el objetivo fue comparar hallazgos clínicos en una población latinoamericana con diagnóstico de COVID-19 de clase socioeconómica media. La complicación neurológica más frecuente fue el evento cerebrovascular isquémico y hemorrágico se presentó en 30 pacientes. (10)

La infección por SARS-CoV-2 puede acelerar la aparición de evento cerebrovascular isquémico agudo. La inflamación es un punto clave que contribuye al desarrollo de un evento cerebrovascular como lo reportan varios estudios realizados con pacientes diagnosticados con COVID-19, también se reportaron niveles elevados de PCR y Dímero D. El estado de hipercoagulabilidad en consecuencia aumenta los niveles de citoquinas proinflamatorias y los factores inflamatorios. (14, 24, 59)

En el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud en Perú desde el 11 de marzo hasta el 15 de abril en el año 2020, presentó 153 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 confirmado con hisopado nasofaríngeo, de estos el 1.9% (3 casos) presentó evento cerebrovascular isquémico. Los cuales se describen a continuación: (60)

Caso número 1, paciente masculino de 74 años con antecedente médico de hipertensión arterial y dislipidemia, cumplió cuarentena en casa por COVID-19, ingresó a emergencia con historia que hace 4 horas inició con alteración de la conciencia y alteración del lenguaje de inicio súbito. Al examen neurológico, paciente somnoliento con desviación de la mirada conjugada a la izquierda, afasia de predominio motora, hemiplejía derecha y Babinski derecho. Se realizó tomografía computarizada cerebral, la cual presentó signos tempranos de evento cerebrovascular isquémico en territorio de la arteria cerebral media izquierda, se realizó tomografía computarizada cerebral a las 24 horas y evidenció infarto cerebral en el territorio de la división superior de la arteria cerebral media izquierda. (60)

En el segundo día de hospitalización paciente inició con fiebre, posterior de 3 días inició con disnea, polipnea, requiriendo apoyo suplementario con oxígeno en cánula binasal y alteración en laboratorios, por lo que se realizó tomografía computarizada de tórax la cual evidenció opacidades en vidrio esmerilado, distribución predominante en periférica subpleural en especial en segmentos posteriores de ambos campos pulmonares. Se realizó hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2, el cual resultó positivo. Paciente con mejoría sintomatología respiratoria después de 10 días, afebril y adecuada saturación de oxígeno a aire ambiental. Neurológicamente persistió con afasia y tuvo recuperación parcial del déficit motor. (60)

Caso número 2, paciente femenina de 91 años con antecedente de fibrilación auricular sin anticoagulación, úlcera duodenal no activa e hipotiroidismo, paciente dependiente parcial para realización de actividades diarias y describieron deterioro cognitivo. Paciente que hace 7 días inició con diarrea asociada a hiporexia, hace 3 días presentó debilidad en miembro superior izquierdo, a su ingreso en emergencia, signos vitales en rangos normales, al examen neurológico paciente somnolienta, desorientada en tiempo, espacio y persona con hemiparesia izquierda no proporcional 4 / 5, hemihipoestesia izquierda, Babinski izquierdo positivo. A la auscultación pulmonar se encontró crépitos en ambos campos pulmonares basales. (60)

Por cuadro clínico descrito anteriormente se realizó tomografía cerebral, la cual evidenció infarto cerebral en territorio de la arteria cerebral media derecha; se realizó tomografía computarizada de tórax, la cual evidenció focos con densidad en vidrio esmerilado de distribución periférica bilateral, predominio basal. Se realizó hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2, el cual fue positivo. (60)

Caso número 3, paciente femenina de 61 años, antecedente de hipertensión arterial, ingresó a emergencia con debilidad en hemicuerpo derecho y trastorno del lenguaje de 24 horas de evolución, inicio súbito. Sin sintomatología respiratoria. Al examen neurológico, paciente

somnolienta, afasia global, desviación de la mirada a la izquierda, hemiplejía derecha, hemihipoestesia derecha y Babinski derecho positivo, hipertensa, a la auscultación pulmonar subcréptitos en ambos campos pulmonares basales. Se realizó tomografía computarizada cerebral, se evidenció signo de la arteria cerebral media izquierda hiperdensa, a las 48 horas se mostró infarto extenso del territorio arteria cerebral media izquierda segmento M1. (60)

En la tomografía computarizada de tórax mostró opacidades en vidrio esmerilado bilateral y zonas de consolidación. Se realizó prueba serológica por inmunocromatografía para SARS-CoV-2 IgG/IgM, resultó reactiva para IgG y se realizó hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 la cual resultó negativa. Sin embargo, su evolución fue desfavorable y falleció al cuarto día de ingreso. (60)

En una serie de casos observacionales retrospectivos de pacientes diagnosticados con COVID-19 que presentaron sintomatología y neuroimagen de evento cerebrovascular agudo en Italia desde el 16 de marzo al 5 de abril del 2020. Se identificaron 6 casos clínicos del hospital de Brescia y del hospital de Udine. Se evidenció que el 67% presentaron evento cerebrovascular isquémico y 33% evento cerebrovascular hemorrágico, las complicaciones cerebrovasculares fueron múltiples y bilaterales en el 67% de los casos. A continuación, se exponen los casos clínicos. (28)

Caso número 1, paciente masculino de 64 años quien inició con fiebre, tos y disnea de 6 días de evolución, antecedente tabaquismo, sin ser fumador actual debido a un infarto agudo de miocardio por el cual se sometió hace 13 años a intervención coronaria percutánea. En radiografía de tórax mostró áreas de consolidación bilateral; función respiratoria empeoró progresivamente y posterior a tres días bajo ventilación mecánica invasiva; días posteriores desarrolló insuficiencia renal, aumento de los marcadores inflamatorios, lesión hepática y deterioro neurológico, incapacidad para despertar durante sedación, se determinó fallo multiorgánico. (28)

En el dieciseisavo día, se realizó tomografía computarizada cerebral evidenció múltiples lesiones hipodensas que afectaron regiones corticales y subcorticales de ambos hemisferios cerebrales y tomografía computarizada de tórax, la cual mostró consolidaciones extensas bilaterales y opacidades en vidrio deslustrado y un defecto de llenado en arteria pulmonar derecha debido a embolia pulmonar y también se detectó área hipodensa cuneiforme en el bazo. Tres días después de la realización de tomografías, el paciente falleció. (28)

Caso número 2, paciente masculino de 75 años quien inició con fiebre y tos de 5 días de evolución con diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial como antecedentes médicos.

Tomografía de tórax mostró opacidades bilaterales en vidrio deslustrado, en el día 12 la función respiratoria deterioró, paciente fue encontrado inconsciente con hipoxemia severa y hemiparesia de lado izquierdo. La tomografía computarizada cerebral evidenció hipodensidad córtico-subcortical sobre el giro cingulado derecho con oclusión de la arteria pericallosa derecha. (28)

En el veinteaño día, el estado neurológico del paciente empeoró con escala de Glasgow de 3, una tomografía computarizada cerebral nueva mostró lesiones isquémicas múltiples, bilaterales, supratentoriales (frontal y parietal derecho, perirrolándico izquierdo y occipital bilateral) e infratentoriales (vermiana y hemisferio cerebeloso izquierdo). En la tomografía computarizada de tórax se evidenció extensión de opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones, afectando aproximadamente 75% del parénquima pulmonar. El electroencefalograma mostró enlentecimiento bilateral del ritmo de fondo con ondas agudas frontales. Al día 38, presentó inestabilidad hemodinámica y falleció. (28)

Caso número 3, paciente masculino de 82 años quien presentó fiebre, tos y disnea de 7 días de evolución, antecedentes médicos de diabetes mellitus tipo II, miocardiopatía hipertensiva, regurgitación de la válvula aórtica, antecedente de endarterectomía carotídea izquierda y evento cerebrovascular transitorio previo. Por sintomatología, se realizó radiografía de tórax, la cual mostró opacidades en vidrio esmerilado con afectación en regiones periféricas y basales en ambos pulmones, sin efusión pleural significativa. Al octavo día presentó hemiparesia izquierda, se realizó tomografía computarizada cerebral, la cual evidenció nueva área hipodensa de pequeño tamaño en tálamo derecho de origen isquémico. En el tercer día de hospitalización, se realizó nuevamente tomografía cerebral, la cual evidenció aparición de pequeña zona hipodensa adicional en el centro semioval, no se detectaron hemorragias intra-axiales. En el cuarto día de hospitalización paciente inestable y fallece. (28)

Caso número 4, paciente femenina de 76 años con historia de fiebre y tos de 10 días de evolución con antecedentes médicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, sustitución de válvula aórtica y evento cerebrovascular. La tomografía de tórax evidenció múltiples áreas de opacidades en vidrio esmerilado y consolidaciones los cuales afectan predominantemente en lóbulos inferiores. Familiares refirieron episodios transitorios de alteración de la conciencia, confusión. Paciente presentó convulsiones focales y se indicó levetiracetam, se realizó tomografía computarizada cerebral que mostró pequeña área hipodensa de 5 mm en la cabeza del núcleo caudado derecho referible a un infarto lacunar. (28)

En el quinto día, resonancia magnética cerebral con medio de contraste evidenció pequeña zona redondeada de restricción de la difusión en la circunvolución pre-rolándica

izquierda, lesión previamente mostrada en el núcleo caudado derecho era hiperintensa en T2-FLAIR, sin restricción de la difusión, pero con débil realce del contraste, también se observó una pequeña zona de realce cortical-leptomeningeo en la circunvolución frontal media izquierda a nivel del surco frontal superior. La T2\*GRE no reveló lesiones hipointensas compatibles con lesiones hemorrágicas. En los siguientes días, la paciente permaneció con confusión, alteraciones conductuales, incluyendo agresividad y delirio, posterior a 14 días paciente con mejoría parcial condiciones neurológicas. (28)

Caso número 5, paciente masculino de 57 años quien presentó fiebre y tos de 1 semana de evolución, refirió iniciar con disnea 3 días previo a consultar con antecedentes de hipertensión arterial y trombocitosis. La tomografía de tórax mostró opacidades difusas bilaterales en vidrio esmerilado sin efusión pleural, la función respiratoria empeoró progresivamente durante estadía, en tercer día de hospitalización fue trasladado a unidad de cuidados intensivos por ventilación mecánica invasiva. (28)}

En el onceavo día de hospitalización, paciente presentó pupilas dilatadas bilateralmente con Glasgow en 3 puntos. La tomografía computarizada cerebral evidenció hemorragias en ambos hemisferios cerebelosos (diámetro de 4.8 cm en el derecho, y 3.6 cm en el izquierdo) con compresión del cuarto ventrículo y del tronco cerebral, se observó hidrocefalia supratentorial y obliteración difusa de los surcos; paciente falleció. (28)

Por último, el caso número 6, paciente masculino de 57 años, sin antecedentes médicos con historia que hace 10 días inició con tos y fiebre, hace 4 días inició con disnea. Tomografía de tórax mostró opacidades difusas bilaterales en vidrio deslustrado sin efusión pleural. En su quinto día hospitalizado, la función respiratoria empeoró y fue trasladado a unidad de cuidados intensivos para ventilación mecánica invasiva. (28)

Siete días después en unidad de cuidados intensivos, las condiciones neurológicas se deterioraron súbitamente. Paciente con pupilas dilatadas y fijas bilateral. Tomografía computarizada cerebral evidenció, edema cerebral difuso con hemorragia frontal derecha de aproximadamente 6x5.2 cm en plano axial que se extiende al sistema ventricular, los ventrículos se encontraban desplazados a través de la línea media. Otras cuatro hemorragias intra-axiales más pequeñas se evidenciaron en ambos hemisferios, paciente falleció. La mayoría de pacientes en esta serie de casos son población masculina, edad avanzada con comorbilidades, eventos cerebrovasculares isquémicos típicamente múltiples y bilaterales. (28)

Entre el 15 de marzo y 19 de abril del 2020 se realizó un estudio observacional retrospectivo con 3,556 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el sistema de salud de Nueva York, de los cuales 32 pacientes presentaron un evento cerebrovascular isquémico, alrededor del 75% de ellos fallecieron, se evidenció una mortalidad mayor que el resto de pacientes que no presentaron un evento cerebrovascular asociado a infección por SARS-CoV-2. (34)

Un informe de casos publicado en el año 2020, se reportaron 5 casos de evento cerebrovascular isquémico de grandes vasos en pacientes menores de 50 años de edad en la ciudad de Nueva York, pacientes diagnosticados con infección de SARS-CoV-2, uno de ellos con historia de evento cerebrovascular isquémico previo, dichos casos reportados durante 2 semanas del 23 de marzo al 7 de abril del 2020. Uno de ellos descrito a continuación: (61)

Paciente número 1, femenina de 33 años previamente sana presentó cefalea, tos y escalofríos de 1 semana de evolución; inició con disartria progresiva acompañada de adormecimiento y debilidad en brazo y pierna izquierda durante 28 horas. Al consultar a hospital por sintomatología se sospecha de evento cerebrovascular por lo que se realizó tomografía computarizada y angiografía, evidenciando un infarto parcial de la arteria cerebral media derecha con un trombo parcialmente oclusivo en la arteria carótida derecha en la bifurcación cervical. Recibió tratamiento médico, se realizó angiografía al décimo día de hospitalización la cual tuvo resolución completa del trombo encontrado, paciente dada de alta y seguimiento con rehabilitación. (61)

Se presentó un caso de paciente con múltiples eventos trombóticos en Estados Unidos publicado en abril del año 2020, evidenció el desarrollo de evento cerebrovascular isquémico en el transcurso de la hospitalización. Paciente de 80 años de edad, quien ingresó por dolor torácico agudo, diaforesis e hipotensión, se diagnosticó infarto agudo de miocardio con elevación del ST, se realizó angioplastia coronaria, seguida por colocación de un stent y fue ingresado a unidad de cuidados intensivos, se le administró heparina intravenosa. Del mismo modo, presentó parestesias bilaterales en ambos miembros inferiores, pérdida de temperatura y pulsos arteriales, realizaron doppler arterial de miembros inferiores, se confirmó oclusión de múltiples segmentos arteriales. Inició con dificultad respiratoria, se realizó prueba para SARS-CoV-2 con resultado positiva, fue intubado por insuficiencia respiratoria. (62)

Al cuarto día fue extubado con éxito, sin embargo, al quinto día presentó incapacidad para hablar o comprender, desviación de la mirada hacia lado izquierdo, ausencia de parpadeo a la amenaza en lado derecho, hemiplejía hemicuerpo derecho, se sospechó de evento

cerebrovascular isquémico por lo que se realizó resonancia magnética cerebral, quien evidenció evento cerebrovascular isquémico agudo de 60cc en lóbulos insular, temporal, parietal y frontal izquierdo, así como eventos cerebrovasculares isquémicos agudos con menor tamaño en el caudado derecho y hemisferio cerebeloso izquierdo, del mismo modo evidenció conversión hemorrágica en el territorio frontotemporal izquierdo. La angiografía por resonancia magnética mostró oclusión del segmento M1 proximal de la arteria cerebral media izquierda. Paciente no era candidato para trombólisis. (62)

Se reportaron seis casos de pacientes con comorbilidades cardiovasculares, evaluados entre el 1 al 16 de abril de 2020 en el hospital nacional de neurología y neurocirugía, en Queen Square, Londres, Reino Unido con evento cerebrovascular isquémico agudo y diagnóstico de COVID-19, confirmado con PCR para SARS-CoV-2. Los seis pacientes evaluados presentaron oclusión de grandes vasos con niveles de dímero D elevados, 3 pacientes con infartos multiterritoriales, dos con trombosis venosa concurrente y dos pacientes con accidente cerebrovascular isquémico a pesar de tratamiento con anticoagulación. Se describen los casos clínicos a continuación. (63)

En el caso número 1, paciente masculino de 64 años quien 10 días posterior al inicio de sintomatología por COVID-19 (fiebre, tos, mialgia, disnea y pérdida de apetito), inició con insuficiencia respiratoria, por lo que, ingresó a unidad de cuidados intensivos. En el día 15, paciente presentó leve debilidad e incoordinación en miembro superior izquierdo. Resonancia magnética cerebral confirmó oclusión intradural de la arteria vertebral izquierda e infarto agudo del territorio de la arteria cerebelosa inferior posterior izquierda con hemorragia petequeal. En el día 22, presentó incoordinación bilateral aguda y hemianopía homónima derecha, resonancia magnética cerebral mostró extenso infarto agudo del territorio de la arteria cerebral posterior. (63)

Caso número. 2, paciente femenina de 53 años con antecedente de fibrilación auricular, tratamiento con warfarina, presentó 24 días después del inicio de sintomatología por COVID-19 (tos, disnea), presentó confusión aguda, somnolencia e incoordinación, se realizó tomografía computarizada cerebral, confirmó infartos agudos cerebelosos extensos izquierdos y parieto-occipitales derechos; paciente falleció tras deterioro cardiorrespiratorio debido a neumonía por COVID-19. (63)

Caso número 3, paciente masculino de 85 años con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica, quien se presentó 10 días posterior a la aparición de sintomatología de COVID-19, inició con disartria y hemiparesia derecha, tomografía



computarizada cerebral se evidenció oclusión de la arteria cerebral posterior izquierda y un infarto. (63)

Caso número 4, paciente masculino de 61 años con antecedente de hipertensión arterial, historia de evento cerebrovascular previo y alto índice de masa corporal, presentó disartria y hemiparesia izquierda. Se realizó resonancia magnética cerebral la cual mostró infarto agudo del estriado derecho y la angiogramografía pulmonar evidenció un émbolo. (63)

Caso número 5, paciente masculino de 83 años con antecedente médico de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, cardiopatía isquémica, consumo de alcohol y tabaquismo. Presentó disartria y hemiparesia izquierda 15 días después de inicio de síntomas por COVID-19, la angiogramografía computarizada cerebral evidenció oclusión trombótica de una rama proximal M2 de la arteria cerebral media derecha, al día siguiente se mostró infarto de la ínsula derecha. (63)

Por último, se describe el caso número 6, paciente masculino de 73 años, quien inició 8 días posterior a la aparición de sintomatología por COVID-19, disfasia y hemiparesia derecha. En resonancia magnética cerebral se evidenció un trombo en la arteria basilar, estenosis bilateral del segmento P2 e infartos agudos múltiples (tálamo derecho, lóbulo occipital derecho, hemisferio cerebeloso derecho y protuberancia izquierda). (63)

En un reporte de caso publicado en julio del año 2020 en Estados Unidos, paciente de 64 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 al ingreso del hospital con antecedentes médicos de hipertensión, anemia aplásica y esplenectomía, presentó evento cerebrovascular isquémico como dato importante destacó el incremento marcado de dímero D, tiempo de protrombina fibrinógeno y ferritina. En los pacientes con COVID-19 la elevación del dímero D lo correlacionaron como predictor de mortalidad, también se asoció a mayores ingresos hospitalarios y uso de unidad de cuidados intensivos en comparativa con los pacientes con niveles entre rangos normales. Hay evidencia de la relación entre el desarrollo de eventos cerebrovasculares y el estado de hipercoagulabilidad. (14, 64, 65)

En un reporte de casos publicado en agosto del año 2020, se describieron dos casos presentados en hospital de Pensilvania, Estados Unidos. Caso número 1, paciente masculino de 31 años de edad con evento cerebrovascular isquémico y transformación a hemorrágica masiva, quién no indicó antecedentes médicos; paciente inició con malestar general, fiebre leve, tos y artralgia desde hace aproximadamente 1 semana, permaneció en su domicilio, sin embargo, fue trasladado a centro de atención de salud por cefalea súbita y posteriormente pérdida de

conocimiento, se realizó tomografía computarizada cerebral la cual evidenció hemorragia subaracnoidea centrada en fosa posterior, incluyendo cuarto ventrículo. (66)

Paciente recuperó consciencia en el centro de atención de salud y fue trasladado para tratamiento, paciente se notó letárgico y tomografía cerebral computarizada mostró hidrocefalia, se colocó drenaje ventricular externo y tratar aneurisma. Se realizó angiografía cerebral que evidenció aneurisma disecante de la arteria cerebelosa posterior-inferior en lado derecho que se trató con un stent desviador de flujo, se extubó en primer día postoperatorio, se diagnóstica COVID-19 por resultados. El paciente no presentó déficits neurológicos focales, sin embargo, paciente desorientado. El cuadro clínico mejoró de forma gradual y fue dado de alta. (66)

También se describe el caso número 2, paciente femenina de 62 años quien presentó hemiparesia derecha de inicio súbito y afasia, se realizó angiotomografía computarizada cerebral que evidenció oclusión de arteria cerebral media izquierda, se sometió a trombectomía mecánica con recanalización completa. Fue dada de alta a finales de marzo de 2020, 10 días posterior inició con alteración de la consciencia y tomografía computarizada cerebral evidenció conversión hemorrágica con desplazamiento de línea media e hidrocefalia obstructiva que requirió hemicraniectomía descompresiva y colocación de derivación valvular. Se realizó hisopado nasofaríngeo como rutina para valoración de traqueotomía, el cual con resultado positivo para COVID-19, ausencia de síntomas respiratorios o característicos para dicha enfermedad. (66)

Se publicó caso de evento cerebrovascular isquémico en septiembre del año 2020 en España, paciente femenina de 36 años de edad, trabajadora en el área de salud, fumadora sin otras comorbilidades, se evidenció una oclusión de grandes vasos con un trombo flotante en la aorta ascendente y tromboembolia pulmonar. Paciente fue encontrada en el suelo de su apartamento, sin poder movilizar el hemicuerpo derecho y no poder hablar. Al examen físico, se evidenció afasia global y hemiplejía derecha, se le realizó tomografía computarizada cerebral la cual reveló infarto establecido en el territorio de la arteria cerebral media izquierda con una leve desviación de la línea media. (67)

Se realizó angiotomografía computarizada cerebral, mostró oclusión de la arteria carótida interna izquierda, arteria cerebral media y arteria cerebral anterior izquierda con un trombo flotante en la aorta ascendente sin signos de ateromatosis aórtica. La tomografía computarizada de tórax mostró neumonía bilateral y signos de embolia pulmonar aguda bilateral, se le realizó prueba de PCR para SARS-CoV-2 con resultado positivo. Falleció 72 horas después de ingreso hospitalario. Este caso ilustra la asociación importante entre el SARS-CoV-2 y el desarrollo de

tromboembolias sistémicas debido al estado de hipercoagulabilidad, independientemente de la edad de los pacientes. (67)

En un artículo de revisión publicado en octubre del año 2021 en Colombia, evidenció que los hallazgos en neuroimágenes aproximadamente en el 80% de los pacientes se identificaron alteraciones tempranas como pérdida de diferenciación cortico-subcortical en lóbulos parietal y occipital de forma unilateral; el 11% de las tomografías computarizadas cerebrales iniciales no mostraron lesiones. Más de la mitad de los eventos cerebrovasculares fueron en arteria cerebral media, el 17% se evidenciaron en la arteria cerebral posterior, el 17% en arteria vertebral izquierda y el 6% en arteria basilar. Se mostró daño bilateral en el 5% de los pacientes y transformación hemorrágica en el 40% de arteria cerebral media izquierda y el 33% de la arteria vertebral. En esta serie de casos se realizó angiogramía computarizada en la mitad de los casos encontraron en el 11% oclusión de la arteria carótida izquierda y en el 22% en la arteria carótida derecha. (68)

## **2.2 Complicaciones sistema nervioso periférico**

Se han registrado complicaciones a nivel de sistema nervioso periférico, los cuales se manifiestan como disfunciones olfatorias y/o gustativas, rabdomiólisis o enfermedades musculares, síndrome de Guillain-Barré o variantes, y neuropatías. De las manifestaciones más frecuentes a este nivel, se reportan las mialgias, ya sea por inflamación del tejido muscular o rabdomiólisis, se reportó en estudios observacionales de tipo cohortes, revisiones sistemáticas y metaanálisis, una frecuencia variable entre 1.8 - 62.5%. (2, 3)

Otro síntoma reportado es la fatiga como síntoma temprano y asociado a dolor muscular con frecuencia en 38.1 - 69.6%. Secundario a etiología autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, con déficit sensitivo o motor característicos. Anosmia y ageusia como manifestación temprana indica posibles daños a nivel neuronal durante el desarrollo de infección por SARS-CoV-2. En los estudios que reportan síndrome de Guillain-Barré y variantes axonales asociadas a COVID-19, se han presentado en infección aguda por SARS-CoV-2 y en cuadros post-infecciosos con un rango de 5 a 10 días. (2, 3)

Se han descrito casos de síndrome de Miller-Fisher, la cual es una variante rara del síndrome de Guillain-Barré, se asoció a la respuesta exagerada del sistema inmune frente al SARS-CoV-2. En estudios histopatológicos de tejido muscular en pacientes diagnosticados con COVID-19 se identificó atrofia y necrosis, se le atribuye a la activación de receptores ECA II, lo cual se manifiesta clínicamente con miopatías y debilidad. (2, 3)

### 2.2.1 Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré es un grupo de trastornos autoinmunes, se presenta clínicamente como parálisis progresiva aguda/subaguda, aunque presenten etiología distinta, este trastorno es el cuadro más común y severo de la neuropatía paralítica aguda causado por respuesta inmune exagerada a una infección previa que produce una reacción cruzada contra los componentes gangliósidos de los nervios periféricos dirigida a diferentes antígenos en los subtipos desmielinizantes y axonal del síndrome de Guillain-Barré; puede presentarse como una polineuropatía aguda mixta, axonal y desmielinizante con aparecimiento a cualquier edad. (11, 47, 69-72)

Las causas más comunes identificadas son: *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus*, virus de la gripe A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, el virus de Epstein-Barr, hepatitis A y E, virus de varicela Zoster, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros; los tipos de coronavirus estudiados anteriormente como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el virus del Zika, se asocian de la misma manera al síndrome de Guillain-Barré. Las manifestaciones del cuadro clínico clásico del síndrome de Guillain-Barré se presentan con parálisis progresiva, flacidez ascendente o debilidad ascendente rápidamente progresiva y simétrica de miembros, junto con arreflexia o hiporreflexia osteotendinosa, con o sin afectación de nervios craneales, que puede progresar en el transcurso de días a varias semanas. (11, 47, 69-72)

Se puede confirmar diagnóstico con análisis de líquido cefalorraquídeo después del quinto día puede evidenciarse disociación albuminocitológica. Se pueden determinar anticuerpos antigangliósidos y realizarse pruebas de conducción nerviosa para clasificar variantes del síndrome de Guillain-Barré, con una especificidad del 85-98% y una sensibilidad del 56-70%. (11, 47, 69-72)

Se ha evidenciado el síndrome de Guillain-Barré asociado a infecciones por SARS-CoV-2, patrón neurofisiológico desmielinizante o axonal con PCR del virus en líquido cefalorraquídeo negativa. Además, casos con manifestaciones de variedades atípicas del síndrome de Guillain-Barré con parálisis de nervios craneales e incluso ataxia. Se han reportado cerca de 13 estudios, los cuales reportan 17 casos de pacientes diagnosticados con síndrome de Guillain-Barré como complicaciones neurológicas de infección por SARS-CoV-2, con variedades sensitivas o motoras, desmielinizantes y axonales. Se describió en estudios, variedades como el síndrome de Miller Fisher asociado a infección por SARS-CoV-2. (2)

El síndrome de Guillain-Barré se clasifica en 5 grupos principales, según fisiopatológico: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía axonal sensitivo-motora aguda, neuropatía axonal motora aguda, variante faríngea-cérvico-braquial y síndrome de Miller-Fisher; existen diferencias clínicas y serológicos entre estos. (11)

El 23 de enero de 2020, se reportó caso de paciente femenina de 61 años luego de llegar a Shanghái el 19 de enero, tras viajar a Wuhan, presentó debilidad aguda en ambos miembros inferiores y fatiga severa, la cual progresó en 24 horas, la auscultación pulmonar normal, sin ruidos patológicos, en evaluación neurológica se evidenció debilidad simétrica (grado 4/5 del Consejo de Investigación Médica) y arreflexia en ambos miembros inferiores; 3 días posterior al ingreso la sintomatología progresó, fuerza muscular en miembros superiores en 4/5 y de 3/5 en miembros inferiores, la sensibilidad al tacto delicado y al pinchazo se encontraban disminuida a nivel distal. Se le realizó electromiografía en el quinto día, se evidenció latencias distales retardadas y ausencia de ondas F en el curso temprano, hallazgos relacionados a neuropatía desmielinizante, se confirmó síndrome de Guillain-Barré y se inició tratamiento. (73)

En el octavo día (30 de enero), paciente presenta tos, fiebre y la tomografía computarizada de tórax mostró opacidad de vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares, diagnosticando neumonía, le realizaron prueba hisopado orofaríngeo de SARS-CoV-2, la cual resultado positivo, se aisló paciente y se brindó tratamiento complementario por COVID-19. Se da egreso a la paciente en el día 30, con adecuadas condiciones recuperando fuerza muscular normal en miembros superiores e inferiores, retorno de reflejos tendinosos en miembros inferiores y resolución de sintomatología respiratoria, prueba de COVID-19 negativa. (73)

Se realizó una revisión sistemática en Alemania, se incluyeron casos de síndrome de Guillain-Barré asociados a COVID-19; publicados desde el 1 de enero hasta el 20 de julio del año 2020 donde se incluyeron 73 pacientes reportados en 52 publicaciones. La mayoría de los casos reportó sintomatología respiratoria o sistémica de COVID-19 y desarrollo posteriormente síndrome de Guillain-Barré, sin embargo, 2 casos fueron asintomáticos con presencia de dicho síndrome. La forma clínica más frecuente fue variante sensitivo-motora clásica en un 70% de los casos, el 81.8% de los pacientes con estudio electrofisiológicos cumplían criterios para diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda se encontró disociación albuminocitológica clásica presente en el 71.2% de los casos. (25)

Entre el 28 de febrero y el 21 de marzo de 2020, en tres hospitales en el norte de Italia, se evaluó a 5 pacientes que presentaron síndrome de Guillain-Barré tras la aparición de COVID-19. Cuatro de los pacientes de esta serie tenían hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2

positivo, uno de ellos presentó hisopado nasofaríngeo y lavado broncoalveolar negativo, sin embargo, posteriormente prueba serológica positiva para el virus. Los primeros síntomas presentados fueron debilidad en miembros inferiores y parestesias en 4 pacientes y un paciente presentó diplejía facial seguida de ataxia y parestesia. La tetraparesia o tetraplejía generalizada y flácida evolucionó entre 36 horas a 4 días en 4 pacientes, tres de ellos bajo ventilación mecánica. (74)

El intervalo registrado entre los síntomas de COVID-19 y los síntomas de síndrome de Guillain-Barre osciló entre 5 a 10 días. En estudios electrofisiológicos, las amplitudes de los potenciales de acción a nivel muscular eran bajas, pero se obtuvieron; 2 pacientes presentaban latencias motoras distales prolongadas. En la electromiografía, los potenciales de fibrilación estuvieron presentes en 3 pacientes inicialmente, en otro paciente ausentes inicialmente pero posterior a 12 días presentes. Los hallazgos fueron consistentes con una nueva variante axonal del síndrome de Guillain-Barre en 3 pacientes y con un proceso desmielinizante en 2 pacientes. Posterior a 4 semanas de tratamiento, 2 pacientes continuaban en cuidados intensivos y ventilación mecánica, 2 asistían a fisioterapia debido a paraplejía flácida presentaban movimiento mínimo en miembros superiores y 1 paciente dado de alta, era capaz de caminar por su propio medio. (74)

Se reportó caso en Alemania, paciente femenina caucásica de 54 años de edad, sin antecedentes médicos en su historial clínico fue admitida en el departamento de neurología en abril en el año 2020 con una paraparesia aguda proximal, moderada y simétrica (en la escala de Medical Research Council/MRC fue 3/5 proximal y 4/5 distal en extremidades inferiores). Se evidenció arreflexia, hormigueo y entumecimiento en todas las extremidades, estos síntomas iniciaron 3 semanas posterior a prueba orofaríngea de PCR para SARS-CoV-2, la cual resultado positivo y dicha sintomatología ha progresó durante 10 días previo ingreso. No reportó fiebre, ni síntomas gastrointestinales o respiratorios, sin embargo, indicó pérdida transitoria de gusto y olfato de 2 semanas de evolución, antes de aparición sintomatología asociada a síndrome de Guillain-Barré. (69)

Al ingreso de la paciente, el estudio electrofisiológico muestra latencias motoras distales prolongadas y dispersión temporal de los potenciales de acción muscular compuestos del nervio peroneo común en ambas extremidades. La estimulación de los nervios tibiales en el tobillo provocó latencias normales de la onda F con respuestas patológicas de latencia intermedia (ondas A complejas) en ambas extremidades. La electromiografía no mostró signos de denervación; se diagnosticó polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda. Dos días posterior al

ingreso, se evidenció deterioro de la paraparesia y paciente refiere disfagia, por lo que se inició tratamiento con inmunoglobulina en el transcurso de 5 días, lo que evidenció mejoría clínica. Se realizó estudio electrofisiológico a los 14 días posterior a ingreso, sin cambios significativos en comparación con resultado anterior. Recientemente se han reportado 9 casos de síndrome de Guillain-Barré en pacientes diagnosticados con COVID-19, dichos pacientes presentaron entre 5 a 10 días antes de sintomatología neurológica, fiebre y síntomas respiratorios. (69)

El primer caso de Guillain-Barré reportado en Colombia asociado a COVID-19, a mediados de abril del 2020, paciente femenina de 39 años consultó al hospital “La Misericordia Clínica Internacional” en Barranquilla, con historia que hace 20 días inició con cefalea intensa, ageusia y anosmia, hace 6 días inició con debilidad generalizada progresiva de predominio en miembros inferiores, imposibilidad a la marcha, asociado de mialgias intensas y tos, al ingreso se evidenció paciente con diplejía facial, cuadriparesia con predominio en miembros inferiores, fuerza muscular de 2 / 5 del Medical Research Council en miembros inferiores y 4 / 5 en miembros superiores, presentaba arreflexia general y parestesias en miembro superior izquierdo fue llevada a cuidados intensivos por emergencia hipertensiva y debilidad diafragmática progresiva, se le realizó hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 con resultado positivo. (72)

El líquido cefalorraquídeo se encontró disociación albuminocitológica y la electromiografía confirmó diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré. Tras 20 días de hospitalización fue dada de alta con mejoría en sintomatología con fuerza muscular 4 de 5 en miembros inferiores y mejoría síntomas respiratorios. (72)

Se reportó caso en Irán en junio del año 2020, paciente masculino de 65 años de edad, quien fue llevado a emergencia con sintomatología de tetraparesia ascendente simétrica y progresiva. Las manifestaciones neurológicas comenzaron con debilidad progresiva en miembros inferiores inicio distal de 5 días de evolución, posteriormente síntomas progresaron de distal a proximal, un día previo al ingreso paciente presentó tetraplejía con parálisis facial bilateral, no tenía incontinencia fecal y urinaria. Dos semanas previo a hospitalización, paciente presentó fiebre, tos y esporádicamente disnea, consultó con especialista quien le diagnosticó COVID-19 tras muestra orofaríngea. Paciente con antecedente médico de diabetes mellitus tipo II. (70)

En el examen físico, paciente afebril, hemodinámicamente estable, consciente, sin disnea, fuerza muscular al examen evidencia debilidad en los 4 miembros con escala del Consejo de Investigación Médica (MRC) de 2/5 en proximal, 3/5 en distal de miembros superiores y 1/5 en proximal, 2/5 en distal de miembros inferiores. Los reflejos tendinosos profundos ausentes en general, reducción de la sensación de vibración y tacto fino distal a las articulaciones de tobillo y

parálisis del nervio bifacial (House-Brackmann grado 3). No presentaba nivel sensorial en columna vertebral y no presentaba signos de irritación meníngea o trastorno de neurona motora superior. En el noveno día se realizó estudio neurofisiológico, los parámetros del electrodiagnóstico mostraron una disminución de la amplitud del potencial de acción muscular y la ausencia de respuesta en el potencial de acción nervioso sensorial. La electromiografía mostró disminución del reclutamiento, estos hallazgos son consistentes con una neuropatía axonal motor-sensorial aguda. (70)

### **2.2.1.1 Miller Fisher**

El síndrome de Miller Fisher es una variante reportada del síndrome de Guillain-Barré, patología descrita como parálisis autoinmune desmielinizante con afectación de nervios craneales y periféricos, se caracteriza por el inicio agudo de tríada clásica de oftalmoplejía externa, ataxia y pérdida de reflejos tendinosos (arreflexia). Se presenta infección viral antes de los síntomas neurológicos en el 72% de los casos con afectación más frecuente en sexo masculino, edad promedio de 40 años, el cuadro se presenta entre los 10-14 días después de la infección. La afectación a otros nervios craneales se encuentra entre el 40 a 57% y la ventilación mecánica es rara. (11, 75, 76)

Cuadros infecciosos se han relacionado con *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, Citomegalovirus y *Mycoplasma pneumoniae*. Existen formas incompletas de Miller Fisher, como la neuropatía ataxia aguda la cual puede diagnosticarse con la ausencia de oftalmoplejía y la oftalmoparesia aguda que se produce en ausencia de ataxia como en la polineuritis craneal. Histopatológicamente se observa desmielinización e infiltración mononuclear de los nervios, en el líquido cefalorraquídeo se evidencia la disociación albuminocitológica y los estudios de conducción nerviosa demuestran afectación desmielinizante. Se han descrito asociaciones de este síndrome poco frecuente con el COVID-19. (11, 75, 76)

Se reportó caso en abril del año 2020 en Hospital Universitario “12 de octubre”, en Madrid: paciente masculino de 50 años de edad quien fue llevado a emergencia con historia de 2 días con diplopía vertical, inestabilidad a la marcha y parestesias periorales. Antecedente médico de asma bronquial. Paciente con historia de 5 días previo a ingreso inició con tos, cefalea, malestar general, fiebre y lumbalgia, se realizó prueba SARS-CoV-2 con resultado positivo. (75)

Al examen físico, no se evidenció debilidad facial a pesar de parestesias periorales, la función cognitiva, lenguaje, fuerza y tono muscular de las extremidades se encontraron normales, no se detectó déficits sensoriales, presentó una marcha atáxica de base amplia. En evaluación



de reflejos musculares de estiramiento se evidenció la ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades superiores e inferiores; en el examen neurooftalmológico se reportó agudeza visual de 20/25 en ambos ojos, pupilas fotorreactivas, presentó hipertrofia derecha en todos los campos de mirada, graves limitaciones en movimientos de aducción y descenso del ojo derecho, nistagmo en ojo izquierdo en mirada izquierda. Estos hallazgos están relacionados a una oftalmoparesia internuclear derecha y una parálisis oculomotora fascicular derecha, se diagnosticó caso de síndrome Miller Fisher. (75)

Se evidenció el primer caso con diagnóstico de síndrome de Miller Fisher asociado a SARS-CoV-2 en agosto del año 2020, en la ciudad de León, Guanajuato, México. Paciente femenina de 46 años quien inició con deposiciones diarreas 5 días antes de consultar a la emergencia, asociado a tos seca, cefalea, malestar general, fatiga, anosmia y ageusia; un día previo al ingreso nota dificultad para elevar el párpado derecho, exacerbación de cefalea y fatiga muscular al momento de masticar, 12 horas después presentó imposibilidad para gesticulación facial bilateral, diplopía y ataxia discreta por lo que consultó a emergencia, se diagnosticó síndrome de Miller Fisher. (76)

En la evaluación de pares craneales, se identificó afectación de I par craneal (anosmia), II par normal, oftalmoplejía bilateral, más severa en lado derecho con afectación del III par craneal con pupilas midriáticas y pobre fotorreactividad bilateral, paresia en IV y VI par craneal, fuerza muscular disminuida en 3 / 5 en músculos maseteros y temporales por afectación del V par craneal, sin cambios en sensibilidad facial; diplejía facial periférica por compromiso del VII par craneal, discreta ataxia y desviación en la marcha hacia lado derecho y Romberg positivo por afectación del VIII par craneal, no presentó náusea y/o vómito, ageusia por compromiso del VII y IX par craneal, disfagia permitía paso de líquidos, paladar sin alteraciones, se evidenció afectación del X par craneal por cambios de tono de voz pero cuerdas normales al movimiento, el XI y XII pares craneales normales. Se le realizó punción lumbar para extracción líquido cefalorraquídeo, el cual muestra disociación albuminocitológica; Se realizó prueba orofaríngea y nasofaríngea para SARS-CoV-2 con resultado positivo, por lo que se relaciona. (76)

### **2.2.1.2 Polineuritis craneal**

La polineuritis craneal o neuropatía craneal múltiple aislada, este síndrome puede ser un subtipo distinto, el cual se encuentra en la interfaz entre síndrome de Guillain-Barre y el síndrome de Miller Fisher. (75)

Se reportó caso en el Hospital Universitario “Príncipe de Asturias”, en Madrid y publicado en abril del año 2020. Paciente masculino de 39 años quien consultó por aparición aguda de diplopía con historia que hace 3 días inició con mal estado general, fiebre, diarrea, sin presencia de síntomas respiratorios. Se realizó prueba de SARS-Cov-2, la cual se reportó positiva. (75)

Al examen neurológico, paciente consciente, orientada en tiempo, espacio, persona, evaluación neurooftalmológico reveló agudeza visual de 20/25 en ambos ojos, presentó isotropía de 10 dioptrías de prisma en la distancia y de 4 dioptrías de prisma en cercanía, graves déficits de abducción en ambos ojos y nistagmo en fijación, mirada superior más deteriorada, compatible con parálisis abductora bilateral. No se observó debilidad, variabilidad o fatiga orbicular. Paciente con ausencia de los reflejos tendinosos profundos, el resto de examen neurológico en extremidades y sensibilidad, normal. No se reportó inestabilidad en marcha ni ataxia troncal, se diagnosticó polineuritis craneal. (75)

# **CAPÍTULO 3. FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2**

## **SUMARIO**

- **Factores de riesgo y comorbilidades**

### **1.1 Factores de riesgo y comorbilidades**

El compromiso neurológico se presentó principalmente en casos clínicos severos, pacientes con comorbilidades y en presentaciones atípicas de la infección aguda por SARS-CoV-2. Una revisión sistemática realizada en El Salvador publicado en el año 2021, se realizó análisis crítico de siete estudios de literatura publicada desde el 01 de diciembre del 2019 al 31 de diciembre del 2020, se identificaron factores de riesgo que aumentan severidad y mortalidad en pacientes como: edad mayor a 60 años, diabetes mellitus tipo II, hipertensión, eventos cardiovasculares, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedente de consumo tabaco, entre otros. (3, 6)

En dicha revisión sistemática, se planteó que la unión del virus de SARS-CoV-2 con los receptores ECA II de las células endoteliales, favorece estado proinflamatorio y de vasoconstricción, lo cual resulta riesgoso para la población con comorbilidades como: hipertensión, dislipidemias, diabetes mellitus, entre otros. Además de la relación entre el cuadro infeccioso respiratorio severo y estado de hipercoagulabilidad, se asocia el incremento de activación plaquetaria intravascular, prolongación de tiempos de coagulación y el incremento de fibrinógeno, dando lugar a la coagulación intravascular diseminada. El evento cerebrovascular isquémico se identificó en pacientes con cuadros clínicos severos por infección de SARS-CoV-2, presentaban factor de riesgo de comorbilidades como: hipertensión, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus y evento cerebrovascular previo. (3, 6)

La probabilidad de presentar una alteración del estado mental en pacientes con infección por SARS-CoV-2 aumenta en personas de la tercera edad con previo deterioro cognitivo, enfermedades vasculares y comorbilidades porque son más propensos a sufrir hipoxia grave. En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Union, Wuhan en el año 2020 con una población de 219 pacientes diagnosticados por PCR con infección por SARS-CoV-2, se reportó que el 5% de los pacientes de la población del estudio presentaron enfermedad cerebrovascular como complicación neurológica. Se asoció a la existencia de comorbilidades como hipertensión

arterial en el 81% de los pacientes que presentaron enfermedad cerebrovascular y diabetes mellitus en el 54.5%. (1, 24)

Los factores de riesgo que más se vieron asociados a un evento cerebrovascular isquémico fueron infección por SARS-CoV-2 grave, un incremento excesivo en la respuesta inflamatoria o hipercoagulabilidad registrada con proteína C reactiva y dímero D, respectivamente. El 36.4% de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo. Por último, la mortalidad de los pacientes que presentaron enfermedad cerebrovascular fue del 54.5%. (1, 24)

La infección por SARS-CoV-2 puede predisponer a enfermedades tromboembólicas tanto venosa como arterial por hipoxia, proceso inflamatorio excesivo, inmovilización y coagulación intravascular diseminada. Se evaluó la incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la unidad de cuidados intensivos en 2 hospitales universitarios holandeses y en 1 hospital de enseñanza holandés. Se incluyeron 184 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 desde el 7 de marzo de 2020 hasta el 5 de abril de 2020. De los cuales el 13% fallecieron, el 12% fue dado de alta y el 76% continuaban hospitalizados. Todos los pacientes recibieron la dosis estándar de trombopprofilaxis, los regímenes difirieron entre hospitales y las dosis aumentaban con el tiempo. Se evidenció que 31 pacientes presentaron complicaciones trombóticas, siendo la embolia pulmonar la más frecuente en un 80.6%, eventos isquémicos cerebrales en un 9.7% y eventos trombóticos venosos en un 9.7%. Se destacó la incidencia de las complicaciones trombóticas en pacientes ingresados a unidad de cuidados intensivos por cuadros clínicos severos/críticos. (77)

En los pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 que presentaron cuadro clínico severo/crítico se evidenció incremento de eventos cerebrovasculares, la sociedad española de neurología describió los eventos cerebrovasculares como la segunda manifestación neurológica con mayor frecuencia en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Se ha planteado la aparición de eventos trombóticos en la tercera fase o fase de hiperinflamación de la enfermedad por dicho virus, la cual ocurre a partir del día 10 o 14. En un reporte de casos publicado en 2020 realizado en Perú, se describieron 3 casos de eventos cerebrovasculares isquémicos asociados a SARS-CoV-2 en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud de marzo y abril del mismo año, pacientes compartían riesgo vascular y cuadro clínico severo/crítico. (60, 63)

La infección por SARS-CoV-2 tiene asociación con un estado protrombótico que aumenta el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso y arterial con niveles elevados de dímero D. El cuadro clínico severo/crítico de COVID-19, se relaciona con citoquinas proinflamatorias que provocan la activación de células endoteliales y mononucleares con expresión del factor tisular

que conduce a la activación de la coagulación y la generación de trombina. El evento cerebrovascular agudo es un factor de mal pronóstico en pacientes que presentan infección por SARS-CoV-2. (60, 63)

En una serie de casos observacionales retrospectivos de pacientes diagnosticados con COVID-19 que presentaron sintomatología y neuroimagen de evento cerebrovascular agudo en Italia desde el 16 de marzo al 5 de abril del 2020 en Italia. Se presentaron 6 casos, de los cuales 5 de ellos presentaban riesgo vascular preexistente. (28)

En el estudio realizado por el hospital Santa Marcelina en Sao Paulo, Brasil de marzo a junio en el año 2020 por el departamento de neurología con una población de 1201 pacientes infectados por SARS-CoV-2 se planteó como objetivo clasificar según los síndromes las complicaciones neurológicas y describir las características de la población estudiada. Se concluyó que el 5.24% de los pacientes del estudio presentaron complicaciones neurológicas, evidenciando que las comorbilidades más frecuentes presentadas en este porcentaje fueron hipertensión arterial en el 52.4%, seguida de diabetes mellitus tipo II con 23.8%. También se asoció el tabaquismo como factor de riesgo. (10)

En el centro médico Langone, Universidad de Nueva York se realizó un estudio retrospectivo abril del año 2020, donde se incluyeron a 11 pacientes en estado crítico con ventilación mecánica invasiva por infección aguda de SARS-CoV-2. Los pacientes fueron sometidos a resonancia magnética cerebral por pérdida de respuesta o reflejos a estímulos, las imágenes diagnósticas fueron evaluadas por neurorradiólogos. Todos los pacientes del estudio presentaron complicaciones neurológicas: el 36% de los pacientes evidenció leucoencefalopatía difusa, el 9% microhemorragias yuxtacorticales y callosas, y el 54.5% ambas patologías. Se asoció comorbilidades como enfermedades cardiovasculares y un cuadro clínico severo/crítico de la infección a la presentación de las complicaciones neurológicas. Fallecieron 6 pacientes del estudio en la unidad de cuidados intensivos. (36, 78)

Pacientes en fase aguda por infección de SARS-CoV-2 que presentan síntomas respiratorios graves se asocia de la misma manera a un cuadro más grave de síndrome de Guillain-Barré, como indicador de la intensidad de la respuesta inmune exagerada; por otro lado, se reportó que el síndrome de Guillain-Barré puede ocurrir en pacientes con infección de SARS-CoV-2 sin presentar sintomatología respiratoria o fiebre, pueden estar asociados con síntomas neurológicos tempranos como anosmia y ageusia. En abril de 2020, se reportó el primer caso de Guillain-Barré en Colombia, paciente femenina de 39 años con comorbilidades de importancia: hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II y colecistectomía, como factores de riesgo. (69, 73)

En un estudio europeo multicéntrico publicado en abril del año 2020. Se incluyeron un total de 417 pacientes diagnosticados con COVID-19 con alteraciones olfatorias y/o gustativas, se reportó como comorbilidades más prevalentes: rinitis alérgica, hipertensión arterial, asma e hipotiroidismo. Sin embargo, se evidenció que no existía asociación significativa entre el desarrollo de dichas alteraciones y las comorbilidades de los pacientes. (30)

En un estudio descriptivo retrospectivo, observacional realizado en España, observaron pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos por infección respiratoria grave por SARS-CoV-2 desde el 1 de abril hasta el 1 de junio del 2020. Se registró en los pacientes que presentaron síntomas neurológicos, antecedentes médicos como: hipertensión arterial en un 26.7%, diabetes mellitus tipo II en el 20% y obesidad en el 26.7%. Se indicó que el 26.7% pacientes eran fumadores y el 6.7% presentaban patología respiratoria previa. (32)

En un reporte de 4 casos realizado en Estados Unidos en junio del año 2020 se presentó en todos los pacientes enfermedad cerebrovascular como complicación neurológica por infección aguda por SARS-CoV-2. El objetivo del estudio fue presentar las características clínicas de los casos. Se reportó que los 4 pacientes presentaron antecedentes médicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y dislipidemia. (37)

La Universidad Médica de Pomerania, Szczecin, Polonia en febrero del año 2021 realizó una serie de 3 casos de encefalitis y encefalopatía asociados a infección aguda por SARS-CoV-2, se tuvo como objetivo presentar las características clínicas de los pacientes y evolución clínica. Los 3 pacientes presentaron comorbilidades preexistentes como hipertensión, hipertiroidismo, obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo II y tabaquismo. Respecto a la evolución clínica 2 de los pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria siendo la causa principal la encefalopatía. (51)

## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

Al inicio de la pandemia por COVID-19 declarada el 11 de marzo de 2020 por la OMS, se reportaron síntomas respiratorios y gastrointestinales, sin embargo, conforme avanzó y se reportaron más casos se identificaron complicaciones neurológicas; De estas complicaciones se relacionaron factores demográficos como grupo etario y sexo, nivel de gravedad clínica y factores de riesgo. (1-3)

Según esta revisión bibliográfica, se evidenció que los pacientes reportados con complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2 predominó en la población masculina tanto a nivel del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico, a excepción de anosmia y ageusia, en donde se evidenció predominio en la población de sexo femenino. Se describieron dichas complicaciones en población con edad media de 59 años. Se presentaron independientemente del lugar de origen o residencia de los pacientes, por otro lado, estas complicaciones se asociaron con el nivel de gravedad del cuadro clínico de la enfermedad, siendo más propensos los pacientes con cuadros clínicos severos/críticos. (6-77)

Las complicaciones neurológicas se presentaron con afectación a nivel del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico por lo que favorecen un alto índice de morbimortalidad en pacientes diagnosticados con COVID-19. Las complicaciones neurológicas más frecuentes a nivel de sistema nervioso central son: eventos cerebrovasculares con predominio de tipo isquémico, encefalopatías, crisis epilépticas, mielitis aguda y encefalitis/meningitis. A nivel de sistema nervioso periférico se evidenció anosmia, ageusia y predominio de casos síndrome de Guillain-Barré, se reportaron casos de variante de dicho síndrome como Miller Fisher y polineuritis craneal. (2, 3, 9, 10, 28-34, 38, 41)

Los factores de riesgo que predisponen a pacientes con infección aguda de SARS-CoV-2 a presentar complicaciones neurológicas son principalmente la preexistencia de comorbilidades como: hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus, obesidad, inmunocompromiso, enfermedad renal crónica, entre otras. Los pacientes con enfermedades neurológicas previas presentan un riesgo más alto de desarrollar casos severos de COVID-19. Durante la infección aguda por SARS-CoV-2, se evidenció que tienen mayor riesgo de presentar dichas complicaciones los pacientes con marcadores inflamatorios elevados y un estado de hipercoagulabilidad. Algunos estilos de vida favorecen a padecer cuadros clínicos severos/críticos y desarrollar complicaciones neurológicas como tabaquismo y obesidad. (1-3, 10, 18, 24, 36, 38, 46, 77)

Según recopilación de artículos relacionados, una de las complicaciones neurológicas presentada con mayor frecuencia en pacientes diagnosticados con COVID-19, fueron eventos cerebrovasculares, en su mayoría de tipo isquémico en más de un 80% de los casos presentados, sin embargo, se reportaron casos con evento cerebrovascular hemorrágico, dicha complicación neurológica se asociaron factores de riesgo como: edad avanzada, cuadro clínico severo/crítico por infección de SARS-CoV-2, comorbilidades preexistentes como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y antecedente de evento cerebrovascular previo. Las complicaciones cerebrovasculares fueron múltiples y bilaterales en la mayoría de los casos. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 que presentaron evento cerebrovascular y cuadro clínico severo/crítico evidenciaron un proceso inflamatorio asociado a un estado de hipercoagulabilidad. Los marcadores inflamatorios como proteína C reactiva estaban elevados, al igual que el dímero D. Se evidenció que ambos estados contribuyen a presentar con mayor frecuencia eventos cerebrovasculares, dicha presentación clínica aumenta la tasa de morbimortalidad, independientemente de la edad de los pacientes. (1-3, 10, 12, 15, 20, 22, 23, 30, 34, 36, 39, 43, 53, 62, 63, 66-70, 77)

El impacto negativo de la infección por SARS-CoV-2 es preocupante en pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes porque se relaciona a mayor severidad de la presentación clínica. En los pacientes con dichas complicaciones se evidenció mayor ingreso a unidades de cuidados intensivos por requerimiento de ventilación mecánica invasiva y con ello aumento de la mortalidad en dichos pacientes. (41)



## CONCLUSIONES

1. Con relación a las características demográficas se evidenció que el rango de edad de pacientes que presentaron mayor frecuencia de complicaciones neurológicas generadas por infección aguda de SARS-CoV-2, comprenden entre 25 a 75 años con mayor predominio en pacientes mayores de 65 años. Con relación al sexo, el mayor porcentaje de pacientes con dichas complicaciones se evidenció para el sexo masculino. Se determinó que las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2 se presentaron independientemente del lugar de origen o residencia de los pacientes, sin embargo, se evidenció que estas sí tienen relación con el nivel de gravedad de la enfermedad, siendo más propensos pacientes con cuadros clínicos severos/críticos.
2. Las complicaciones neurológicas más frecuentes asociadas a infección aguda de SARS-CoV-2, se evidenció afectación tanto en sistema nervioso central como sistema nervioso periférico. Entre las complicaciones más frecuentes a nivel de sistema nervioso central se determinó eventos cerebrovasculares con mayor predominio isquémicos, encefalopatías, crisis epilépticas, mielitis aguda y encefalitis/meningitis. A nivel del sistema nervioso periférico se evidenció anosmia, ageusia y con mayor predominio en casos síndrome de Guillain-Barré, se reportan casos de variante de dicho síndrome como Miller-Fisher y polineuritis craneal.
3. Los factores de riesgo que predisponen a los pacientes con infección aguda de SARS-CoV-2 a presentar complicaciones neurológicas son principalmente la preexistencia de comorbilidades como hipertensión arterial, cardiopatías, diabetes mellitus tipo II, obesidad, inmunocompromiso y enfermedad renal crónica. Durante la infección aguda también se evidenció mayor riesgo de presentar dichas complicaciones los pacientes con marcadores inflamatorios elevados y un estado de hipercoagulabilidad. Algunos estilos de vida favorecen a padecer cuadros clínicos severos/críticos y desarrollar complicaciones neurológicas como el tabaquismo.

## RECOMENDACIONES

1. Se recomienda a los centros asistenciales tener una evaluación médica detallada a los pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2, reorganizar las consultas neurológicas para los pacientes hospitalizados y ambulatorios para reconocimiento temprano de posibles complicaciones neurológicas por médicos especialistas.
2. Se recomienda al personal de salud hospitalaria que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 severo/crítico y pacientes de la tercera edad se implemente control estricto, seguimiento y evaluaciones constantes por neurología, porque se evidenció que presentaron más complicaciones neurológicas.
3. Se recomienda a los trabajadores de salud a cargo de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que presenten enfermedades crónicas, en las fases tempranas realizar laboratorios para tomar las medidas necesarias ante un estado proinflamatorio e hipercoagulabilidad para disminuir el riesgo de complicaciones neurológicas, además de llevar un control estricto de los pacientes con factores de riesgo.
4. Se recomienda en una futura investigación incluir datos socioeconómicos de los pacientes para reconocer grupos vulnerables e identificar los factores que puedan limitar el diagnóstico y tratamiento al presentar cualquier tipo de complicación por SARS-CoV-2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carod Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* [en línea]. 2020 [citado 20 Ago 2021]; 70 (9): 311-22. doi: 10.33588/rn.7009.2020179
2. García Zacarías J, Pérez Rodríguez M, Bender del Busto JE. Covid-19. Manifestaciones neurológicas. *Gac Méd Espirit* [en línea]. 2020 [citado 15 Ago 2021]; 22 (1): 1-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/espirtuana/gme-2020/gme201a.pdf>
3. Vega-Fernández JA, Suclupe-Campos DO, Aguilar-Gamboa FR. Neurological damage in SARS-CoV-2 infections. *Rev Fac Med Hum* [en línea]. 2021 [citado 15 Ago 2021]; 21(2):387–98. doi: 10.25176/RFMH.v21i1.3062
4. Statista [en línea]. Hamburgo, Alemania: Statista; 2022 [actualizado 7 Abr 2022; citado 07 Abr 2022]. Salud e industria farmacéutica [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1107712/covid19-casos-confirmados-a-nivel-mundial-por-region/>
5. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* [en línea]. 2022 Mar [citado 01 Abr 2022]: 1-21. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
6. Peña SL, Bello Quezada ME, Segura Lemus V. Manifestaciones Neurológicas y COVID-19. *Alerta* [en línea]. 2021 [citado 19 Ago 2021]; 4(2):69–80. doi: 10.5377/alerta.v4i2.9772
7. Llamosas Falcón LS. Secuelas a largo plazo de Covid-19. *Rev Esp Salud Pública* [en línea]. 2020 Nov [citado 10 Ago 2021]: 1-4. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas12\\_llamosas.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas12_llamosas.pdf)
8. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* [en línea]. 2020Oct [citado 17 Ene 2022]; 7(10):875–82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
9. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicenter registry. *Clin Microbiol Infect* [en línea]. 2021 Mar [citado 17 Ene 2022]; 27(3):458–66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.005

10. Brucki SMD, Corazza LA, Queiroz AP de, Barros MP, Tatsch JFS, Riso IL, et al. Neurological complications in COVID-19 patients from Latin America. *Brain* [en línea]. 2021Abr [citado 20 Feb 2022]; 144(3): 1-4.doi: 10.1093/brain/awaa440
11. Naranjo Arango YA, García Henao JP, Farfán Cortés AY, Álvarez Correa D. Guillain-Barré syndrome as an autoimmune neurological manifestation associated with COVID-19: A review of the literature. *Rev Colomb Reumatol* [en línea]. 2021 Ene [citado 11 Mar 2022]; 29(1): 1-8.doi: 10.1016/j.rcreu.2021.01.004
12. Vonck K, Garrez I, Herdt V de, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R, et al. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol* [en línea]. 2020 Ago [citado 20 Feb 2022]; 27(8): 1578-87. doi: 10.1111/ene.14329
13. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol* [en línea]. 2020Jun [citado 21 Ene 2022]; 11: 1-9.doi:10.3389/fneur.2020.00640
14. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal AH. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol* [en línea]. 2020Jul [citado 28 Ene 2022]; 41(7):1170–2.doi: 10.3174/ajnr.A6588
15. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res* [en línea]. 2020Jun [citado 02 Feb 2022]; 11(3): 322-25. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9
16. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [en línea]. 2020Feb [citado 29 Ene 2022]; 92: 552-55.doi: 10.1002/jmv.25728
17. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *WorldNeurosurg X* [en línea]. 2020 Ago [citado 29 Ene 2022]; 140: 49-51. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.193
18. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* [en línea]. 2020Jul [citado 21Ene 2022]; 92(7): 699-02. doi: 10.1002/jmv.25915
19. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19:

- The ALBACOVID registry. *Neurology* [en línea]. 2020 Ago [citado 22 Ene 2022]; 95(8): e1060–70. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937
20. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoïn A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses* [en línea]. 2019 Dic [citado 19 Mar 2022]; 12(1): 1-28. doi: 10.3390/v12010014
  21. Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav* [en línea]. 2021 May [citado 10 Mar 2022]; 118: 1-9. doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107887
  22. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ* [en línea]. 2020 Mar [citado 19 Ene 2022]; 26: 368: 1-12. doi: 10.1136/bmj.m1091
  23. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [en línea]. 2020 Jun [citado 17 Ene 2022]; 77(6):683–90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
  24. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* [en línea]. 2020 Sep [citado 21 Ene 2022]; 5(3):279–84. doi:10.1136/svn-2020-000431
  25. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* [en línea]. 2021 Abr [citado 22 Ene 2022]; 268(4): 1133-70. doi:10.1007/s00415-020-10124-x
  26. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* [en línea]. 2020 Ago [citado 21 Ene 2022]; 95(7): 910-20. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848
  27. Studart-Neto A, Guedes BF, Tuma RLE, Camelo Filho AE, Kubota GT, Iepsen BD, et al. Neurological consultations and diagnoses in a large, dedicated COVID-19 university hospital. *Arq Neuropsiquiatr* [en línea]. 2020 Ago [citado 24 Feb 2022]; 78(8):494–0. doi:10.1590/0004-282x20200089

28. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol* [en línea]. 2020 May [citado 29 Ene 2022]; 267(8):2185–92. doi:10.1007/s00415-020-09885-2
29. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [en línea]. 2020 Ago [citado 09 Feb 2022]; 29(8): 1-9. doi: 2020.104949
30. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siaty DR de, Horoi M, Bon SD le, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch of Otorhinolaryngol* [en línea]. 2020 Ago [citado 22 Ene 2022]; 277(8):2251–61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
31. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* [en línea]. 2020 Oct [citado 16 Feb 2022]; 143(10):3104–20. doi:10.1093/brain/awaa240
32. Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya MA, Algarra-Lucas C, et al. Neurological complications in critical patients with COVID-19. *Neurologia* [en línea]. 2020 Ago [citado 17 Ene 2022]; 35(9):621–7. doi:10.1016/j.nrl.2020.07.014
33. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke* [en línea]. 2020 Abr [citado 16 Feb 2022]; 15(4): 385-89. doi:10.1177/1747493020921664
34. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* [en línea]. 2020 Jul [citado 13 Feb 2022]; 51(7): 2002–11. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335
35. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* [en línea]. 2020 Sep [citado 02 Mar 2022]; 19(9): 767-83. doi:org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0
36. Orrù G, Conversano C, Malloggi E, Francesconi F, Ciacchini R, Gemignani A. Neurological complications of covid-19 and possible neuroinvasion pathways: A systematic review. *Int J*

- Environ Res Public Health [en línea]. 2020 Sep [citado 03 Mar 2022]; 14(18): 1-18. doi: 10.3390/ijerph17186688
37. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun* [en línea]. 2020 Abr [citado 22 Ene 2022]; 87:115–19. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.077
38. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19 Registry. *Neurologia* [en línea]. 2021 [citado 07 Feb 2022]; 36(2):127–34. doi:10.1016/j.nrl.2020.11.013
39. Moro E, Priori A, Beghi E, Helbok R, Campiglio L, Bassetti CL, et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol* [en línea]. 2020 [citado 10 Feb 2022]; 27(9):1727–37. doi:10.1111/ene.14407
40. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *J Neurol* [en línea]. 2020 [citado 10 Feb 2022]; 267(6): 1573-76. doi:10.1007/s00415-020-09896-z
41. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Jun [citado 19 Feb 2022]; 382(23):2268–70. doi:10.1056/NEJMc2008597
42. Vergara JP, Tolosa C, Gómez Arias B, Lizcano Meneses A, Gaona I. Covid-19 y epilepsia. *Acta Neurol Colomb* [en línea]. 2020 [citado 16 Feb 2022]; 36(2 Supl. 1):11–15. doi:org/10.22379/24224022289
43. Kotfis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care* [en línea]. 2020 Abr [citado 16 Mar 2022]; 24(1): 176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x.
44. Abenza-Abildúa MJ, Novo-Aparicio S, Moreno-Zabaleta R, Algarra-Lucas MC, Rojo Moreno-Arcones B, Salvador-Maya MÁ, et al. Encephalopathy in severe SARS-CoV2 infection: Inflammatory or infectious? *Int J Infect Dis* [en línea]. 2020 Sep [citado 219 Ene 2022]; 98: 398-0. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.020
45. Aksamit AJ. Treatment of Viral Encephalitis. *Neurol Clin* [en línea]. 2021 Feb [citado 20 Mar 2022]; 39(1): 197-07. doi: 10.1016/j.ncl.2020.09.011

46. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [en línea]. 2020 May [citado 16 Mar 2022]; 94:55–58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
47. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol* [en línea]. 2020 Ago [citado 02 Mar 2022]; 77(8): 1018-27. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065.
48. Lozano Gómez H, Pascual Bielsa A, Abansés Moreno P, Luque Gómez MP, Matute Guerrero A, AraizBurdio JJ. Encephalitis as a neurological manifestation of COVID-19. *Med Clin* [en línea]. 2021 Ago [citado 20 Feb 2022]; 157(3):141–43. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.008
49. Molano Franco D, Valencia A, Nieto V, Robayo I, Osorio-Perdomo D. Encefalitis viral por COVID-19: reporte de caso. *ACCI* [en línea]. 2020 Nov [citado 10 Mar 2022]; 22(1): 66-71. doi:10.1016/j.acci.2020.11.005
50. Nuñez Martínez FJ, Madruga Vásquez C, Hernández Fernández R, Pérez Ciprián G, Bouza Denis I. Encefalopatía como forma de presentación de la COVID-19. *Rev Cuba Med Mil* [en línea]. 2021 [citado 20 Feb 2022]; 50(4): 1-8. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1179>
51. Udzik J, Jakubowski P, Niekrasz M, Barczyszyn A, Parczewski M. COVID-19-Associated Encephalopathy—Case Series and Clinical Considerations. *J Clin Med* [en línea]. 2022 Feb [citado 10 Mar 2022]; 11(4): 981. doi: 10.3390/jcm11040981
52. Aguilar Castillo MJ, Aledo Serrano A, Álvarez-Linera Prado J, Aparicio Calvo J, Bargalló Alabart N, Becerra Cuñat JL, et al. Concepto y diagnóstico de epilepsia. En: López-González FJ, coordinador. *Manual de práctica clínica en epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN2019*. 4 ed. España: Sociedad Española de Neurología; 2019. p. 14-75.
53. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* [en línea]. 2020 Jun [citado 20 Feb 2022]; 61(6): e49–53. doi: 10.1111/epi.16524
54. Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J* [en línea]. 2020 Mar [citado 10 Mar 2022]; 22(3): 1-3. doi: 10.5812/ircm.102828



55. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurol Sci* [en línea]. 2021 Feb [citado 17 Feb 2022]; 42(2): 415-31. doi:10.1007/s10072-020-04932-2
56. Pellinen J, Holmes MG. Evaluation and Treatment of Seizures and Epilepsy During the COVID-19 Pandemic. *Curr Neurol Neurosci Rep* [en línea]. 2022 Ene [citado 26 Feb 2022]; 22(1): 11-17. doi: 10.1007/s11910-022-01174-x
57. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: A case report. *Med Rxiv* [en línea]. 2020 Abr [citado 10 Mar 2022]: 1-13. doi: 10.1101/2020.03.16.20035105
58. Wan D, Du T, Hong W, Chen L, Que H, Lu S, et al. Neurological complications and infection mechanism of SARS-COV-2. *Signal Transduc Target Ther* [en línea]. 2021 Nov [citado 20 Feb 2022]; 6(1): 406. doi: 10.1038/s41392-021-00818-7
59. Tunç A, Ünlübas Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci* [en línea]. 2020 Jul [citado 17 Feb 2022]; 77: 227-29. doi:10.1016/j.jocn.2020.05.018
60. Mariños E, Barreto-Acevedo E, Espino P. Accidente cerebrovascular isquémico asociado a COVID-19: primer reporte de casos en Perú. *Rev Neuropsiquiatr* [en línea]. 2020 [citado 23 Feb 2022]; 83(2):127–33. doi:10.20453/rnp.v83i2.3756
61. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 May [citado 23 Feb 2022]; 382(20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
62. Moshayedi P, Ryan TE, Mejia LLP, Nour M, Liebeskind DS. Triage of Acute Ischemic Stroke in Confirmed COVID-19: Large Vessel Occlusion Associated With Coronavirus Infection. *Front Neurol* [en línea]. 2020 Abr [citado 26 Feb 2022]; 11: 353. doi: 10.3389/fneur.2020.00353
63. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosur Psychiatry* [en línea]. 2020Ago [citado 20 Feb 2022]; 91(8): 889-91. doi:10.1136/jnnp-2020-323586
64. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [en línea]. 2020 Feb [citado 25 Ene 2022]; 395(10223):497–06. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

65. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [en línea]. 2020 May [citado 13 Mar 2022]; 18(5):1023–26. doi: 10.1111/jth.14810
66. Saiegh F al, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [en línea]. 2020 Ago [citado 20 Feb 2022]; 91(8):846–48. doi: 10.1136/jnnp-2020-323522
67. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, Agirre-Beitia G, Rodríguez-Antigüedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* [en línea]. 2020 Sep [citado 5 Feb 2022]; 27(9): e35-e36. doi: 10.1111/ene.14286
68. Marín-Medina DS, Muñoz-Rosero AM, Bernal-Bastidas BL, Gaspar-Toro JM. SARS-CoV-2 infection and ischemic stroke. *Semergen* [en línea]. 2021 Oct [citado 4 Mar 2022]; 47(7): 482-87. doi: 10.1016/j.semerng.2020.09.007
69. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst* [en línea]. 2020 Jun [citado 26 Feb 2022]; 25(2):204–07. doi: 10.1111/jns.12382
70. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci* [en línea]. 2020 Jun [citado 26 Feb 2022]; 76:233–35. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062
71. Fonseca T, Cardoso T, Perdigão S, Sarmiento A, Morgado R, Costa MM. Síndrome de Guillain-Barré. *Acta Med Port* [en línea]. 2004 Mar [citado 17 Feb 2022]; 17(2): 119-22. Disponible en: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/1659/1240>
72. Mackenzie N, Lopez-Coronel E, Dau A, Maloof D, Mattar S, Tapia Garcia J, et al. Concomitant Guillain-Barre Syndrome with COVID-19: a case report. *BMC Neurol* [en línea]. 2021 Mar [citado 2 Mar 2022]; 21(1): 135. doi: 10.1186/s12883-021-02162-3
73. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* [en línea]. 2020 May [citado 26 Feb 2022]; 19(5): 383-84. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5

74. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Jun [citado 2 Mar 2022]; 382(26): 2574-76. doi:10.1056/NEJMc2009191
75. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* [en línea]. 2020 Ago [citado 3 Mar 2022]; 95(5):e601–605.doi: 10.1212/WNL.0000000000009619
76. Alcocer Maldonado JL, Domínguez Carrillo LG. Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal como manifestación de COVID-19. *Acta Medm* [en línea]. 2021 [citado 03 Mar 2022]; 19(3):368–71. doi:10.35366/101729
77. Klok FA, Kruip MJ, Van Der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [en línea]. 2020 Jul [citado 10 Mar 2022]; 191:145–147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
78. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19–associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology* [en línea]. 2020 Oct [citado 10 Mar 2022]; 297(1):E223–27. doi: 10.1148/radiol.2020202040

## APÉNDICES

### Apéndice A. Matriz consolidativa de datos de buscadores, descriptores y operadores lógicos utilizados

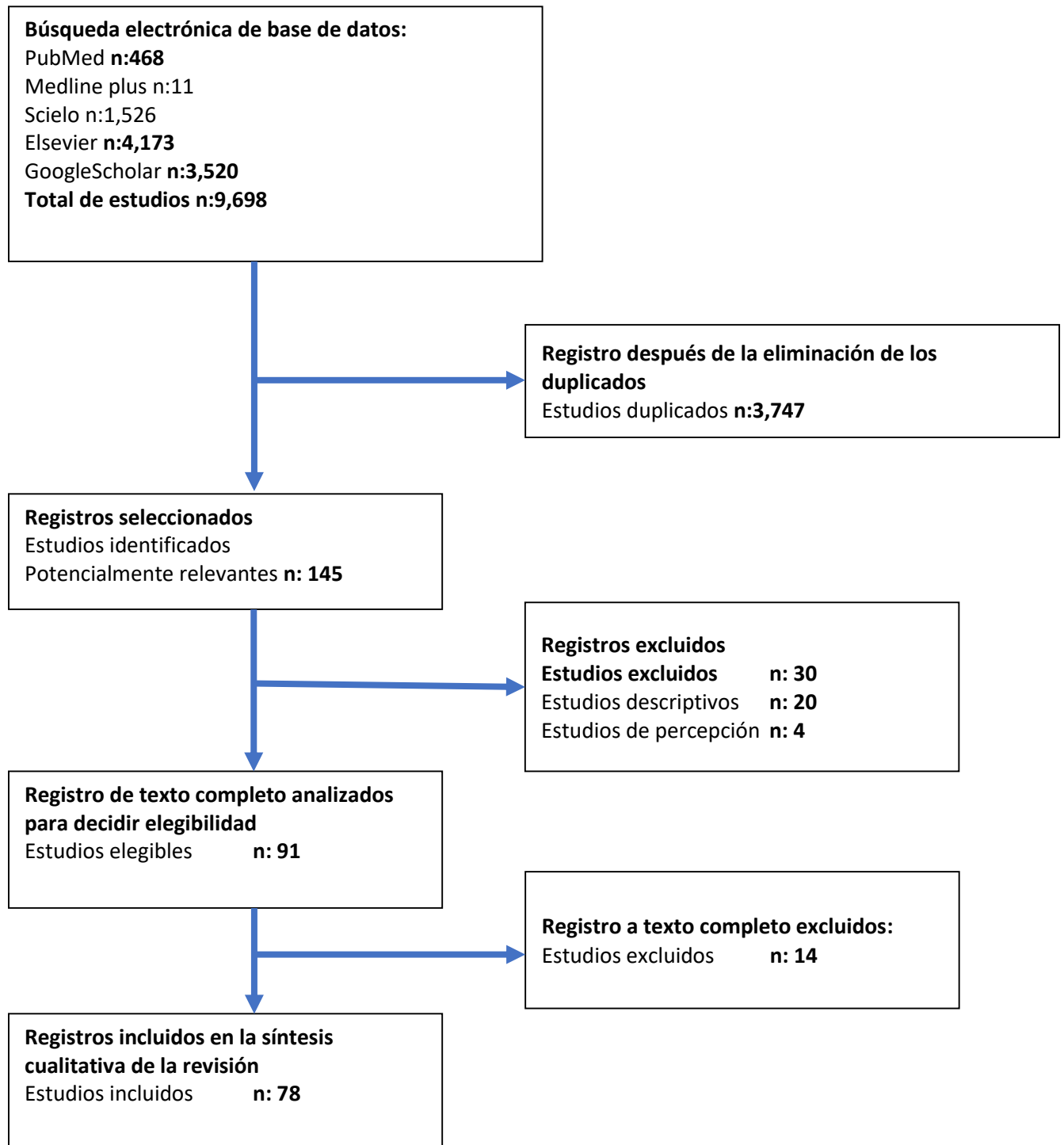
TABLA No. 1				
DESCRPTORES				
DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores Lógicos
“Complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2”; “Complicaciones por SARS-CoV-2”; “Complicaciones neurológicas”; “SARS-CoV-2”	<i>“Neurological complications of SARS-CoV-2”;</i> <i>“Complications of SARS-CoV-2”;</i> <i>“Neurological complications”;</i> <i>“SARS-CoV-2”;</i> <i>“Coronavirus”;</i>  <i>“SARS-CoV-2 infection”</i>	“Complicaciones neurológicas pacientes ingresados por SARS-CoV-2”;  “Complicaciones en pacientes con SARS-CoV-2”;  “SARS-CoV-2 y sus complicaciones”;  “Secuelas por Coronavirus”	“Ingresos a UCI”;  “Pacientes ingresados servicios de salud”;  “Compromiso neuronal”;  “Factores de riesgo para SARS-CoV-2”;  “Factores de riesgo para complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2”;  “Disponibilidad de UCI”  “Cuadro leve”  “Cuadro moderado”  “Cuadro grave”  “Cuadro severo”	<b>AND</b>
				<i>“Complications”</i> AND <i>“SARS-CoV-2”;</i>  <i>“Neurological”</i> AND <i>“Complications”;</i>  <i>“Neurological”</i> AND <i>“SARS-CoV-2”</i>
				<b>NOT</b>
				<i>“Complications”</i> NOT <i>“CVA”</i>  <i>“Complications”</i> NOT <i>“Post-traumatic”</i>  <i>“Complications”</i> NOT <i>“Disease”</i>

				<b>OR</b>
				<i>“Neurological complications” OR “Neurological sequelae”</i>
<p>“Infección aguda por SARS-CoV-2”; “Complicaciones por SARS-CoV-2 en infección aguda”;</p>	<p><i>“Acute infection of SARS-CoV-2”;</i> <i>“Complications of SARS-CoV-2 in acute infection”</i></p>	<p>“Infección aguda en SARS-CoV-2”; “Complicaciones en pacientes con SARS-CoV-2 en fase aguda”; “SARS-CoV-2 y sus complicaciones agudas”;</p>	<p>“Pacientes ingresados servicios de salud”; “Compromiso neuronal”; “Infección aguda en SARS-CoV-2” “Factores de riesgo para SARS-CoV-2”, “Disponibilidad de UCI” “Complicaciones agudas”</p>	<b>AND</b>
				<p><i>“Complications” AND “SARS-CoV-2”;</i> <i>“Acute infection” AND “Complications”;</i> <i>“Acute infection” AND “SARS-CoV-2”</i></p>
				<b>NOT</b>
				<p><i>“Acute complications” NOT “Chronic complication”</i> <i>“Acute infection” NOT “Chronic infection”</i></p>
				<b>OR</b>
				<p><i>“Acute complications” OR “Acute infection”</i></p>

<p>“Características demográficas por SARS-CoV-2”;</p> <p>“Demografía y SARS-CoV-2”;</p> <p>“Datos demográficos”;</p> <p>“SARS-CoV-2”</p>	<p>“Demographic characteristics of SARS-CoV-2”;</p> <p>“Demography of SARS-CoV-2”;</p> <p>“Demographic data”;</p> <p>“SARS-CoV-2”</p>	<p>“Complicaciones agudas en pacientes ingresados por SARS-CoV-2”;</p> <p>“Complicaciones por infección aguda en pacientes con SARS-CoV-2”;</p> <p>“SARS-CoV-2 y sus complicaciones en fase aguda”</p>	<p>“Afectación por género”;</p> <p>“Afectación por localización demográfica”;</p> <p>“Grupo etario”;</p> <p>“Cuadro agudo”</p> <p>“complicación más frecuente”.</p>	<b>AND</b>
				<p>“Demographic characteristics”</p> <p>AND “SARS-CoV-2”;</p> <p>“Demographic data” AND</p> <p>“Complications”;</p>
				<b>NOT</b>
				<p>“Demographic characteristics”</p> <p>NOT “disease characteristics”</p> <p>“Demographic data” NOT</p> <p>“Hospital characteristics”</p>
				<b>OR</b>
				<p>“Demographic characteristics”</p> <p>OR</p> <p>“Demographic data”</p>

Fuente: elaboración propia.

## Apéndice B. Diagrama de flujo PRISMA para los resultados de búsqueda de literatura



Fuente: elaboración propia.