



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

*MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS AL EGRESO
HOSPITALARIO
EN ADULTOS POST COVID-19*

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

Presenta

ANDREA GONZÁLEZ PETLACALCO

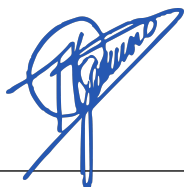
DIRECTORES

M.C. TERESITA ROMERO OGAWA
D.C. INDIANA DORISELLA TORRES ESCOBAR

PUEBLA, PUEBLA, MÉXICO

DICIEMBRE 2022

DIRECTORES DE TESIS



M.C. Teresita Romero Ogawa



D.C. Indiana Dorisella Torres Escobar



Maestría en Ciencias Médicas e Investigación

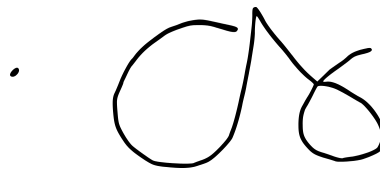
REVISORES DE TESIS



D.C. Irma del Carmen Zamora Ginez



D.C. Maura Cárdenas García



M.C. Consuelo Loy Gerala



Maestría en Ciencias Médicas e Investigación

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por haber formado parte de ustedes y por la beca otorgada No 1076787.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por la oportunidad brindada para continuar mi formación académica.

A mis directoras de tesis: Teresita Romero Ogawa e Indiana Dorisella Torres Escobar, por sus enseñanzas, compartir sus experiencias y orientarme en todo momento.

A mis revisoras de tesis: Maura Cárdenas García y Consuelo Loy Gerala, por las críticas constructivas y la motivación brindada para continuar educando.

DEDICATORIA

A mi mamá, por siempre apoyarme en mi superación académica y ser un gran ejemplo como ser humano.

A mis hermanos Octavio y César, por motivarme e impulsarme a ser un mejor profesional de la salud.

A Eduardo, por la comprensión y las ganas de seguir caminando a mi lado en varias de las etapas de mi formación profesional.

RESUMEN

Introducción: La situación a nivel mundial desde hace más de dos años tiene origen en la ciudad de Wuhan, China, con la aparición de neumonía atípica; al someterse a estudio el agente causal, se logró identificar un nuevo agente: SARS-CoV-2.

Desafortunadamente se propagó rápidamente y generó un amplio espectro de manifestaciones, dentro de las más relevantes se encuentran las neurológicas.

Objetivo: Identificar la presencia de manifestaciones neurológicas al egreso en pacientes adultos que requirieron hospitalización por COVID-19.

Material y método: Estudio observacional, longitudinal, prolectivo y homodémico de marzo de 2021 a abril del 2022 en el Hospital General de Huejotzingo. Con inclusión de hombres y mujeres entre 18 y 80 años.

Se evaluaron 40 pacientes que se encontraban próximos a egresar del nosocomio, mediante entrevista dirigida y valoración neurológica en dos ocasiones, la primera 24 a 48 horas previos a su egreso a domicilio y la segunda valoración se realizó tres semanas posteriores a su alta, esta segunda con énfasis en los hallazgos identificados en el primer encuentro. Se aplicó la prueba de MoCA (Montreal Cognitive Assessment, por sus siglas en inglés) para valoración de funciones mentales, así como la escala DN4 (Dolour Neuropathique 4) para valoración de dolor neuropático, así como la EVA (Escala Visual Analógica) en el caso de que refirieran cefalea, dolor neuropático o muscular. Se realizaron pruebas estadísticas como chi-cuadrado, Tau de Kendall, *t de student* y McNemar, mediante el paquete estadístico IBM SPSS versión 25.

Resultados: De la población analizada, se observó presencia de manifestaciones neurológicas en el 95% de la población al momento de la primera valoración y del 82.5% al momento de la segunda valoración.

El promedio de manifestaciones neurológicas presentadas fue de 2.95 al momento de la primera valoración y de 2.63 para la segunda valoración.

Dentro de su localización se observó mayor prevalencia a nivel central en ambas valoraciones, siendo del 70% para la primera y del 65% para la segunda, destacando la presencia de cefalea. Se encontró diferencia estadística significativa $p < 0.001$ en cuanto a la afección de nervios craneales de ambas valoraciones.

Conclusión: Como se puede observar, existe una importante presencia de las manifestaciones neurológicas en aquellos que cursaron con COVID-19 y requirieron hospitalización, lo cual invita a realizar una identificación temprana de sintomatología de este tipo y evitar o aminorar su evolución. Dentro de las manifestaciones con mayor prevalencia se encontraron las cefaleas, afectaciones de nervios craneales y mialgia y con respecto a aquellas que disminuyeron se encuentra el deterioro cognitivo.

Palabras clave: post COVID-19, manifestaciones neurológicas, egreso hospitalario.

ÍNDICE

CAPÍTULO 1.....	1
1. Antecedentes.....	1
1.1. ANTECEDENTES GENERALES.....	1
1.1.1 COVID-19.....	1
1.1.2 SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA SECUNDARIA A OTROS CORONAVIRUS	10
1.1.3 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS.....	17
2. Antecedentes Específicos	18
2.1 SINTOMATOLOGÍA NEUROLÓGICA SECUNDARIA A INFECCIÓN POR SARS-CoV2....	21
CAPÍTULO 2.....	26
3. Planteamiento del problema.....	26
4. Hipótesis Científica.....	27
5. Justificación	28
6. Objetivos del proyecto	29
6.1 GENERAL	29
6.2 ESPECÍFICOS.....	29
7. Material y Métodos	30
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	30
7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL.....	30
7.3 MUESTRA.....	30
7.3.1 <i>Definición de la población</i>	30
7.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	31
7.4.1 <i>Criterios de inclusión</i>	31
7.4.2 <i>Criterios de exclusión</i>	31
7.4.3 <i>Criterios de eliminación</i>	31
7.5 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	31
7.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	32
7.6.1 <i>Método de recolección de datos</i>	35
7.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
8. Resultados.....	36
9. Discusión	51

10. Conclusión.....	58
CAPÍTULO 3.....	59
11. Limitaciones.....	59
12. Fortalezas.....	59
13. Perspectivas.....	59
14. Bibliografía.....	60
15. Anexos.....	71
15.1 FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	71
15.2 BIOÉTICA.....	72
15.3 REGISTRO DEL PROTOCOLO.....	73
15.4 LOGÍSTICA.....	74
15.5 DEFINICIONES OPERACIONALES.....	74
15.6 DEFINICIONES CONCEPTUALES.....	75
15.7 DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES RELEVANTES...	76
15.8 FORMATO DE CAPTURA DE DATOS.....	81
15.9 VARIABLES DE ESTUDIO.....	85

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Características demográficas y antropométricas.....	36
Cuadro 2. Tiempo Intrahospitalario	37
Cuadro 3. Oxigenoterapia	37
Cuadro 4. Estado de salud	38
Cuadro 5. Estado de inmunización.....	39
Cuadro 6. Manifestaciones neurológicas	39
Cuadro 7. Prevalencia de manifestaciones neurológicas de acuerdo con su localización	41
Cuadro 8. Puntajes en pruebas de MOCA y deterioro cognitivo.....	42
Cuadro 9. Vértigo y mareo	43
Cuadro 10. Presencia de cefalea	43
Cuadro 11. Características de la cefalea	44
Cuadro 12. Calificación de cefalea de acuerdo con Escala Visual Análoga	45
Cuadro 13. Existencia de epilepsia	45
Cuadro 14. Existencia de Ataxia	46
Cuadro 15. Afección de nervios craneales.....	46
Cuadro 16. Existencia de dolor neuropático.....	47
Cuadro 17. Características de tono y trofismo de extremidades.....	48
Cuadro 18. Características de fuerza y reflejo de extremidades.....	49
Cuadro 19. Características del dolor muscular	50
Cuadro 20. Escala HIT-6	89
Cuadro 21. Escala Visual Analógica	89
Cuadro 22. Cuestionario EPIBERA.....	90
Cuadro 23. Cuestionario de diagnóstico del dolor neuropático.....	91
Cuadro 24. Escala de Reflejos NINDS.....	91
Cuadro 25. Escala de Daniels	91
Cuadro 26. Escala de Tono de Ashworth.....	92
Cuadro 27. Escala de Campbell.....	93

LISTA DE ESQUEMAS

Diagrama de flujo	34
-------------------------	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	4
Figura 2	9
Figura 3	21
Figura 4	84

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	anticuerpo
ARN	ácido ribonucleico
CDC	centro para la prevención y control de enfermedades de Estados Unidos
COVID-19	enfermedad por coronavirus-19
DE	desviación estándar
DT1	diabetes tipo 1
DT2	diabetes tipo 2
ECA 2	enzima convertidora de angiotensina 2
ECMO	oxigenación por membrana extracorpórea
EVA	escala visual analógica
FiO ₂	fracción inspirada de oxígeno
FNT	factor de necrosis tumoral
HIT-6	examen del impacto del dolor de cabeza
IMC	índice de masa corporal
LCR	líquido cefalorraquídeo
MERS	síndrome de medio oriente
mmHg	milímetros de mercurio
mmol/L	milimoles sobre litro
MoCA	test de evaluación cognitiva de Montreal
NC	nervio craneal
PaO ₂	presión arterial de oxígeno
PCR	reacción en cadena de polimerasa

RE	retículo endoplásmico
ROTS	reflejos osteotendinosos
SARS	síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV-2	coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SDRA	síndrome de distrés respiratorio agudo
TEPT	trastorno de estrés postraumático
WHO	organización mundial de la salud

CAPÍTULO 1

1. Antecedentes

1.1. Antecedentes Generales

Desde finales del 2019 se presentaron reportes de una patología a nivel respiratorio de tipo neumonía de causa desconocida, el primer caso con sintomatología típica de esta índole se reportó en Wuhan el 01 de diciembre del 2019 (1). Posteriormente se descubrió que los pacientes con neumonía de origen viral primaria se encontraban relacionados epidemiológicamente con el mercado de mariscos de dicha ciudad (2).

1.1.1 COVID-19

COVID-19 se trata de una forma de la patología del Coronavirus que apareció en el año 2019, cuyo origen es secundario al virus SARS-CoV2, el cual es capaz de originar una infección aguda con sintomatología a nivel respiratorio; es distinto a los que causan el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés) y del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés) (3).

La patología causada por SARS-CoV-2 (del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) fue designada con el nombre de COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud, cuyo acrónimo deriva de "Enfermedad por Coronavirus 2019" (del inglés Coronavirus disease 2019); se eligió este nombre con la finalidad de evadir la estigmatización el origen del virus en lo que respecta a la población, geografía o asociación con animales (4).

Este agente es causa de una tercera parte de los resfriados comunes e infecciones del sistema respiratorio en el humano, los reportes de literatura indican que los principales afectados son los animales, entre ellos los domésticos como son: aves de corral, ganado porcino y bovino (5).

Se conocen tres diferentes tipos de coronavirus desencadenantes de casos de neumonía fatal; el primer reporte se presentó en 2002 en forma de síndrome respiratorio agudo grave SARS-CoV que cobró 916 vidas y un total de 8,422 infectados; el síndrome respiratorio de Medio Oriente tuvo lugar en la Península Arábiga en el 2012, consiguiendo afectar a 2,500 personas y se reportaron un porcentaje del 34.4% de defunciones y el último se trata del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 aislado por primera vez el 07 de enero de 2020 (6).

Situación Epidemiológica

Pese a los avances tecnológicos con los que se cuentan, no fue posible retener al agente patogénico en el país de origen señalado, China, debido a su rápida propagación a nivel mundial secundario a una alta transmisibilidad, lo que la llevo a ser catalogada por la Organización Mundial de la Salud (7) con grado de pandemia el 11 de marzo del 2020, y logró alcanzar para ese entonces un total de 114 países y superar las 115,000 personas afectadas; debido a esto, se prosiguió a la aplicación de medidas extraordinarias con la finalidad de frenar o disminuir el contagio en cada país.

Tras 26 meses de haberse declarado emergencia sanitaria, la COVID-19 ha cobrado alrededor de 6,274,111 muertes a nivel mundial y 521,694,216 contagios, cifras verdaderamente alarmantes y a pesar de inferirse una disminución tanto de la mortalidad como la incidencia, es una situación que aún no puede ser tomada a la ligera, sobre todo por los pacientes asintomáticos que son portadores (8) (9).

Con respecto a México, el primer caso reportado se presentó el 27 de febrero del 2020 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el cual se presentó tanto con sintomatología respiratoria característica de este virus, como con prueba

de laboratorio positiva; sin embargo, lo que se conoce y caracteriza al cuadro clínico es su amplia gama de sintomatología presentada (10).

Las cifras continúan con una tendencia a incrementar de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología (11), en México, hasta el viernes 20 de mayo del 2022 se contó con un total de 5,725,441 casos confirmados y 324,617 defunciones a nivel nacional; en el estado de Puebla las cifras indicaron 133,418 casos positivos y 16,492 defunciones.

Agente Causal

Desde las primeras etapas de la Coronavirología, el virus atrajo el interés de personal de diversas áreas como científicos, veterinarios y médicos, debido a la clara virulencia que estos agentes tenían para varios sistemas del organismo como son: el gastrointestinal, el respiratorio y el nervioso; y algo que los caracteriza es la susceptibilidad a variaciones genéticas que pueden desarrollar. (12).

Se trata de un virus ARN (ácido ribonucleico) de cadena única cuyo sentido es positivo, posee el genoma más grande entre los virus de ARN descritos hasta el momento (**Figura 1**), la longitud de su genoma se encuentra entre 26 y 32 kb (kilobases), su diámetro varía entre 80 a 120 nm, cuenta una característica peculiar: ya que al ser teñido da la apariencia de una corona, por tal motivo se le asigna este nombre (13).

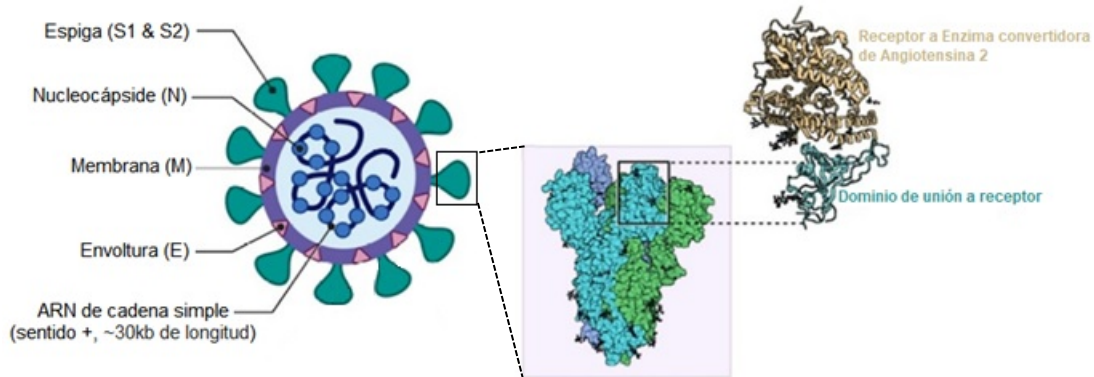


Figura 1. La estructura del SARS-CoV-2 y la Proteína Convertidora de Angiotensina 2. Kb (kilo bases), ARN (ácido ribonucleico). Tomado de (6).

Los coronavirus forman parte de los *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae* y orden *Nidovirales*. Estos *Coronaviridae* pueden clasificarse en uno de los cuatro géneros designados con el alfabeto griego: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, delta-coronavirus y gamma-coronavirus (14).

Con respecto a la filogenia, no se considera una nueva familia, ya que desde los años 60 del siglo pasado fueron identificados los primeros coronavirus, igualmente como agentes causales del resfriado común y de padecimientos respiratorios más graves en pacientes inmunocomprometidos; tanto los alfa-coronavirus NL63 y 229E, como los beta-coronavirus HKU1 y OC43 se trataron de los primeros coronavirus humanos (15).

Es sabido que los alfa y los beta-coronavirus únicamente poseen la capacidad para infectar mamíferos, mientras que los que integran los grupos de los delta y gamma-coronavirus se relacionan principalmente con la infección de aves, así como mamíferos (16).

De forma específica, este patógeno se compone de 29,891 nucleótidos y posee la capacidad de realizar codificaciones de al menos 9,860 aminoácidos (17). Se tiene conocimiento de que el componente genético del SARS-CoV-2 es similar

al de otros beta-coronavirus hallados en murciélagos, lo que da a entender que estos son tanto los huéspedes naturales como el reservorio (18).

En los últimos meses, se han descubierto diversas variantes de este virus amenazador, así como su gran capacidad de esparcirse, adaptarse y formarse, algunos más que otras variantes causan mayor preocupación ya que poseen diferente número de mutaciones, sobre todo con el linaje B.1.617 y sus subespecies; entre las no tan dañinas se encuentran: B.1.1.7 con delección en la proteína pico 69/70, delección de 144, D614G y P681H, B.1.351 con mutación en K417N, E484K, N501Y y D614G y P1 con mutación en las mismas proteínas pico que el linaje antes mencionado (19).

Fisiopatología

Con respecto a la capacidad celular del patógeno, la proteína S de SARS-CoV-2 se encuentra dividida con fines de funcionalidad en dos subunidades, que reciben los nombres de S1 (responsable de la conexión del receptor) y S2 (unión con la membrana celular); posteriormente existe una división de los dominios: amino-terminal (S1-NTD) y carboxilo-terminal (S1-CTD) (20).

Aquel dominio que posee la terminación carboxilo es el encargado de unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) y posteriormente penetrar a las células (21). Se sabe que la estructura de la proteína S, por su característica forma de trébol posee alta afinidad por la ECA2 presente en diferentes tejidos del cuerpo humano, lo que facilita su transmisión (22).

Tras la invasión a las células humanas, de las cuales, las células a nivel pulmonar son las que mayormente expresan la ECA, son el principal objetivo de este virus; esta invasión se logra mediante una forma tridimensional en la región de

unión al receptor con ayuda de la proteína S del SARS-CoV2, y así lograr que ciertas regiones de glutamina reconozcan a las de lisina de dicho receptor (23).

Se sabe que la entrada principal del SARS-Cov2 es a través de la unión en proteína ECA2, sin embargo, se han identificado receptores alternos como los de las lectinas y las neuropilinas 1 (NRP1), estas últimas con mayor expresión a nivel de sistema nervioso central, facilitando la entrada hacia las neuronas y astrocitos (24).

La forma de transmisión inicial fue de animales a humanos, con el paso del tiempo ha sido posible identificar que también se presenta de persona a persona a través transmisión respiratoria mediante viriones que se encuentran en suspensión en gotas grandes o mediante de finos aerosoles que son expulsados del sistema respiratorio del paciente infectado (25).

Específicamente las gotas son consideradas como partículas de más de 5 micrómetros que caen al piso y los aerosoles son aquellas partículas menores a 5 micrómetros y son capaces de persistir suspendidas en el aire por tiempo prolongado; lo que indica que la principal ruta de transmisión de SARS-CoV-2 es la respiratoria, actualmente no existe evidencia concluyente para infectarse mediante fómites (26).

Se han identificado varias fases en esta entidad patológica, las modificaciones del cuadro clínico se hacen notar con respecto a la variante que infecte al paciente, la incubación se encuentra entre 3 a 7 días, aunque no de forma estricta ya que existen reportes que marca hasta un periodo de alrededor de dos semanas,; le sigue la fase de réplica con duración de algunos días, en la cual se presenta una respuesta de tipo inmunológico innato; es aquí cuando inicia la aparición de sintomatología simple y de no lograr su limitación, progresará a la afección en sistema respiratorio y desarrollo de mecanismo citopático con lesión celular directa, en caso de persistir, la progresión desencadena actividad de

inmunidad adaptativa en donde ya se puede encontrar daño a nivel del neumocito (27).

Neuro-fisiopatología

Hasta el momento se conocen 7 variedades de CoV que pueden ocasionar infección en los seres humanos, incluyendo el coronavirus humano (HCoV)-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV-1, y SARS-CoV2 (26).

La capacidad de neuroinvasión del HCoV-OC43, así como la del hCoV-229E ha sido estudiada a nivel *in vitro*, donde se observó la susceptibilidad de astrocitos, microglía, oligodendrocitos y neuronas para contraer infección por esta variedad (15).

Esta invasión a sistema nervioso central puede lograrse a través de diversas vías, lo que incluye a las propias neuronas infectadas mediante transferencia transináptica, a través del nervio olfatorio, posibilidad de infectar el endotelio vascular o incluso la migración leucocitaria que logre traspasar la barrera hematoencefálica (15).

Al ser un patógeno neurotrópico, tiene la capacidad de activación para células como macrófagos, astrocitos y microglía, que, tras iniciar la liberación de una tormenta de citosinas como causantes de alteración de la permeabilidad endotelial, ocasionará alteraciones de la coagulación y llevará a edema cerebral secundario al estado proinflamatorio, y posterior a la liberación de citoquinas y otras señales que causen inflamación, se producirá ruptura de la barrera hematoencefálica (28).

La característica de neuroinvasividad de la estirpe beta es notable desde hace ya varias décadas, lo cual ha sido corroborado tras encontrar partículas de

SARS-CoV a nivel de encéfalo en personas con diagnóstico positivo, por lo que no se confirma este nuevo virus como causa de encefalitis, ya que se ha demostrado su presencia a nivel de líquido cefalorraquídeo (29).

Tienen dos medios principales para causar invasión a sistema nervioso central, se trata de la vía transneuronal y la hematológica, sobre la primera se sabe que es mediante transferencia transináptica y la última se encuentra fuertemente asociada a la pérdida de homeostasis en barrera hematoencefálica; el daño a nivel periférico también se encuentra presente, y funciona también como vía de diseminación y secundariamente a la desmielinización (30) (31)(**Figura 2**).

Si el SARS-CoV2 se equipara con otros virus que causan infecciones de vías respiratorias, se podría asociar como factor desencadenante de accidentes vasculares cerebrales, lo cual debería ser considerado como investigación epidemiológica; en el caso de la encefalopatía, se encuentra fuertemente asociada a hipoxia severa que conduce a alteraciones de la conciencia superficiales o llegar al coma (32).

Existen reportes sobre el daño neuronal resultante por la infección que se lleva a cabo por SARS-CoV-2, la cual se lleva a cabo de diversas maneras: las lesiones ocasionadas por disminución de aporte de oxígeno a nivel cerebral es una afección que se observa con frecuencia en aquellos quienes se encontraron graves, también el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica está muy relacionado como causante de daño a nivel de sistema nervioso central tras la liberación de citosinas proinflamatorias como la interleucina 6, interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa por las células gliales (24).

El patógeno puede ocasionar disminución o desaparición de proteínas de alta movilidad (por sus siglas en inglés HMGB1) de aquellas células que sufrieron daño y tienen la capacidad de filtrarse a través de la barrera hematoencefálica cuando esta ha sido dañada, también son capaces de iniciar una respuesta inmune dentro

del tejido cerebral y condicionar inflamación y secuencialmente daño en toda la estructura del sistema nervioso central (24).

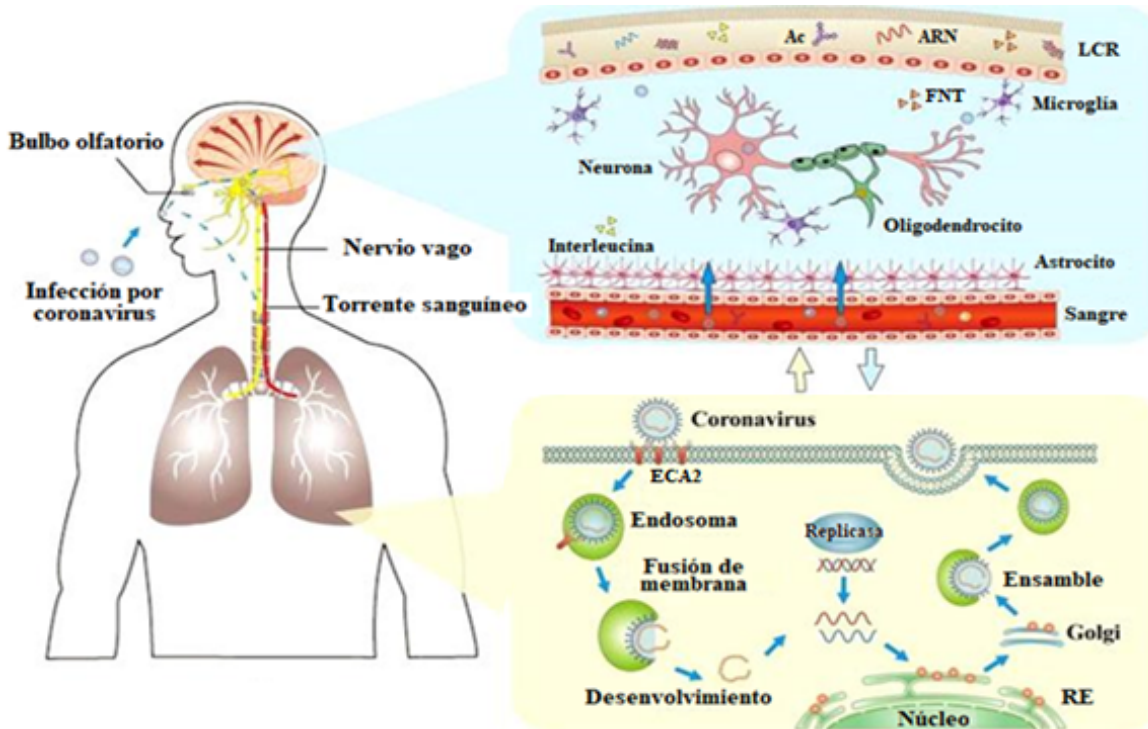


Figura 2. Los mecanismos de las infecciones por coronavirus y el daño neurológico causado por los coronavirus. Los coronavirus pueden causar daño neuronal a través de vías de infección directa (circulación sanguínea y neuronales), hipoxia, daño inmunitario, la ECA2 y otros mecanismos. Mientras tanto, los coronavirus producen efectos dañinos para atacar el tejido pulmonar y provocar una serie de lesiones como hipoxia. Además, los coronavirus pueden ingresar al sistema nervioso directamente a través del nervio olfatorio y también a través de la circulación sanguínea y vías neuronales, ocasionando trastornos neurológicos. AC: anticuerpo; ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; LCR: líquido cefalorraquídeo; RE: retículo endoplásmico; FNT: factor de necrosis tumoral. Tomado de (31).

1.1.2 Sintomatología neurológica secundaria a otros coronavirus

Durante la epidemia de SARS-CoV en el año 2002 los padecimientos más frecuentemente reportados fueron: mialgia en un 60.9%, cefalea 55.8%, mareo en un 42.8%, y aumento de creatin-quinasa en 32%, dentro de los menos frecuentes estuvieron: miopatía y crisis epilépticas, esta última con aparición de 3 a 4 semanas posteriores al debut del SARS y recuperación casi total en 8 semanas (33).

Las polirradiculoneuropatías también se hicieron presentes como consecuencia de la infección por SARS-CoV, como síndrome de Guillain-Barré de variedad axonal (34). En autopsias realizadas a pacientes con encefalitis se encontró necrosis neuronal, hiperplasia glial e infiltración tanto de monocitos como de células T (35).

Con respecto a la epidemia del 2012 por MERS-CoV, los hallazgos de datos neurológicos no fueron dominantes; el síndrome confusional representó un 26% como disfunción neurológica más frecuente, seguido de mialgias en un 20%, cefalea con 13% y crisis epilépticas en 9%, dentro de las menos frecuentes se encontraron la miopatía, hemorragia intracerebral masiva y superposición de encefalitis de Bickerstaff con Guillain-Barre, esta última con aparición entre los 14 y 21 días posteriores al debut de la infección (36).

En comparación con los hallazgos anatomopatológicos encontrados en la infección por SARS-CoV, no fue posible localizar la presencia de MERS-CoV a nivel de sistema nervioso central (37).

En cuanto a estas dos epidemias se puede observar que se presenta con mayor frecuencia la alteración a nivel de sistema nervioso central, más que el periférico o musculoesquelético; algunas de estas alteraciones pueden aparecer dentro del primer mes tras haber contraído la infección y con recuperación no mayor a los 6 meses (38).

Cuadro Clínico

Un gran abanico de signos y síntomas se han relacionado con este virus, describiendo específicamente los de índole neurológico se podrá encontrar desde cefaleas hasta enfermedad de tipo desmielinizante, pese a esto, su frecuencia y diversidad aún es algo que debe determinarse (39).

Al menos se conocen siete serotipos de SARS-CoV-2 con suficiencia para poder causar infección en las personas, sin embargo, la información clínica está limitada ya que cuenta con una importante variedad genética y gran habilidad para su recombinación, es por ello por lo que esta característica es un factor importante para poder generar gran variedad de sintomatología y con cierta predisposición para atacar algunas poblaciones o grupos etarios (40).

El espectro sintomático ocasionado por agente es amplio, el cual puede ir de casos leves hasta críticos, aunque la mayoría de las veces el curso no es severo; de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud en 2020 (41), se establecieron los criterios clínicos y de laboratorio para designar la gravedad de la COVID-19, para quedar clasificada de la siguiente manera:

- **Enfermedad leve:** Paciente sintomático que se ajusta a la definición de caso de COVID-19 pero no presenta neumonía vírica ni hipoxia.
- **Enfermedad moderada:** Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular saturación $\geq 90\%$ con aire ambiente. Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, tomografía, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.
- **Enfermedad grave:** Adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad

respiratoria grave o saturación < 90% con aire ambiente. Aunque el diagnóstico se puede establecer por la clínica, la radiología torácica (radiografía, tomografía, ecografía) puede ayudar al diagnóstico e identificar o descartar complicaciones pulmonares.

- **Enfermedad crítica:** subdividida a su vez en síndrome de dificultad respiratoria aguda (por sus siglas en inglés **ARDS**), **septicemia** y **choque séptico**; con sus respectivas descripciones:
 - **SDRA:** inicio: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. Radiología torácica (radiografía, tomografía o ecografía pulmonar): opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesaria una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o edema. Oxigenación deficiente en adultos: $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2$ (Presión arterial de oxígeno) / FiO_2 (Fracción Inspirada de oxígeno) a $\leq 300 \text{ mm Hg}$ (milímetros de mercurio).
 - **Septicemia:** Adultos: disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental, disnea o taquipnea, saturación baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel marmórea, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia.

- **Choque séptico:** Adultos: lactato sérico > 2 mmol/l (milimoles sobre litro) e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una tensión arterial media \geq 65 mm Hg.

La infección de manera asintomática es un hecho que ya se encuentra bien documentado, de acuerdo a una revisión sistemática realizada en enero de 2021 se concluyó que alrededor de un 40% de las personas que cursan con infección secundaria a SARS-CoV-2 no llegarán a desarrollar algún tipo de síntoma; sin embargo se deberá tomar muy en cuenta la forma en como está definido el término asintomático, ya que algunas de las personas pueden cursar con anomalías clínicas, sobre todo a nivel de estudios de imagen como radiografía de tórax o tomografía computada de esta misma región (42).

De acuerdo con lo reportado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China, que incluyó 44,500 casos confirmados, el 81% cursó con enfermedad leve (sin neumonía o con neumonía leve), el 14% presentó una evolución severa y únicamente el 5% se reportó con patología crítica (43).

El centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés CDC) (44) se dio a la tarea de crear una lista con algunas comorbilidades que se asocian con la severidad de la enfermedad (definido como infección que debe ser tratada en nosocomio, ingreso a unidad de cuidado intensivos, intubación o ventilación mecánica o muerte), entre las que se encuentran: cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DT1 y DT2), patologías cardíacas, patologías neurológicas (incluye demencia), obesidad, fumadores, etcétera.

La presentación inicial está caracterizada por tos, cefalea y mialgias entre los síntomas más comunes, algunos otros incluyen diarrea, odinofagia, anomalías en el sentido del gusto y del olfato; en el caso de presentarse datos de una infección

más severa, estará caracterizada por la clínica de neumonía: fiebre, tos, infiltrados bilaterales y disnea (45).

Es importante recordar que algunos de los síntomas previamente mencionados no son específicos de la COVID-19, pueden estar presentes en infecciones por otro tipo de virus como la influenza o incluso en alergias (46).

De acuerdo con un seguimiento de casos realizado de enero a mayo del 2020 en Estados Unidos de América y reportado a la CDC que incluyó 370,000 casos confirmados, los síntomas más comunes fueron: tos en un 50%, fiebre (temperatura superior a los 38°C) en 43%, mialgia en 36%, cefalea 34%, disnea en 29%, odinofagia con 20%, diarrea en 19%, náusea o vómito con un 12%, anosmia o ageusia, dolor abdominal y rinorrea en menos del 10% en cada una (47).

Diagnóstico

Ante todo, se deberá tener una sospecha clínica sobre todo en pacientes sintomáticos que tengan fiebre de recién aparición y/o síntomas respiratorios, tampoco se podrá dejar de tomar en cuenta aquellas personas que residan o que hubiesen viajado a un lugar donde existió transmisión comunitaria de SARS-CoV-2, o quienes hubiesen tenido contacto directo con un caso sospechoso o confirmado de COVID-19 (48).

Para su diagnóstico deberá contar con criterios clínicos y laboratoriales, en México se tomaron en cuenta los lineamientos estandarizados lanzados en febrero de 2020 por parte de la Secretaría de Salud, una de las finalidades tempranas fue la detección oportuna tanto para su manejo como aislamiento y vigilancia de contactos sobre todo si la relación era estrecha, se trataba de un caso confirmado al comprobar la existencia de secuencias específicas del ARN del SARS-CoV 2 en la muestra a través de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (49).

La PCR se ha convertido en la forma predilecta para el diagnóstico de la COVID-19 en humanos, al ser capaz de detectar las cuatro variantes respiratorias de HcoVs y en algún futuro, podrá adaptarse a las nuevas variantes; las muestras se pueden recolectar a través de hisopado nasofaríngeo, hisopado en región anterior de ambas narinas, región media nasal, aspirado nasal o nasofaríngeo, hisopado nasofaríngeo o espécimen de saliva (12).

Este tipo de análisis cuenta con alta sensibilidad y especificidad si se lleva a cabo con las medidas ideales, el reporte de falsos negativos varía de menos del 5% al 40%, dependiendo del tipo de prueba que se realice, el personal que la desempeñe y la etapa de la enfermedad que se cursa al momento de la toma (50) .

Existe también la posibilidad de diagnosticar la enfermedad mediante serología, es decir, a través de la lectura de anticuerpos, los cuales serán detectados algunos días o semanas posteriores al inicio de la sintomatología usualmente con un punto de corte de 14 días, cabe señalar que se ha observado la reactividad cruzada con algunos otros coronavirus, es por ello que cada caso deberá ser individualizado y que a pesar de la alta especificidad que poseen estos anticuerpos, el valor predictivo positivo sigue siendo bajo (50).

Tratamiento

Hasta el momento se ha probado con diversas terapias antivirales que en su momento fueron estudiadas tanto para MERS-CoV como para SARS-CoV, actualmente son de gran interés en la pandemia que se vive por COVID-19 gracias a la similitud genética en los coronavirus que han infectado al ser humano, sin embargo, los resultados obtenidos son poco prometedores (51).

De acuerdo a la CDC (52) en su última actualización de septiembre de 2021, no recomienda el uso de antivirales o terapia con anticuerpos en el caso de pacientes con enfermedad leve a moderada que no se encuentren hospitalizados o que no tengan factores de riesgo que predispongan una enfermedad grave, en el caso de aquellos que estén hospitalizados y requieran o no oxígeno suplementario se sugiere solo una de las siguientes: remdesivir, dexametasona más remdesivir o únicamente dexametasona; para los casos que requieren de estancia hospitalaria y ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorporea (por sus siglas en inglés ECMO) únicamente se empleará dexametasona.

Como situación de emergencia, la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) (52) ha autorizado el uso de anticuerpos monoclonales anti SARS-CoV-2 en aquellos pacientes con infección de leve a moderada pero con alta probabilidad de progresión, estos anticuerpos tienen como objetivo la proteína espiga del virus con la finalidad de bloquear su entrada a la célula blanco; dentro de estos se encuentra aprobado el uso de: bamlanivimab por sí solo, bamlanivimab en combinación con etesevimab y por último casirimab con imdevimab.

Vacunas contra la COVID-19

De acuerdo con los reportes emitidos por la OMS (53), para febrero de 2021 se cuentan con al menos siete vacunas diferentes a nivel mundial, también es importante señalar que existen más de 200 vacunas candidatas para desarrollarse, de las cuales, un número superior a 60 ya están en la fase de desarrollo clínico.

En México se encuentran 5 vacunas disponibles para su aplicación inmediata: Pfizer, Astra, SputnikV, Cansino y Sinovac, cada una de ellas con diferente diseño, ya sea ARN de tipo mensajero, vector viral no replicante o virus

inactivado, de igual forma, varía el esquema de aplicación y porcentaje de efectividad (54).

La primera dosis aplicada en la república mexicana se llevó a cabo el 24 de diciembre de 2020, a personal de la salud que se encontró en primera línea de control de la COVID-19, actualmente ya se encuentra cubierto el personal de salud y resto de la población que abarca hasta los 18 años, el grupo de entre los 17 a los 12 años aún no se encuentra totalmente cubierto (54).

1.1.3 Manifestaciones neurológicas

Se les conoce a las manifestaciones neurológicas como las enfermedades que se presentan en el sistema nervioso central y/o periférico, de forma más específica, aquellos que dañan el tejido cerebral, médula espinal, nervios craneales y periféricos, sus raíces, el sistema nervioso autónomo, placa neuromuscular y los músculos (55).

La importancia de un examen neurológico en el diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso no solo requiere la agudeza para llevar a cabo un diagnóstico, sino también conocimientos sólidos sobre anatomía y fisiología del sistema nervioso, su vasculatura, neuropatología, psicología, psiquiatría, neurofarmacología y las disciplinas afines; en la práctica clínica también se requieren conocimientos sobre neuroradiología, electroencefalografía, electromiografía, neuroquímica, microbiología, genérica, epidemiología y la comprensión del sistema neuromuscular (56).

Entre el 20 y 30% de la población es susceptible a padecer algún tipo de alteración neurológica, cuando de manera específica se combinan con algún padecimiento psiquiátrico forman parte del 2% de la carga global de la enfermedad,

en lo que se refiere a la patología vascular cerebral y algunas infecciones de tipo neurológico como lo es la poliomielitis, tétanos, meningitis o la encefalitis japonesa contribuyeron al 4.3% de la carga global de la enfermedad en el 2005, por lo tanto, los padecimientos neurológicos constituyen el 6.3% de la carga global de la enfermedad (57).

2. Antecedentes Específicos

Varios tipos de coronavirus de tipo beta se han encontrado dentro del encéfalo, especialmente a nivel de tronco encefálico, dentro de los cuales están: SARS-CoV, hCoV-229E, hCoV-OC43, Hepatitis E; al ser similar al SARS-CoV, podría estar relacionada la vía de entrada mediante lesión directa al sistema nervioso tras la entrada del agente a través del bulbo olfatorio, posterior a atravesar la lámina cribiforme es capaz de diseminarse a nivel sistémico (58).

La presencia constante de este agente a nivel mundial ha desencadenado con la manifestación de nueva información en todos los aspectos; en lo que refiere al cuadro clínico, su forma de presentación ha sido diversa, que va desde los casos asintomáticos hasta el síndrome de distrés respiratorio agudo severo e incluso ser capaz de culminar en el fallecimiento de los pacientes (59).

Hasta una tercera parte de los pacientes hospitalizados han presentado sintomatología de tipo neurológico, de tal forma que será importante abordar la etapa post hospitalaria con el fin de identificar los padecimientos neurológicos como secuelas provocadas por este virus (60).

Al-Ramadan y col. (61) realizaron una revisión sobre las complicaciones neurológicas agudas y post agudas secundarias a la COVID-19, dentro de la sintomatología se encuentra la pérdida de concentración o memoria 74%, la debilidad o fatiga en 68%, la cefalea en 65% y el mareo en 64%, los cuales

estuvieron presentes hasta 6 semanas después del inicio de la sintomatología aguda

Síndrome post-COVID-19

Las consecuencias que se viven por esta infección están relacionadas con una actividad inmunológica sobre exagerada a nivel de los tejidos o membranas que recubren los órganos afectados, secundario al reclutamiento que sufren tanto monocitos como macrófagos de los tejidos dañados como respuesta a una activación incontrolada (62).

Aquella sintomatología persistente o desarrollo de secuelas más allá de las 3 o 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos por COVID-19, se le puede denominar síndrome post-agudo y se puede dividir en dos categorías (63):

- **Subagudo** o COVID-19 sintomático en curso: incluye anormalidades y síntomas presentes desde las 4 hasta las 12 semanas después de la infección aguda.
- **Crónico** o síndrome post COVID-19: el cual abarca tanto síntomas como anormalidades presentes o persistentes más allá de las 12 semanas del inicio agudo de COVID-19 y que no se atribuyan a algún otro diagnóstico.

La respuesta inflamatoria como reacción a la invasión del SARS-CoV-2 es diversa según el tipo de tejido que sufra la lesión, por ejemplo, a nivel pulmonar puede presentarse síndrome de distrés respiratorio agudo y pleuritis, a nivel cardiaco miocarditis y pericarditis, así como encefalitis y meningitis a nivel cerebral, sin dejar atrás alteraciones como conjuntivitis, trombosis visceral, pancreatitis, úlceras orales y epididimitis (64).

En un estudio de cohorte observacional multicéntrico realizado por Chopra et al. (65) en el estado de Michigan entre marzo y julio del 2020 que incluyó 1648 pacientes hospitalizados en 38 nosocomios fueron seguidos durante un periodo de

60 días y lograron encontrar que el 75.8% (n=1250) sobrevivió, sin embargo durante este periodo se presentó un 6.7% (n=84) de mortalidad; a nivel cardiopulmonar se reportó tos y disnea en un 12.7% (n=159) de los cuales, un 65% persistía con anosmia o ageusia.

El equipo de Huang y col. (66) realizó un estudio de cohorte bidireccional en China entre junio y septiembre de 2020 en 1733 pacientes que fueron dados de alta nosocomial y seguidos durante 60 días, el promedio de edad es de 57 años (IQR 47-65) y de los cuales 52% (n=879) fueron hombres, hasta el 76% (n=1265) de los participantes mencionaron al menos un síntoma al momento del seguimiento; los síntomas más frecuentes fueron fatiga o debilidad muscular en el 63% (n=1038) y trastornos del sueño en 26% (n=437), entre las comorbilidades presentadas estuvieron la hipertensión en 29% (n=505), diabetes en 12% (n=207) y enfermedad cardiovascular 7% (n=128).

De acuerdo con una revisión realizada por Nalbandian y col. (67), los hallazgos encontrados se reportaron: con un síntoma o más en un 64% (IQR 32%-87%), con tres o más síntomas el 55.2%; fueron clasificados como secuelas generales y posteriormente divididas por aparatos, dentro de las primeras las más reportadas fueron: fatiga 49% (IQR 39-73), artralgias 15% (IQR 4.5-27.3), mialgias 10.8% (IQR 2-19.6); a nivel respiratorio se presentó disnea y tos con 31% y 13% respectivamente, respecto a cardiovascular hubo dolor torácico 12.5% (IQR 5-21.7); las secuelas neuropsiquiátricas más reportadas fueron cefalea 29% (IQR 1.8-17.8), trastornos del sueño 26.9% (IQR 26-30.8%) y ansiedad/depresión en 23%, se observó debut o empeoramiento en el control de la diabetes (**Figura 3**).

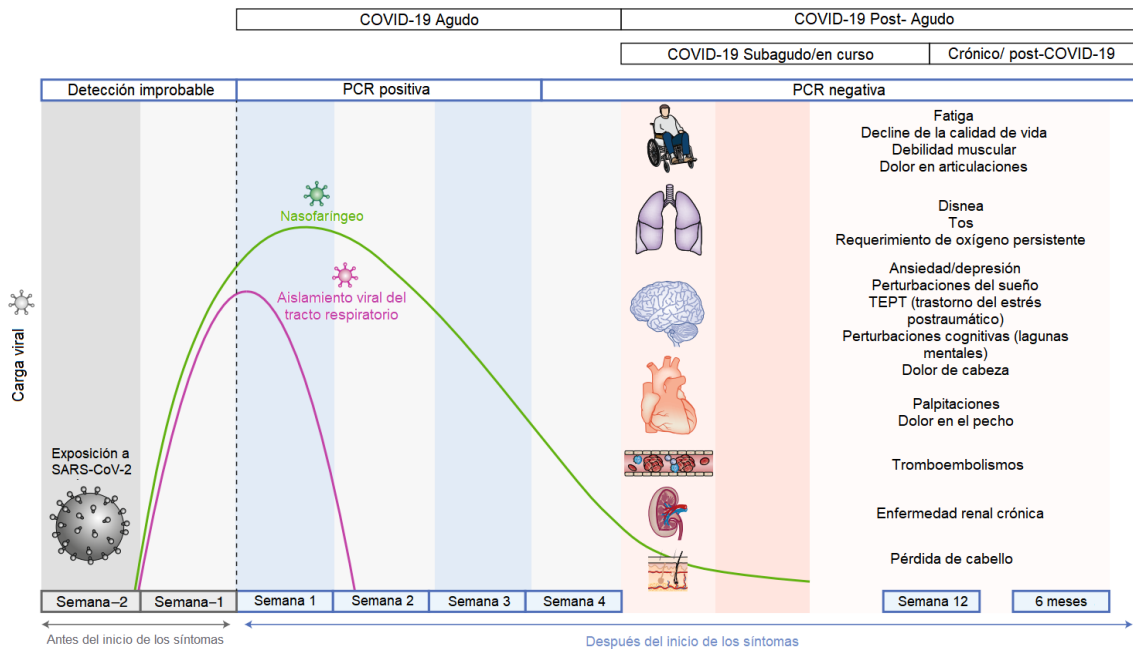


Figura 3. La COVID-19 aguda tiene duración de 4 semanas desde el inicio de la sintomatología, posteriormente no se ha aislado el SARS-CoV-2 con capacidad de replicación. La COVID-19 post aguda se define como síntomas persistentes y / o complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas. Los síntomas comunes observados en la COVID-19 post aguda se muestran resumidos. TEPT: trastorno de estrés postraumático, PCR: reacción en cadena de la polimerasa (siglas en inglés de polymerase chain reaction). Tomado de (67).

2.1 Sintomatología neurológica secundaria a infección por SARS-CoV2

La presentación clínica original puede ir desde asintomáticos o con síntomas leves en la mayoría de los pacientes y usualmente con resolución espontánea sin requerir estancia nosocomial, pero también existe la presencia de casos severos (68).

Predominantemente la clínica es de tipo respiratoria: la disnea y tos sobre todo de característica seca, sin embargo, existen ya reportes de casos clínicos donde la manifestación inicial es de tipo neurológico para posteriormente sospechar como causa desencadenante el SARS-Cov2 (59).

Las alteraciones neurológicas secundarias a SARS-CoV 2 se han dividido en tres grandes grupos para su mejor entendimiento y estudio, entre ellas se encuentran (69):

- Sistema nervioso central: mareo, alteraciones del estado de alerta, cefalalgia, ataxia, evento vascular cerebral, crisis epilépticas, meningitis, encefalitis, encefalopatía.
- Sistema nervioso periférico: anosmia, ageusia, alteraciones visuales, radiculoneuropatías, neuralgias y mielitis.
- Síntomas neuromusculares: mialgias, miositis, miopatía, crisis miasténica, rabdomiólisis, síndrome neuroléptico maligno.

El primer reporte emitido de las manifestaciones neurológicas se trató de una serie de casos observacional retrospectiva multicéntrico llevado a cabo en China que consideró únicamente a pacientes que requirieron estancia hospitalaria y se concluyó que están se presentan hasta en 36.4% (n=78) de los pacientes, dentro de las centrales el mareo se encuentra en 16.8% (n=36) y la cefalea un 13.1% (n=28); las alteraciones del sistema nervioso periférico se encontraron en 8.9% (n=19), el dolor neuropático no fue frecuente 2.3% (n=5), tuvo una cifra más alta el daño a músculo esquelético 10.7% (n=23) (60).

Un estudio realizado en España, de tipo prolectivo, observacional y multicéntrico, a diferencia del previo se realizó exclusivamente por neurólogos y al momento del ingreso al hospital; se encontró al menos una manifestación neurológica en el 88% de la población (n=88), dos o más en 58% (n=58) y tres o

más en 29% (n=29), de estas, las más reportadas fueron: anosmia/ageusia en 44% (n=44), cefalea en 44% (n=44) y mialgias en 43%(n=43) (39).

En Italia, uno de los países de la Unión Europea mayormente afectado, se reportan como síntomas iniciales la anosmia con 5.1%(n=11) y ageusia con 5.6% (n=12), y pueden presentarse en forma conjunta hasta en un 19.4% (70); cabe resaltar que la primera no se trata de un hallazgo característico de esta patología y en el caso de la infección por SARS-CoV-2 no se encontró obstrucción nasal o algún otro síntoma sugestivo de rinitis, probablemente ocasionado por daño directo del virus a los receptores gustativos y olfatorios (71).

Al inicio de la pandemia se llevó a cabo un estudio observacional prolectivo en Wuhan en pacientes hospitalizados por COVID-19, las cifras son bastante diferentes comparados con los estudios previamente mencionados, posiblemente porque se describen síntomas generales; como dato neurológico más frecuente se encontraron mialgias en 44% (n=18) y la cefalea se reportó en el 8% (n=3) (72).

En un meta-análisis que incluyó un total de 49 artículos, realizados en diversos países, aunque principalmente China, se encontró como síntoma neurológico predominante las mialgias en el 51.0% (n=25) de los estudios, seguido de cefalea en el 48.9% (n= 24) estudios, los que se reportaron con menor frecuencia fueron confusión 5.1% (n= 2) y mareo 7.6% (n=6) (73).

Sobre las complicaciones más frecuentes a causa de la COVID-19 es posible encontrar un amplio espectro, Sharifian y col. (69) se encargaron de realizar un meta análisis, donde a través de 208 artículos identificaron como alteración más frecuente la dificultad para la motilidad ocular en 12 pacientes, neuropatía trigeminal en 9 pacientes, parálisis del nervio facial en 4 pacientes, discapacidad auditiva en 5 pacientes, neuralgia glossofaríngea en 9 pacientes y síndrome de Guillain-Barré y sus variantes en 52 pacientes.

También describió las relacionadas con la unión neuromuscular y las musculoesqueléticas, presentaron daño muscular y rhabdomiólisis: 38 pacientes, 28 reportaron miopatía y solo uno miositis, la crisis miasténica fue reportada en un solo paciente, así como el síndrome neuroléptico maligno (69).

Como se puede apreciar, los datos neurológicos pueden ir desde cefalea mal definida, hasta encefalitis, eventos vasculares cerebrales o alteración del estado de alerta, solo por mencionar a nivel de sistema nervioso central (72). En el caso de sistema nervioso periférico las alteraciones van desde mononeuropatías como neuralgia del trigémino hasta síndrome de Guillain-Barré en sus diversas variantes o en superposición (74).

Helms y col. (75) encontraron que, a nivel de sistema nervioso, los hallazgos son frecuentes, en una revisión de 58 casos ingresados a la unidad de cuidados intensivos mostraron síntomas hasta en un 14% y 67% los desarrollaron cuando se encontraban bajo sedación y bloqueo neuromuscular; los síntomas encontrados varían desde agitación, encefalopatía y hasta dos terceras partes presentaron incremento en los reflejos osteotendinosos, clonus y reflejo plantar extensor.

Se resaltó que es un factor determinante para identificar las manifestaciones neurológicas es el personal que llevan a cabo tanto el interrogatorio como la exploración neurológica, y lo demuestra claramente el reporte de García-Moncó y col. (39) en el cual el 88% de los pacientes hospitalizados presentaron al menos un dato neurológico patológico.

Esto habla de la importancia de contar con personal entrenado en el área neurológica para no dejar pasar situaciones que a simple vista no son notorias, parecen obvias o incluso no se piensan (73).

Los conocimientos que se revelan con el paso de los meses sobre este agente infeccioso hacen reflexionar que aún no se tienen suficientes conocimientos

esta entidad patológica, sin embargo, al tener el antecedente del comportamiento de SARS-CoV y de MERS-CoV se podrán considerar patologías neurológicas de forma más puntual (36).

Aunque el daño a nivel cerebral causado por el SARS-CoV2 pueda complicar la infección, parece ser que la pérdida de homeostasis diseminada es consecuencia del agravio en los sistemas circulatorio, renal, cardíaco y pulmonar, lo que puede conducir hacia la muerte o cursar con secuelas importantes, aún queda mucho por conocer con respecto al contexto neurológico, sobre todo por la posibilidad de desarrollar síndromes post infecciosos (39) .

Como se puede observar, las manifestaciones asociadas a la COVID-19 pueden ir desde sintomatología leve como es el mareo o la cefalea, hasta datos graves como los eventos vasculares o infección en sistema nervioso central como encefalitis o meningitis; esto sin dejar de lado los efectos adversos atribuidos a la diversidad de fármacos que se emplean para el manejo del SARS-CoV-2, dentro de los que se incluyen la cloroquina/hidroxiclороquina, los esteroides y antivirales, que por si solos o en combinación pueden desencadenar convulsiones, ataxia, retinopatía, encefalitis límbica, depresión, ansiedad y alucinaciones (76).

CAPÍTULO 2

3. Planteamiento del problema

La presencia de la pandemia por SARS-Cov2 ha presentado grandes retos a los sistemas de salud dada la nula experiencia que se tiene para poder enfrentar una situación de esta magnitud en la cual se han visto afectados todos los grupos etarios, aunque no de igual forma, siendo los más vulnerables los adultos de la tercera edad, así como aquellos que presentan comorbilidades de tipo crónico degenerativas, y hacer énfasis en las implicaciones neurológicas que se pueden presentar.

México se encuentra dentro de los países con primeros lugares en obesidad y diabetes a nivel mundial, asociado a que dos terceras partes de la población son mayores de 18 años; como consecuencia se presenta un sobrecupo hospitalario al requerir oxigenoterapia para poder tratar pacientes que padecen la COVID-19.

De los pacientes hospitalizados se sabe que al menos una tercera parte ha presentado a un dato neurológico patológico, por lo que deberá considerarse profundizar en las alteraciones que se pudieran presentar en un periodo inmediato y mediato al egreso nosocomial, y conocer si los hallazgos pueden equipararse con la población mexicana, lo cual podrá lograrse mediante una revisión neurológica detallada.

Los datos clínicos más frecuentes reportados al egreso son: cefaleas, mononeuropatías y mialgias, los cuales a largo plazo pueden ser causa de ausentismo laboral frecuente y requerir manejo multidisciplinario en el caso de las primeras o alteraciones en la marcha en las últimas; de conseguir la pronta identificación se podrá dar tratamiento de forma temprana lo que lleva a plantear la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las manifestaciones neurológicas más frecuentes presentes al egreso hospitalario en pacientes adultos post COVID-19?

4. Hipótesis Científica

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes al egreso hospitalario en pacientes adultos post COVID-19 son cefalea, mononeuropatías y mialgias.

5. Justificación

La situación a nivel mundial desde finales del 2019 ha llevado a realizar cambios radicales en todos los aspectos. La aparición del nuevo virus SARS-CoV 2 continúa impactando en todos los países, sin importar el desarrollo tecnológico o infraestructura que posean.

Si bien ya se tiene establecida la población que resulta más afectada: pacientes de edad avanzada y que cursan con algún tipo de enfermedad crónica o comorbilidad como el sobrepeso u obesidad y en similar proporción a hombres y mujeres, así como los síntomas iniciales y su temporalidad, aún se conoce poco sobre las complicaciones que se podrán presentar a mediano y largo plazo.

Existen poca evidencia a nivel mundial sobre las manifestaciones neurológicas posterior a requerir hospitalización, por lo que resulta de vital importancia estudiar las implicaciones que tiene a dicho nivel en la población mexicana, específicamente en el estado de Puebla, ya que se ha observado que tanto el sistema nervioso central como periférico se encuentran con mayores alteraciones comparado con otros órganos y las secuelas que estas puedan ocasionar; las cuales podrán identificarse mediante la realización de un examen neurológico clínico inmediato al egreso nosocomial y 3 semanas posteriores.

Gracias a la valoración clínica neurológica será posible identificar si existen secuelas neurológicas secundarias a la infección por la COVID-19 en quienes requirieron hospitalización, ya sean manifestaciones centrales, periféricas o neuromusculares y con ello tener fundamentos para establecer terapias preventivas inmediatas o incluso limitar lo más tempranamente posible el daño provocado.

6. Objetivos del proyecto

6.1 General

1. Identificar la presencia de manifestaciones neurológicas al egreso en pacientes adultos que requirieron hospitalización por COVID-19.

6.2 Específicos

1. Valorar los datos neurológicos clínicos en pacientes adultos al egreso y que requirieron hospitalización por COVID-19.
2. Identificar los trastornos neurológicos más frecuentes en pacientes adultos que requirieron hospitalización por COVID-19.
3. Valorar la exacerbación de sintomatología preexistente de tipo neurológico pacientes adultos que requirieron hospitalización por COVID-19
4. Conocer la duración de las manifestaciones neurológicas en pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19 mediante las valoraciones neurológicas al egreso inmediato y tres semanas posteriores.

7. Material y Métodos

7.1 Diseño del estudio

Fue un estudio de tipo descriptivo, de escrutinio, longitudinal, prolectivo y homodémico.

Fue no aleatorizado de forma consecutiva.

La muestra al haber sido no probabilística se obtuvo por conveniencia.

De acuerdo con el Comité de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la BUAP, contó con número de registro 878 (**Anexo 15.3**).

Los recursos que se emplearon en esta investigación fueron de tipo humano, material y financiero (**Anexo 15.4**).

Es fundamental garantizar la integridad del paciente en cualquier investigación que se pretenda realizar, por lo cual se consideraron principios básicos de bioética (**Anexo 15.2**).

Al haber aceptado el ingreso al protocolo, se firmó por parte del participante el consentimiento informado (**Anexo 15.1**).

7.2 Ubicación espacio-temporal

Este proyecto se llevó a cabo en el Hospital General de Huejotzingo, en el estado de Puebla, en el periodo 01 de marzo de 2021 al 30 de abril de 2022.

7.3 Muestra

7.3.1 Definición de la población

Hombres y mujeres entre 18 y 80 años, que requirieron hospitalización por infección secundaria a SARS-CoV-2 y que se egresaron a domicilio por mejoría clínica.

7.4. Criterios de selección de la muestra

Se realizó de forma consecutiva de todo aquel paciente que decidió participar en el estudio.

7.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos de 18 a 80 años.
- Cualquier sexo.
- Con cualquier IMC.
- Que hayan requerido oxigenoterapia.
- Autorización de consentimiento informado

7.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes quienes a pesar de haber acudido al centro hospitalario y con resultado positivo para SARS-CoV-2, no hayan tenido necesidad de estancia nosocomial.

7.4.3 Criterios de eliminación

- Aquellos pacientes que no acudieron a la segunda valoración neurológica por cualquier motivo.

7.5 Definición de las variables y escalas de medición

Variables de estudio (**Anexo 15.9**)

- Manifestaciones neurológicas
 - Centrales
 - Periféricas
 - Musculares
- Tiempo de estancia hospitalaria
- Estancia en unidad de cuidados intensivos
- Oxigenoterapia
- Enfermedad crónica

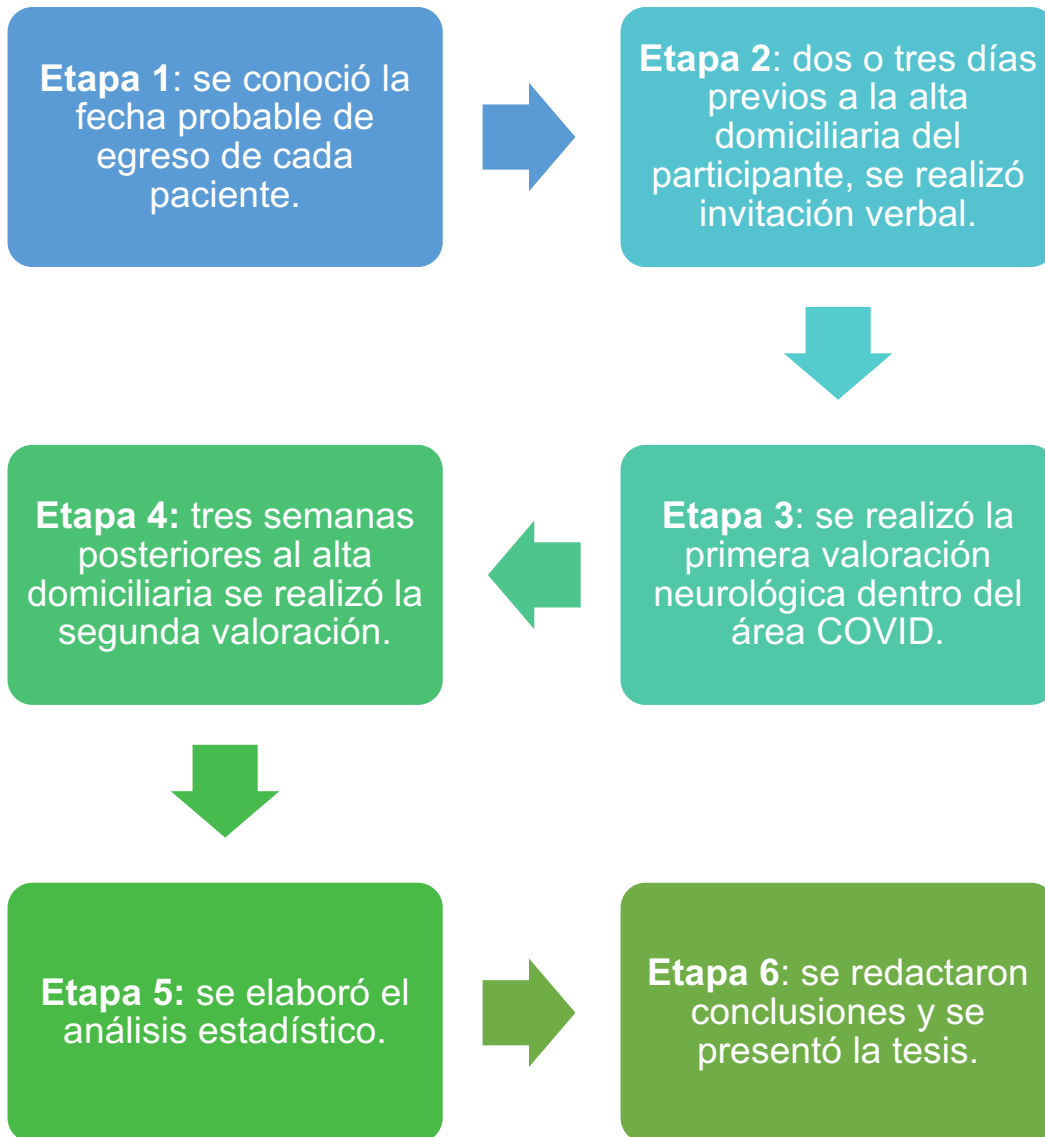
- Sexo
- Edad
- Índice de masa corporal

7.6 Técnicas y procedimientos

- **Etapa 1:** se conoció la fecha probable de egreso de cada paciente, para lo cual se trabajó de manera conjunta con el servicio de Medicina Interna, principales encargados de los pacientes hospitalizados.
- **Etapa 2:** dos o tres días previos a su alta domiciliaria se realizó invitación verbal a los familiares, en la cual se explicó el propósito del estudio así como sus beneficios, y de aceptarla, se firmó el consentimiento informado (**Anexo 15.1**), se indicó la fecha de la segunda valoración, se proporcionaron datos de alarma (aparición o exacerbación de sintomatología neurológica) y se proporcionó el número telefónico de la tesista en caso de hubiesen requerido valoración extemporánea.
- **Etapa 3:** una vez autorizada la participación del paciente por parte de los familiares, se ingresó al área COVID en donde se realizó la primera valoración que incluyó: capturan datos generales (edad, sexo, somatometría, fecha de ingreso, tiempo de uso de oxigenoterapia, padecimiento de enfermedad crónica), interrogatorio enfocado a padecimientos neurológicos (manifestaciones centrales, periféricas, neuromusculares), exploración neurológica: las funciones mentales superiores a través del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) (**Figura 4**), en caso de existir cefalea se empleó la escala HIT 6 (**Cuadro 20**), se presentaron algún tipo de dolor se ocupó la escala visual analógica (**Cuadro 21**), en caso de haber referido movimientos anormales se aplicó el cuestionario EPIBERA (**Cuadro 22**) o de haber referido dolor neuropático se aplicó el cuestionario de dolor neuropático (**Cuadro 23**) y llenado del formato de captura de datos (**Anexo 15.8**).

- **Etapa 4:** se realizó la segunda valoración programada tres semanas posteriores al egreso hospitalario, de igual forma en el Hospital General de Huejotzingo en el área de consulta externa, se enfatizó en los hallazgos anormales encontrados en la primera entrevista y exploración y se reforzaron nuevamente los datos de alarma.
- **Etapa 5:** se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos en ambas valoraciones: manifestaciones neurológicas más frecuentes, identificar si existe exacerbación de sintomatología preexistente de tipo neurológico, conocer la duración de dichas manifestaciones.
- **Etapa 6:** se redactaron las conclusiones y se presentó la tesis.

Diagrama de flujo



7.6.1 Método de recolección de datos

Se revisó el expediente clínico electrónico para obtener información relevante sobre la estancia nosocomial, se realizó una entrevista dirigida a cada paciente en la primera valoración, así como la exploración neurológica (**Anexo 15.7**); los datos obtenidos en ambas valoraciones sirvieron para completar el formato de captura de datos (**Anexo 15.8**).

7.7 Análisis estadístico

Ya obtenidos los resultados de ambas valoraciones neurológicas se procedió a la interpretación y validación de dichos datos. Dado que las variables analizadas fueron categóricas nominales, se realizó cálculo estadístico descriptivo para conocer frecuencias, media, desviación estándar, rangos intercuartílicos y porcentajes.

Para ello se empleó el paquete estadístico IBM SPSS versión 25, con la finalidad de obtener Ji cuadrada ($p \leq 0.001$) e intervalo de confianza 95%.

8. Resultados

Se egresaron del nosocomio un total de 340 pacientes que cursaron con COVID-19, de los cuales, 65 pacientes fueron invitados a la participación del estudio de manera personal, 47 de ellos accedieron a participar, llevándose a cabo la primera valoración neurológica. De estos 47 pacientes, a 7 de ellos no fue posible realizar una segunda revisión por diversas causas: 2 por cambio de domicilio, 2 por deficiencia en soporte familiar, 1 por falta de disponibilidad de tiempo, 1 imposibilidad para contactarlo y 1 por defunción; de manera que la muestra se conformó por 40 individuos.

De los cuales, se presentaron manifestaciones neurológicas en 38 pacientes durante la primera exploración y 35 al momento de la segunda valoración.

En lo que respecta a las características demográficas y antropométricas de la población, se pueden observar en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Características demográficas y antropométricas

	Hombres	Mujeres	<i>p</i>
Participantes (n,%)	20 50.0%	20 50.0%	1.000
Edad (años)	44.65 ±12.20	48.25 ±13.78	0.387
Peso (kg)	82.59 ±16.20	74.60 ±13.13	0.095
Talla (metros)	1.68 ±0.07	1.55 ±0.08	<0.001
IMC (kg/m ²)	29.05 ±4.44	30.86 ±4.93	0.230

Datos expresados como número y % o ± DE; *p*<0.001; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal. Prueba *t de student*.

En el **Cuadro 2** se muestra la duración de estancia dentro de la unidad nosocomial, tanto de los pacientes que requirieron estadía en unidad de tratamiento intensivo como los que no requirieron vigilancia estrecha.

Cuadro 2. Tiempo Intrahospitalario

		Mínimo	Máximo	Media	DE	<i>p</i>
Estancia (días)	Intrahospitalaria (n=40)	4	34	11.95	±8.05	0.109
	Unidad de Cuidado Intensivos (n=3)	5	30	21.67	±14.43	

DE: desviación estándar; $p < 0.001$. Prueba de Wilcoxon.

Respecto al uso de oxigenoterapia, se observa que el 100% de la población requirió de algún tipo de soporte, como se muestra en el **Cuadro 3**.

Cuadro 3. Oxigenoterapia

		Hombres	Mujeres	<i>p</i>
Tipo (n,%)	Puntas nasales	11 27.5%	8 20.0%	0.161
	Bolsa mascarilla	8	9	
	reservorio	20.0%	22.5%	
	Cánulas de alto flujo	0 0%	1 2.5%	
	Ventilación Mecánica	1	2	
	Asistida	2.5%	5.0%	

$p < 0.001$. Prueba Tau de Kendall.

De acuerdo con lo señalado en el **Cuadro 4**, se observa que un número importante de pacientes cursó con alguna enfermedad crónica, siendo que la mitad de ellos presentó al menos dos morbilidades.

Cuadro 4. Estado de salud

Variable		Hombres	Mujeres	<i>p</i>
(n,%)	Previo sano	1 2.5%	0 0%	0.311
	Enfermedad crónica	19 47.5%	20 51.3%	
Comorbilidades (n,%)	Sobrepeso/Obesidad	17 42.5%	19 52.8%	0.292
	Diabetes mellitus	7 17.5%	9 22.5%	0.519
	Hipertensión arterial	3 7.5%	6 15.0%	0.256
	Hipertensión sistémica	3 7.5%	6 15.0%	0.256
	Neumopatía	0 0%	1 2.5%	0.311
	Endocrinopatía	0 0%	3 7.5%	0.072
	Psiquiátrica	0 0%	1 2.5%	0.311

$p < 0.001$. Prueba chi-cuadrado.

En el **Cuadro 5** se muestra la condición de inmunización de los participantes.

Cuadro 5. Estado de inmunización

		Hombres	Mujeres	<i>p</i>
Vacunado (n,%)	No	15 37.5%	10 25.0%	0.102
	Sí	5 12.5%	10 25.0%	

$p < 0.001$. Prueba chi-cuadrado.

Las cifras de pacientes mostradas en el **Cuadro 6** revelan el enorme impacto que ocasionó la COVID-19 a nivel de sistema nervioso y muscular.

Cuadro 6. Manifestaciones neurológicas

		1º Valoración		2º Valoración		<i>p</i>
		n	%	n	%	
Manifestaciones neurológicas	Ausente	2	5.0	7	17.5	0.125
	Presente	38	95.0	33	82.5	
Localización	Centrales	28	70.0	26	65.0	0.774
	Periféricas	27	67.5	12	30.0	0.001
	Musculares	27	67.5	20	50.0	0.039

$p < 0.001$. Prueba McNemar.

		1º Valoración		2º Valoración		<i>p</i>
		n=40	%	n=40	%	
Cantidad de manifestaciones neurológicas	0	2	5.0	5	12.5	0.182
	1	7	17.5	7	17.5	
	2	10	25.0	6	15.0	
	≥3	21	52.5	22	55.0	
	Media	2.95		2.63		
	DE	±1.75		±1.77		

$p < 0.001$; \pm DE: desviación estándar. Prueba McNemar.

En cuanto al tipo de manifestaciones que se estudiaron dependiendo de su localización se aprecia en el

Cuadro 7 que a nivel central predominó la cefalea, seguida del vértigo y mareo, en cuando a las periféricas ocupó el primer lugar la alteración de los nervios craneales y en la categoría de musculares primó el dolor muscular.

Cuadro 7. Prevalencia de manifestaciones neurológicas de acuerdo con su localización

Manifestaciones		1º Valoración		2º Valoración		p
		n=40	%	n=40	%	
Centrales	Deterioro cognitivo	11	27.5	7	17.5	0.125
	Vértigo y mareo	12	30.0	13	32.5	0.008
	Cefalea	24	60.0	18	45.0	0.180
	Epilepsia	1	2.5	1	2.5	1.000
	Ataxia	1	2.5	2	5.0	1.000
Periféricas	Afección de NC	24	60.0	1	2.5	<0.001
	Dolor neuropático	6	15.0	11	27.5	0.125
	ROTS	16	40.0	16	40.0	1.000
Musculares	Tono	8	20.0	9	22.5	1.000
	Trofismo	7	17.5	9	22.5	0.500
	Fuerza	6	15.0	6	15.0	1.000
	Mialgia	13	32.5	19	47.5	0.070

NC: nervios craneales; ROTs: reflejos osteotendinosos; $p < 0.001$. Prueba McNemar.

El **Cuadro 8** muestra los puntajes obtenidos en la prueba MOCA, que se empleó para valorar funciones mentales superiores y secundariamente arrojó la población que cursó con deterioro cognitivo.

Cuadro 8. Puntajes en pruebas de MOCA y deterioro cognitivo

	1º Valoración	2º Valoración	<i>p</i>
Mínimo	12	16	
Máximo	30	30	
Media	24.55	26.80	<0.001
DE	±4.69	±3.50	

DE: desviación estándar; $p < 0.001$. Prueba de Wilcoxon.

		1º Valoración		2º Valoración		<i>p</i>
		n=40	%	n=40	%	
Deterioro cognitivo	Ausente	29	72.5	33	82.5	0.125
	Presente	11	27.5	7	17.5	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

Como se muestra en el **Cuadro 9**, más de una cuarta parte de la población presentó sintomatología de tipo vértigo y mareo en ambas revisiones.

Cuadro 9. Vértigo y mareo

	Clasificación de Drachmann				<i>p</i>
	1° valoración		2° valoración		
	n=40	%	n=40	%	
Ausente	28	70.0	27	67.5	
Vértigo	5	12.5	5	12.5	
Pérdida del equilibrio	7	17.5	5	12.5	0.008
No identificado	0	0	3	7.5	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

Con respecto a la cefalea, se muestran en **Cuadro 10**,

Cuadro 11 y **Cuadro 12** los porcentajes de población afectada en ambas valoraciones y la descripción de sus características.

Cuadro 10. Presencia de cefalea

		1° Valoración		2° Valoración		<i>p</i>
		n=40	%	n=40	%	
Cefalea	Ausente	16	40.0	22	55.0	0.180
	Presente	24	60.0	18	45.0	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

Cuadro 11. Características de la cefalea

		1º Valoración		2º Valoración		<i>p</i>
		n=24	%	n=18	%	
Irradiación	Ausente	20	83.3	17	94.4	0.250
	Presente	4	16.7	1	5.6	
Irritabilidad	Ocasiona	13	54.2	2	11.1	0.001
	No ocasiona	11	45.8	16	88.9	
Invalidez	Ocasiona	9	37.5	2	11.1	0.065
	No ocasiona	15	62.5	16	88.9	
Dificultad para concentración	Ocasiona	11	45.8	2	11.1	0.004
	No ocasiona	13	54.2	16	88.9	
Localización	Focal	18	75.0	12	66.7	1.000
	Generalizada	6	25.0	6	33.3	
Región	Frontal	8	44.4	3	25.0	0.317
	Temporal	4	22.2	3	25.0	
	Parietal	3	16.7	2	16.7	
	Occipital	3	16.7	4	33.3	
Tipo	Pulsátil	4	16.7	4	22.2	0.368
	Punzante	3	12.5	3	16.7	
	Opresiva	16	66.7	11	61.1	
	No especificado	1	4.2	0	0	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

Cuadro 12. Calificación de cefalea de acuerdo con Escala Visual Análoga

	Mínimo	Máximo	Media	DE	<i>p</i>
1° Valoración	4	10	7.00	±1.79	0.001
2° Valoración	2	7	3.71	±1.32	

DE: desviación estándar; $p < 0.001$. Prueba de Wilcoxon.

Al menos en el 2.5% de la población se pudo observar epilepsia, como se muestra en el **Cuadro 13**, la cual se presentó en la fase aguda de la enfermedad, de características tónico-clónicas generalizadas y con adecuado control con monoterapia a base de fenitoína.

Cuadro 13. Existencia de epilepsia

		1° Valoración		2° Valoración		<i>p</i>
		n=40	%	n=40	%	
Epilepsia	Ausente	39	97.5	39	97.5	1.000
	Presente	1	2.5	1	2.5	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

Se logró documentar ataxia en ambas valoraciones y hubo incremento de la población afectada al momento de la segunda revisión, como se puede observar en el **Cuadro 14**.

Cuadro 14. Existencia de Ataxia

		1° Valoración		2° Valoración		p
		n=40	%	n=40	%	
Ataxia	Presente	1	2.5	2	5.0	1.000
	Ausente	39	97.5	38	95.0	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

A nivel periférico se documentó alteración en los nervios craneales, de acuerdo con lo indicado en el **Cuadro 15**, lo cual se tradujo clínicamente como hiposmia/anosmia, hipo/ageusia y parálisis facial.

Cuadro 15. Afección de nervios craneales

		1° Valoración		2° Valoración		p
		n=40	%	n=40	%	
1° NC	Intacto	21	52.5	40	100	<0.001
	Afectado	19	47.5	0	0	
5° NC	Intacto	19	47.5	40	100	<0.001
	Afectado	21	52.5	0	0	
7° NC	Intacto	18	45.0	39	97.5	<0.001
	Afectado	22	55.0	1	2.5	
9° NC	Intacto	19	47.5	40	100	<0.001
	Afectado	21	52.5	0	0	
10° NC	Intacto	19	47.5	40	100	<0.001
	Afectado	21	52.5	0	0	

NC: Nervio craneal; $p < 0.001$; Prueba de McNemar.

Cuadro 16. Con respecto al dolor neuropático se pudo observar incremento en los casos y cabe mencionar que el 100% de los pacientes que presentaron esta sintomatología es porque ya cursaban con su presencia y la COVID exacerbó el cuadro clínico.

Cuadro 16. Existencia de dolor neuropático

		1º Valoración		2º Valoración		p
		n=40	%	n=40	%	
Dolor neuropático	Presente	6	15.0	11	27.5	0.125
	Ausente	34	85.0	29	72.5	
Localización	Generalizado	3	50.0	3	27.3	0.300
	Miembros torácicos	2	33.3	1	9.1	
	Miembros pélvicos	1	16.7	7	63.6	

DE: desviación estándar; $p < 0.001$. Prueba de McNemar.

	1º Valoración		2º Valoración		p
	Media	DE	Media	DE	
Cuestionario DN4	5.17	±0.98	4.64	±0.80	0.408
Calificación EVA	5.33	±1.50	4.00	±1.34	0.078

DE: desviación estándar; $p < 0.001$. Prueba de Wilcoxon para Cuestionario de DN4 y prueba de *t de student* para muestras relacionadas para Calificación EVA.

En lo correspondiente a las alteraciones musculares, **Cuadro 17**, no se presentó cambio significativo en cuanto al tono y trofismo entre las dos valoraciones, características similares se aprecian en el **Cuadro 18**, que también describe las extremidades, pero con respecto a su fuerza y reflejos osteotendinosos.

Cuadro 17. Características de tono y trofismo de extremidades

		1º Valoración		2º Valoración		p		
		n=40	%	n=40	%			
Miembros torácicos	Tono	Normal	33	82.5	32	80.0	0.317	
		Hipotonía leve	6	15.0	6	15.0		
		Hipotonía moderada	1	2.5	1	2.5		
	Trofismo	Aumento leve	0	0	1	2.5		
		Normal	35	87.5	33	82.5		0.500
		Hipotrofia	5	12.5	7	17.5		
Miembros pélvicos	Tono	Normal	32	80	31	77.5	0.317	
		Hipotonía leve	7	17.5	7	17.5		
		Hipotonía moderada	1	2.5	1	2.5		
	Trofismo	Aumento leve	0	0	1	2.5		
		Normal	33	82.5	31	77.5		0.125
		Hipotrofia	7	17.5	9	22.5		

p<0.001. Prueba McNemar.

Cuadro 18. Características de fuerza y reflejo de extremidades

		1º Valoración		2º Valoración		p	
		n=40	%	n=40	%		
Miembros torácicos	Fuerza					0.317	
		Movimiento activo con oposición	2	5.0	0		0
		Movimiento activo contra fuerza y resistencia	2	5.0	4		10.0
		Normal	36	90.0	36	90.0	
Miembros pélvicos	ROTS					0.439	
		Disminuido	5	12.5	4		10.0
		Debajo de la media	35	87.5	35		87.5
		Superior a la media	0	0	1	2.5	
Miembros torácicos	Fuerza					0.317	
		Movimiento activo con oposición	2	5.0	0		0
		Movimiento activo contra fuerza y resistencia	4	10.0	6		15.0
		Normal	34	85.0	34	85.0	
Miembros pélvicos	ROTS					0.439	
		Ausente	1	2.5	0		0
		Disminuido	9	22.5	12		30.0
		Debajo de la media	26	65.0	25		62.5
		Superior a la media	3	7.5	3		7.5
		Aumentado	1	2.5	0	0	

ROTS: reflejos osteotendinosos; $p < 0.001$.

Finalizando con el apartado de alteraciones musculares, como expone el **Cuadro 19**, se observó importante aparición e incremento del dolor muscular, siendo su presentación de forma generalizada la más frecuente; cabe resaltar que, pese al incremento de pacientes afectados por mialgia, disminuyó la intensidad de dolor.

Cuadro 19. Características del dolor muscular

		1º Valoración		2º Valoración		<i>p</i>
		n=40	%	n=40	%	
Mialgia	Presente	13	32.5	19	47.5	0.070
	Ausente	27	67.5	21	52.5	
		n=13	%	n=19	%	
Localización	Generalizado	9	69.2	9	47.4	0.317
	Miembros torácicos	1	7.7	1	5.3	
	Miembros pélvicos	1	7.7	7	36.8	
	Dorso del tórax	2	15.4	2	10.5	

$p < 0.001$. Prueba de McNemar.

		1º Valoración		2º Valoración		<i>p</i>
		Media	DE	Media	DE	
Calificación EVA		7.23	±1.73	4.58	±2.21	0.001

DE: desviación estándar; $p < 0.001$. Prueba *t de student*.

9. Discusión

El presente trabajo se enfocó en el estudio de efectos neurológicos post infección de COVID-19 en una población de 40 pacientes (**Cuadro 1**) pertenecientes al Hospital General de Huejotzingo, Puebla; dicho estudio se realizó entre el 01 de marzo 2021 y 30 de abril 2022. En esta discusión, se contrastan los resultados obtenidos por otros autores en la literatura que estén relacionados con nuestro trabajo de estudio.

En la literatura se reporta el síndrome neurológico post COVID-19 el cual consiste en un conjunto de manifestaciones neurológicas, desde un nivel moderado como pérdida del olfato y gusto, cansancio, cefalea, hasta un nivel severo como isquemia cerebral o encefalitis (77) (78). Con respecto a las manifestaciones mencionadas, en nuestro trabajo se estudiaron manifestaciones neurológicas (**Cuadro 6**) como cefalea, frecuencia de crisis epilépticas, mialgias, debilidad muscular en miembros torácicos y pélvicos, entre otras; a su vez la descripción de parámetros poblacionales como la edad, peso, talla, IMC, número de patologías previas, entre otras (**Cuadro 1**).

A un nivel poblacional podemos referirnos al trabajo de Nuzzo et al., 2021 (78), el cual describe, con base en un análisis de otros estudios, el estatus de ciertas características muestrales como la edad, género, peso, talla, etc., así como el ingreso a la UCI (79). Se describen a su vez síntomas neurológicos generados por infección de COVID-19 (80). Con respecto de los parámetros muestrales patológicos, un estudio con una población de 120 pacientes (edad promedio de 63.2 años) se indicó que el 21.7% padecía de diabetes, así como un 46.7% padecía de hipertensión; además un 15.8% reportaron mialgia; finalmente, con respecto a los ingresos a la UCI fue del 15.7%. En contraste con los resultados de este trabajo, se reportan los resultados de una muestra de 40 pacientes (edad promedio de 46.4 años, DE ± 12.98), de los cuales 22% padecía diabetes, el 32.5% de hipertensión

(**Cuadro 4**); con respecto a la mialgia se reportan dos valores, de la 1º y 2º evaluación, cuyos valores fueron 32.5 y 47.5%, respectivamente (**Cuadro 19**).

Finalmente, el porcentaje de pacientes que requirió ingreso a la UCI fue de 7.5% (**Cuadro 2**). Datos demográficos recientes obtenidos también en una población del país, reportados por Carlos et al., de una muestra de 370 individuos, la edad promedio fue de 70 años para mayores de 60 años y de 41 para pacientes mayores a 60 años, con desviaciones estándar de ± 8 y ± 11 , respectivamente (81); la relación de géneros fue de 58.37% para hombres y 41.62% para mujeres, en contraste con nuestros resultados de 47.5 y 52.5%, respectivamente. A su vez, en el estudio de Carlos et al., se reporta una incidencia de hipertensión arterial sistémica de 64.86%, y de diabetes mellitus II de 51.61%, (240 y 191 pacientes respectivamente). Otros trabajos mencionan también un rango de edad similar al de nuestro trabajo, siendo de 49.04 en promedio con una desviación estándar de ± 16.83 años para una población de 283 pacientes (82).

En otro estudio poblacional más amplio también dentro del país, se estudió una muestra de 1072 pacientes, de los cuales se recalca una edad promedio general de 53.2 ± 13 años; dentro de este estudio se reporta que la comorbilidad más frecuente hallada en la población fue la obesidad, con un 46.5% (83); lo que contrasta con nuestro estudio en donde se registró un sobrepeso u obesidad en el 90% de la población en general (**Cuadro 5**).

Es bien reconocido que la infección post COVID-19 involucra el requerimiento de oxígeno para los pacientes, por lo tanto, fue un parámetro estudiado en este trabajo; encontramos que el 100% (los 40 pacientes) requirieron oxígeno durante su estancia intrahospitalaria (**Cuadro 3**). En comparación con el estudio de Carlos et al., de la población de 370 pacientes el 39.45% (146) requirieron asistencia mecánica ventilatoria (81).

De igual forma, en otros trabajos, se hace una disgregación entre los desórdenes neurológicos a nivel central y periférico (24.8% y 8.9%, respectivamente) para un total de un 36.4% (82).

Con respecto a la descripción de padecimientos neurológicos, Mao et al., describen a partir de una muestra de 214 pacientes, que el 16.8% sufrieron de mareos y el 13.1% de dolor de cabeza (80). En otro trabajo se reporta una incidencia de cefalea del 28.69% (muestra de 283 pacientes) en donde se recalca que de los 167 pacientes que sufrieron cefalea, el 74.85% fue difusa (82); en nuestro trabajo reportamos una irradiación en la primera evaluación del 16.7% y en la segunda evaluación únicamente el 5.6% (

Cuadro 11), ambas cifras para la muestra que, si sufrió de cefalea, siendo un 60% y un 45% para la primera y la segunda evaluación ().

Además, Mao et al., reportaron mareos en el 16.8% de los pacientes (80); en contraste, nuestro trabajo reporta el porcentaje de vértigo y de pérdida de equilibrio en función de la clasificación de Drachmann, siendo 12.5 y 17.5% para la primera evaluación y 12.5 y 12.5% para la segunda evaluación (**Cuadro 9**).

Adicionalmente, unos de los hallazgos que más llama la atención, es la posible relación entre la infección post COVID-19 y la presencia de crisis epilépticas como efecto neurológico (78), (84); la literatura discrepa en que esté ligado (83), no esté ligado (81), exacerbe (85) o incluso que se desconozca su relación (86) un efecto posterior a la infección por Covid-19, ya sea de mediante una vía directa como encefalitis o anormalidades metabólicas. Sin embargo, en nuestro estudio se reportó únicamente una frecuencia del 2.5% en la población estudiada, este porcentaje se mantuvo registrado tanto en la primera como en la segunda valoración (**Cuadro 13**).

La ataxia también fue reportada con un bajo porcentaje, de hecho, incluso un estudio de metaanálisis llevado a cabo por Mondal et al., en donde recopilamos 21 artículos de reporte de caso, recopilados hasta septiembre del 2020 resultó en que únicamente el 4.8% de los artículos reportó ataxia como efecto neurológico post Covid-19 (87). La población estudiada en el Hospital General de Huejotzingo también indicó en general una baja presencia de ataxia, se reportó 2.5 y 5% (1 y 2 pacientes para la primera y segunda valoración respectivamente) (**Cuadro 14**).

Por otra parte, registró la incidencia de la alteración de algún nervio craneal durante las dos valoraciones realizadas, en donde se reportó una alteración en el 60% durante la primera valoración y 2.5% durante la segunda valoración (**Cuadro 15**). A su vez, este 60% de la muestra contrasta con la cifra obtenida por Mao et al., quienes reportan una frecuencia de 36.4% de síntomas neurológicos (80).

El deterioro olfatorio y gustativo fueron reportados también por Mao et al., siendo del 5.1 y 5.6% respectivamente; mientras que nuestros resultados en la primera y segunda evaluación realizadas fueron disgregados en función de la afección de los nervios craneales (I para el olfato y V, VII, IX y X para el gusto) siendo, para nervio craneal I del 47.5 y 0%, nervios craneales V de 52.5 y 0%, nervio craneal VII del 55 y 2.5%, nervio craneal IX del 52.5 y 0% y para el nervio craneal X del 52.5 y 0% (**Cuadro 15**). Cabe mencionarse que a diferencia de otro estudio en el país (población de 1072 pacientes) la disgeusia y la anosmia estuvieron reportados en un bajo porcentaje (8 y 7%), con una baja frecuencia como en nuestra segunda evaluación (83).

El presente trabajo simplemente abarcó un corto margen de tiempo para estudio de los efectos neurológicos post COVID-19; con más tiempo, este estudio podría continuar con el seguimiento de los pacientes que así lo deseen, además de adicionar estudios de gabinete. El rango de tiempo trabajado fue poco más de un año, en comparación con el estudio de Nuzzo et al., quienes estudiaron el efecto a largo término, después de 8 meses de la infección post COVID-19 (77).

De igual forma se estudiaron efectos neurológicos, pero a nivel de imagenología (mediante el uso de tomografía computarizadas y resonancias magnéticas), los hallazgos de este grupo indican lesiones hiperintensas de sustancia blanca multifocales de origen gliótico; ligados con ataques de ansiedad y depresión. En contraste con nuestro estudio, este simplemente comprendió el uso de herramientas como cuestionarios, y entrevistas a los pacientes (**Anexo 15.1**), sin embargo, muy probablemente si hubiésemos tenido acceso a imagenología, habíamos desembocado en resultados similares.

En lo estudiado se halló que los miembros torácicos mantuvieron un tono normal de 82.5 y 80.0% para la primera y segunda valoración, los miembros pélvicos fueron normales en el 80 y 77.5% para la primera y segunda valoración, respectivamente. En general fue escaso el aumento leve del tono muscular, siendo únicamente encontrado en la segunda valoración tanto para los miembros torácicos como pélvicos, con un valor de 2.5% (**Cuadro 17**).

En otro estudio retrospectivo longitudinal realizado en el Centro Nacional "20 de Noviembre", llevado a cabo entre abril y septiembre del 2020, se registró una incidencia de síntomas neurológicos en el 79.42% de los pacientes contabilizados después de una infección de COVID-19 (total de pacientes 1040), síntomas neurológicos como dolor de cabeza, anosmia, miopatía, desorientación, entre otros; con gran aproximación a nuestro, se obtuvo un porcentaje de frecuencia de alguna patología neurológica del 82.5% de los 40 pacientes contabilizados en el estudio (**Cuadro 7**) (84).

Así mismo, Helms et al., reportan con respecto a los reflejos en pacientes que estuvieron infectados con COVID-19, que usaron una muestra que ingresó a la unidad de cuidados intensivos en un hospital de la región de Estrasburgo, Francia, de 58 pacientes con edad promedio de 63 años, de esta muestra el 84% padecieron de alguna neuropatía durante su estadía, lo que llama nuestra atención es que el

67% (39 pacientes) del total de 58 presentaron señales difusas en los tractos corticoespinales de tal forma que presentaron una mejoría en los reflejos de tendones, así como en la extensión de los reflejos planares bilaterales (88).

En contraste con nuestros resultados encontramos tanto aumento como disminución del reflejo osteotendinoso; que en la primera valoración, el reflejo osteotendinoso estuvo ausente en 2.5% de los pacientes, disminuido en el 22.5%, debajo de la media en el 65%, superior a la media en el 7.5% y aumentado únicamente en el 2.5% de los pacientes, para la segunda evaluación, estuvo disminuido en el 30%, debajo de la media 62.5% y superior a la media en el 7.5% (**Cuadro 18**).

Otro factor alterado como parte de la infección por COVID-19 fueron las modificaciones en el tono muscular; en un estudio de metaanálisis se reportan cuatro reportes de casos, cuyos pacientes presentaron una disminución en la fuerza de las extremidades; en el primer caso presentó movimiento activo contra la fuerza de gravedad y resistencia del examinador y movimiento activo contra la fuerza de gravedad de fuerza en ambos brazos y piernas respectivamente, el segundo caso presentó movimiento activo contra la fuerza de gravedad y movimiento activo sin oposición de la gravedad de fuerza para brazos y piernas, el tercer caso presentó movimiento activo contra la fuerza de gravedad y resistencia del examinador de la fuerza de los miembros superiores, y finalmente el último paciente presentó únicamente movimiento activo contra la fuerza de gravedad y resistencia del examinador de la fuerza en todas las extremidades.

Todos los pacientes tuvieron menos fuerza en las extremidades superiores e inferiores; al igual que nuestro estudio, para la primera y segunda valoración los pacientes presentaron un 82.5 y 80% de tono normal para los miembros torácicos, mientras que para los miembros pélvicos fue de 80 y 77.%, hubo un aumento leve del tono en la segunda valoración del 2.5% de los pacientes tanto para los miembros torácicos como pélvicos; el resto del porcentaje fue correspondiente a hipotonía,

siendo de hipotonía leve en el 15 y 17.5% (miembros torácicos y pélvicos respectivamente) tanto para la primera y segunda valoración, mientras que fue del 2.5% (miembros torácicos y pélvicos respectivamente) tanto para la primera y segunda evaluación (**Cuadro 18**).

Finalmente se resalta que aún continúa en investigaciones, los mecanismos de acción del virus, órganos blancos, vías de contagio, aún siguen en investigación de tal forma que es de vital importancia continuar con este tipo de estudios poblacionales y descriptivos para que se sumen a los de la literatura científica.

Es por ello hacer énfasis en la importancia de los especialistas capacitados para reconocer estos síntomas neurológicos posterior a una evaluación rigurosa, se presta atenta seriedad a este paso metodológico en la literatura, como indica el equipo de trabajo de Mekkey et al. (82); tal forma que con esta ventaja, el presente trabajo desemboca para fungir como una pieza clave para indagar y describir los efectos neurológicos posteriores al Covid-19 es una población aislada del Hospital General de Huejotzingo.

10. Conclusión

La COVID-19 es capaz de crear afección a nivel de diversos sistemas, dentro de los más importantes se encuentra el sistema nervioso, tanto central como periférico, siendo la población que cursa con alguna comorbilidad la más susceptible, sin importar la gravedad con la que hayan cursado esta patología.

Las manifestaciones con mayor prevalencia fueron la cefalea, afección de nervios craneales y mialgias en la primera valoración, en el caso de la segunda valoración persistió la cefalea, se incrementó el vértigo y mareo, el dolor neuropático y la mialgia.

Y pese al tiempo que ya hemos atravesado de pandemia aún no se conocen todas las características clínicas que este patógeno es capaz de generar, sobre todo a largo plazo, por lo que será esencial continuar con la investigación tanto a nivel básico como clínico, y de manera particular en la población mexicana.

CAPÍTULO 3

11. Limitaciones

- La ubicación del hospital resultó ser una limitante para algunos pacientes y conllevó a la inasistencia de su segunda valoración.
- La falta estudios de gabinete o laboratorio en el centro de estudio para poder realizar identificaciones tempranas de datos neurológicos.

12. Fortalezas

- Se utilizó el test de MoCA para valoración de funciones mentales pese al nivel escolar de la población estudiada, la cual posee un alfa de Cronbach de 0.89.
- El uso de oxigenoterapia de manera ambulatoria no impidió la asistencia de los participantes para la revaloración.

13. Perspectivas

- Creación y validación de instrumentos de medición para los síntomas neurológicos más comunes ocasionados por la COVID-19.
- Diseñar índices pronósticos sobre secuelas neurológicas en aquellos que cursaron con COVID-19 grave y crítico.

14. Bibliografía

1. Cohen J. www.sciencemag.org. [Online].; 2020. Available from: HYPERLINK "https://www.sciencemag.org/news/2020/01/wuhan-seafoodmarket- may-not-be-source-novel-virus-spreading-globally"
<https://www.sciencemag.org/news/2020/01/wuhan-seafoodmarket- may-not-be-source-novel-virus-spreading-globally> .
2. Wenjie T, Xiang Z, Xuejun M. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases—Wuhan, China 2019–2020. China CDC Weekly. 2020;; p. 61-62.
3. COVID-19 Qee. www.thoracic.org. [Online].; 2020 [cited 2022 Marzo. Available from: HYPERLINK "https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/covid-19.pdf"
<https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/covid-19.pdf> .
4. Cennimo-J D, Bergman-J S. www.medscape.com. [Online].; 2022 [cited 2022 Marzo. Available from: HYPERLINK "https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview" \ | "a1"
<https://emedicine.medscape.com/article/2500114-overview#a1> .
5. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nature reviews. Microbiology. 2019;; p. 181-192.
6. Haköksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES. 2020;; p. 456-459.
7. WHO. www.who.int. [Online].; 2020. Available from: HYPERLINK "https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19_Emergency_Update.zip?ua=1"
https://www.who.int/classifications/icd/COVID-19_Emergency_Update.zip?ua=1 .

8. Arons M, Hatfield K, Reddy S, Kimball A. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England Journal of Medicine*. 2020;; p. 2081-2090.
9. Organization WH. covid19.who. [Online].; 2022. Available from: HYPERLINK "https://covid19.who.int/" <https://covid19.who.int/> .
10. Aragón-Nogales Ranferi VAIMNMG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Revista Mexicana de Pediatría*. 2020;; p. 213-218.
11. DGE. www.coronavirus.gob.mx/datos/. [Online].; 2022. Available from: HYPERLINK "https://coronavirus.gob.mx/datos/" <https://coronavirus.gob.mx/datos/> .
12. Sofi M, Hamid A, Bhat S. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. *Biosafety and Health*. 2020;; p. 217-225.
13. Wang L, Wang Y, Dawei Y, Qingquan L. Review of the 2019 novel coronavirus (SARSCoV- 2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;; p. China.
14. Guo YR, Qing-Dong C, Hong ZS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*. 2020;; p. 07-11.
15. Zubair A, McAlpine L, Gardin T. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurology*. 2020;; p. 01-10.
16. Woo P, Lau S, Lam C, Lau C. iscovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavir. *Journal of Virology*. 2012;; p. 3995–4008.

17. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-2 a target for vaccine and therapeutic development. *Nature reviews. Microbiology*. 2021;; p. 226-236.
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;; p. 270-273.
19. Roy U. Comparative structural analyses of selected spike protein-RBD mutations in SARS-CoV-2 lineages. *Immunology Research*. 2021;; p. 01-09.
20. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;; p. 1141-1149.
21. Li W, Moore M, Vasilieva N, Siu J. Angiotensin- converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2013;; p. 450-454.
22. Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Research*. 2013;; p. 246-254.
23. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020.
24. Chakravarty N, Thrisha S, Paiola S, Gyani P. Neurological Pathophysiology of SARS-CoV-2 and Pandemic Potential RNA Viruses: A Comparative Analysis. *FEBS Letters*. 2021;; p. 02-42.
25. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020.
26. Meyerowitz E, Richterman A, Gandhi R, Sax P. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Annals of Internal Medicine*. 2020;; p. 01-12.
27. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;; p. 628-630.

28. Li Y, Fu L, Gonzales D, Lavi E. Coronavirus Neurovirulence Correlates with the Ability of the Virus To Induce Proinflammatory Cytokine Signals from Astrocytes and Microglia. *Journal of Virology*. 2014;; p. 3398-3407.
29. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020;; p. 01-06.
30. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;; p. A-D.
31. Wu Y, Xu X, Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;; p. 18-22.
32. Tauber S, Eiffert H, Brück W, Nau R. Septic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2017;; p. 121-132.
33. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P. major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 2003;; p. 1986-1994.
34. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, Chen YC, Lin YH. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Archives of Neurology*. 2004;; p. 113-119.
35. Morgello S. Coronaviruses and the central nervous system. *Journal of Virology*. 2020;; p. 459-473.
36. Saad M, Omrani A, Baig K, Bahloul A. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Disease*. 2014;; p. 301-306.
37. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016;; p. 712-722.

38. Arabi Y, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;; p. 495-501.
39. García-Moncó JC, Erro ME, García-Azorín D, Ezpeleta D. Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2. In Jesús Porta-Etessam JCGM. *Handbook of COVID-19 for neurologists*. España: Ediciones SEN; 2020. p. 35-45.
40. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;; p. 565-574.
41. Salud OMdl. who.int. [Online].; 2020. Available from: HYPERLINK "https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf" <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf> .
42. Oran D, Topol E. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2021;; p. 01-09.
43. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;; p. 1239-1242.
44. CDC. CDC. [Online].; 2021. Available from: HYPERLINK "https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html" <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> .
45. Rodríguez-Morales A, Cardona-Ospina J. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;; p. 01-13.

46. Struyf T, Deeks J, Dinnes J, Takwoingi Y. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021.
47. Stokes E, Zambrano L, Anderson K, Marder E. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance. *The Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC*. 2020;; p. 759-765.
48. Cohen P, Hall L, John J, Rapoport A. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clinic*. 2020;; p. 1124.
49. Gao X, Yang D, Yuan Z, Zhang Y, Li H. Improving the early diagnosis of suspected patients with COVID-19: a retrospective study of 106 patients. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020;; p. 547-553.
50. Cheng M, Papenburg J, Desjardins M. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020;; p. 726-734.
51. Cassidy C, Dever D. FDA efficiency for approval process of COVID-19 therapeutics. *Infectious Agents and Cancer*. 2020;; p. 01-13.
52. Guidelines C1T. Therapeutic Management of Adults With COVID-19. [Online].; 2021. Available from: HYPERLINK "<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>" <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> .
53. WHO. who.int. [Online].; 2021. Available from: HYPERLINK "<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>" <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> .
54. México Gd. coronavirus.gob.mx/vacunación. [Online].; 2021. Available from: HYPERLINK "<https://coronavirus.gob.mx/vacunacion-covid/>" <https://coronavirus.gob.mx/vacunacion-covid/> .

62. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *PAIN Reports*. 2021;; p. 01-07.
63. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *British Medical Journal*. 2020;; p. 01-08.
64. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID- 19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020;; p. 355-362.
65. Chopra V. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020;; p. 1-3.
66. Huang L, Huang C, Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;; p. 220-232.
67. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;; p. 01-15.
68. Ou M, Zhu J, Ji P. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection*. 2020;; p. 01-11.
69. Sharifian-Dorche M. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;; p. 117085.
70. Vaira L, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;; p. 1787.
71. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*. 2014;; p. 118-133.
72. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;; p. 469-470.
73. Collantes ME. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Science*. 2020;; p. 01-11.

74. Kim J, Heo J. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *Journal of Clinical Neurology*. 2017;; p. 227-233.
75. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020;; p. 2268-2270.
76. Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B. Neurological Consequences of SARS-CoV-2 Infection and Concurrence of Treatment-Induced Neuropsychiatric Adverse Events in COVID-19 Patients: Navigating the Uncharted. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;; p. 01-17.
77. Nuzzo D, Cambula G, Ignazio B. Long-Term Brain Disorders in Post Covid-19 Neurological Syndrome (PCNS) Patient. *Brain Sciences*. 2021;; p. 454.
78. Nuzzo D, Vasto S, Scalisi L, Cottone S, Cambula G, Rizzo M, et al. Post-Acute COVID-19 Neurological Syndrome: A New Medical Challenge. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;; p. 1947.
79. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization of COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;; p. e4-e6.
80. 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 neurology*. 2020;; p. 682-690.
81. Carlos CR, Gerardo MM, Jaime OG, Isauro GH, Dios AP, Wilmar CS, et al. Prevalence of neurological manifestations in COVID-19 and their associations with mortality. *Neurology perspectives*. 2021;; p. 11-16.
82. Mekkawy DA, Hamdy S, Abdel-Naseer M, Shehata HS, Halfawy AA, Shalaby NM, et al. Neurological Manifestations in a Cohort of Egyptian Patients with COVID-19: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Brain Sciences*. 2022;; p. 74.
83. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. Neurologic

manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. PLoS One. 2021;; p. e0247433.

84. García S, Cuatepotzo-Burgos FM, Toledo-Lozano CG, Balderrama-Soto A, Alcaraz-Estrada SL, Montiel-López L, et al. Neurological Manifestations and Outcomes in a Retrospective Cohort of Mexican Inpatients with SARS-CoV-2-Pneumonia: Design of a Risk Profile. *Healthcare*. 2021;; p. 1501.
85. Aguilar Navarro S, Mimenza A. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2018;; p. 237-243.
86. Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and Important Considerations. *Epilepsy & Behavior*. 2020;; p. 107122.
87. Mondal R, Deb S, Shome G, Ganguly U, Lahiri D, Benito-León J. COVID-19 and emerging spinal cord complications: a systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2021;; p. 102917.
88. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020;; p. 2268-2270.
89. Kosinski M, Bayliss M. Quality of life research. 2003;; p. 963-974.
90. Bijur P, Silver W. Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE*. 2001;; p. 1153-1158.
91. Castro S, Morales G, Ramos. H. Validation of a short useful questionnaire in Spanish for the epidemiological screening of epilepsy in Spain: EPIBERIA Questionnaire. *Neurología*. 2012;; p. 24-32.
92. Fustinioni O. *Semiología del Sistema Nervioso Buenos Aires: El Ateneo*; 2014.
93. Perez C, Galvez RG. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;; p. 01-10.
94. Litvan I, Mangone C, Werden W. Reliability of the NINDS Myotatic Reflex Scale. *Neurology*. 1996;; p. 969-972.

95. Yahyaei-Rad M. Inter-examiner reliability of the manual muscle strength testing. *Journal of Basic and Applied Scientific Research*. 2012;; p. 13134-13138.
96. Agredo C, Bedoya J. Validación de la Escala de Asworth modificada. *Archivos de Neuro-Psiquiatría*. 2005;; p. 847-851.
97. Ayça Z. What we know about COVID-19 and its treatment. *Journal of Research in Pharmacy*. 2020;; p. 601-616.
98. Michalicová A BKBMKA. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta virologica*. 2017;; p. 393-400.
99. Brann D TTWCLDDS. Nonneural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020;; p. 01-25.

15. Anexos

15.1 Formato de consentimiento informado



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla



Consentimiento informado para participación en estudio de investigación médica

Título del estudio: Manifestaciones neurológicas al egreso hospitalario en pacientes post COVID-19.

Investigador principal: Andrea González Petlcalco

Sede donde se realizará el estudio: Hospital General de Huejotzingo

Nombre del participante:

Para nosotros es importante contar con su participación en este estudio de investigación, ya que nos permitirá conocer los efectos neurológicos secundarios ocasionados por la COVID-19 en la población mexicana. Esta participación será completamente voluntaria.

Este estudio tendrá una duración de 3 semanas, consiste en realizar un interrogatorio dirigido y exploración física de tipo neurológico en dos ocasiones: al alta domiciliaria y tres semanas después de haber salido de la hospitalización. Cabe resaltar que será necesario acudir a ambas valoraciones y continuar con el tratamiento indicado a su egreso.

Al ser un estudio donde no se administrará ningún medicamento o sustancia, por lo que no causará riesgo.

Los beneficios que tendrá este estudio será la detección temprana de enfermedades neurológicas y poder establecer un plan terapéutico que disminuya o retrase las posibles complicaciones neurológicas a presentar.

Este proyecto se apega a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA-2012 y la NOM-024-SSA3-2012, por lo tanto, los datos proporcionados se mantendrán en absoluta confidencialidad, así como los resultados de las pruebas a realizar. En cualquier momento, si usted así lo desea o las circunstancias no lo permiten, puede abandonar el estudio de investigación, dando aviso al grupo de investigadores.

He leído este documento, he recibido una explicación satisfactoria sobre el procedimiento del estudio, su finalidad, riesgos y beneficios. He quedado satisfecho/a con la información recibida, la he comprendido, se han respondido todas mis dudas y entiendo que mi participación es voluntaria.

Por medio de mi firma declaro estar en total acuerdo con los aspectos contenidos en el mismo.

Fecha:

Firma del participante:

Firma del investigador:

Nombre y firma del testigo:

Manifiesto no saber leer y escribir o estar en incapacidad de hacerlo por lo cual se me leyó el formulario de consentimiento informado, entendiéndolo satisfactoriamente. A través de mi impresión dactilar declaro estar en total acuerdo con los aspectos contenidos en el mismo.

Nombre y firma de del representante: _____

Huella dactilar (especificar dedo): _____

15.2 Bioética

Fue fundamental garantizar la integridad del paciente en cualquier investigación que se pretendió realizar, para lo cual se consideraron principios básicos de bioética como la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Norma Oficial Mexicana (NOM-012-SSA-2012), que establece criterios para ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki.

Cabe resaltar que en todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos proporcionados por el paciente y dado que los expedientes clínicos empleados en la institución son de tipo electrónico, también empleó la Norma Oficial Mexicana (NOM-024-SSA3-2012), encargada de sistemas de información de registro electrónico para la salud.

Al aceptar ingresar en el protocolo, se firmó por parte del participante el consentimiento informado (**Anexo 15.4**).

15.3 Registro del Protocolo



Oficio No SIEP / C.I. / 032 / 2021
ASUNTO: CONSTANCIA DE REGISTRO

M.C. TERESITA ROMERO OGAWA
D.C. INDIANA DORISELA TORRES ESCOBAR
ANDREA GONZÁLEZ PETLALCO

PRESENTE

El Comité de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **CONSTAR** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- ANDREA GONZÁLEZ PETLALCO
- M.C. TERESITA ROMERO OGAWA
- D.C. INDIANA DORISELA TORRES ESCOBAR

Titulado:

"MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS AL EGRESO HOSPITALARIO EN ADULTOS POST COVID-19"

Ha sido registrado en esta Secretaria con los siguientes datos:

Fecha de registro: 13 de abril de 2021.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 148

Número de Registro: 878

Vigencia: Inicio 13 de abril 2021 Termina 31 de diciembre 2022

ATENTAMENTE

"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"

H. PUEBLA DE Z., A 13 DE ABRIL DE 2021.


D.C. INDIANA D. TORRES ESCOBAR
DIRECTORA


D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c.p. archivo
c.c.p. minutarío
DC ETR*

Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 v 6048

15.4 Logística

- Recursos humanos: incluyó a una tesista, una asesora y dos co-asesoras metodológicas. Se contó con la participación del personal que labora en la institución: médicos internistas adscritos al área COVID.
- Recursos materiales: se empleó consultorio asignado para el proyecto, equipo de bioseguridad, estuche de exploración neurológica, material de papelería, una computadora, una tableta y paquete estadístico.
- Recursos financieros: la propia institución donde se desarrolló el protocolo de investigación.

15.5 Definiciones operacionales

- **Manifestaciones centrales:** desarrollo de mareo/vértigo, cefalea, alteración del estado de alerta, ataxia, crisis epilépticas.
- **Manifestaciones periféricas:** desarrollo de mononeuropatía, polineuropatía, radiculopatía.
- **Manifestaciones neuro musculares:** desarrollo de mialgias, atrofia muscular, fasciculaciones, miositis.
- **Tiempo de estancia hospitalaria:** días que el paciente permanece en el hospital contando desde su ingreso hasta el alta a domicilio por mejoría clínica.
- **Estancia en unidad de cuidados intensivos:** lugar del nosocomio con pacientes que requieren cuidado constante y atención especializada durante las 24 horas del día debido a que su estado es crítico.
- **Oxigenoterapia:** aporte de O₂ a pacientes en hipoxemia, ya sea bajo ventilación espontánea (bajo y alto flujo) y/o ventilación mecánica.
- **Enfermedad crónica:** diagnóstico de: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, enfermedad cardíaca, neurológica, respiratoria, gastrointestinal, endócrina, oncológica, hematológica, renal.

- **Edad:** años de vida cumplidos al momento de realizar el estudio.
- **Sexo:** características con las que nacen: mujeres y hombres.
- **Índice de masa corporal:** medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura.

15.6 Definiciones conceptuales

- **Manifestaciones centrales:** signos y síntomas causados por daño o disfunción en alguna de las siguientes estructuras: cerebro, cerebelo, pedúnculos cerebrales, puente, bulbo raquídeo y médula espinal.
- **Manifestaciones periféricas:** signos y síntomas causados por daño o disfunción en alguna de las siguientes estructuras: nervios craneales, nervios raquídeos y sistema nervioso autónomo.
- **Manifestaciones neuro musculares:** signos y síntomas causados por daño o disfunción a nivel muscular.
- **Tiempo de estancia hospitalaria:** número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital.
- **Estancia en unidad de cuidados intensivos:** área hospitalización en la que un equipo multidisciplinario proporciona atención médica a pacientes en estado agudo crítico, con el apoyo de recursos tecnológicos de monitoreo, diagnóstico y tratamiento.
- **Oxigenoterapia:** tratamiento que consiste en administrar oxígeno en concentraciones superiores a las existentes en el aire ambiental entre el 21 y el 100%.
- **Enfermedad crónica:** enfermedades de larga duración, por lo general de progresión lenta y que no se transmite de persona a persona.
- **Edad:** tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.
- **Sexo:** características biológicas, físicas, fisiológicas y fenotípicas que

definen a los seres humanos como hombre y mujer.

- **Índice de masa corporal:** concepto que mide la cantidad total de tejido graso del cuerpo para comprobar si una persona tiene un peso saludable

15.7 Descripción de las técnicas de medición de las variables relevantes

Entrevista dirigida: inició con preguntas de identificación personal, así como antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y no patológicos; posteriormente se hicieron preguntas del padecimiento a estudiar: inicio de sintomatología de COVID-19 y de tipo neurológico central, periférico y muscular.

A) Exploración neurológica: se valoraron las funciones mentales superiores mediante la aplicación del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) (**Figura 4**), a continuación, se realizó el examen de los 12 nervios craneales de forma bilateral y simultánea, seguido de la exploración motora que incluyó el tono y trefismo muscular, la fuerza, reflejos osetendinosos, datos menígeos, cerebelosos y neurocutáneos.

Manifestaciones Centrales:

- Se valoró a través del test de MoCA (**Figura 4**), documento que consta de 8 rubros para valorar identificación, memoria, atención, lenguaje, abstracción, función visuoespacial y habilidad ejecutiva, memoria y orientación. Se le pidió al paciente que ejecutase diferentes funciones como dibujar un reloj, identificase imágenes mostradas, repitese las palabras mencionadas 05 minutos previos, realizase repetición de oraciones, comentase relación entre objetos o situaciones, mencionase su nombre completo, fecha y ubicación espacial. Cuenta con un total de 30 reactivos los cuales fueron sumados, si este era igual o superior a 24 puntos es considerado normal, de no ser así indica que la función cognitiva del paciente es anormal. Este estudio ya se encuentra validado y su consistencia

interna estimada a través del índice alfa de Cronbach fue de $\alpha = 0.89$ (85).

- Se interrogó sobre características del mareo y/o vértigo: ¿Falla la cabeza, el cuerpo o los pies?, ¿Qué le desencadena el malestar? ¿Cuánto tiempo dura el malestar?, ¿Se acompaña de náuseas, vómito o alteración visual?
- En caso de existir cefalea, se interrogó con ayuda de la escala HIT-6 (Headache Impact Test) (Cuadro 20. **Escala HIT-6 (Headache Impact Test)** que consta de seis preguntas para valorar la frecuencia y severidad de cefalea. Tomado de: (Bermejo, 2008)
-) que consta de seis preguntas para valorar la frecuencia y severidad de cefaleas en general durante el último mes, este estudio ya se encuentra validado y su consistencia interna estimada a través del índice alfa de Cronbach fue de $\alpha = 0.90$ (89). También se empleó la escala visual analógica para valoración de dolor, la cual consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma, se pidió al paciente que marcara en la línea el punto que indicara la intensidad y se midió con una regla milimetrada, en la cual 0 equivalió a ausencia de dolor y 10 fue el dolor más intenso percibido por el paciente, posee una fiabilidad superior al 90% (90) (**Cuadro 21**).
- Se preguntó específicamente sobre presencia de movimientos anormales, periodos transitorios de pérdida del estado de alerta, percepción de ruidos o imágenes fuera de contexto. En caso de ser afirmativa la respuesta, se aplicó el cuestionario de tamizaje EPIBERIA que consta de 9 preguntas múltiples, con opción de 4 respuestas cada una de ellas, se encuentra validado y posee una sensibilidad de 94.6%, especificidad de 99.0% (91) (**Cuadro 22**).

Manifestaciones periféricas:

- Se procedió a realizar exploración de los 12 nervios craneales (NC) de forma simétrica y bilateral. **NC I:** mediante percepción de aromas con ojos cerrados se determinó integridad del olfato. **NC II:** se valoró agudeza visual y visión de colores con cartilla de Jaeger, campimetría por confrontación y fondo de ojo. **NC III, IV y VI:** se solicitó realización de movimientos oculares conjugados, reflejos pupilares, búsqueda de nistagmo. **NC V:** se valoró sensibilidad de cabeza, cara y mucosas, movimientos de músculos masticatorios. **NC VII:** se observaron rasgos fisonómicos para detectar asimetrías en cara (ojos, arrugas de la frente, surcos nasogenianos, comisura labial, boca), lagrimeo o escurrimiento de saliva y realización de movimientos voluntarios indicados por el examinador. **NC VIII:** se realizó otoscopia bilateral, pruebas de Weber, Rinne y Schwabach así como pruebas posturales. **NC IX:** se valoró sensación táctil de velo del paladar, tercio posterior de la lengua, amígdalas y faringe, percepción de sabores. **NC X:** se observó velo del paladar, registraron frecuencia cardíaca, respiratoria y tensión arterial, **NC XI:** se observó, palpó y conoció fuerza de músculos esternocleidomastoideos y trapecios, se visualizó posición de la cabeza. **NC XII:** se observó la posición de la lengua, se palpó en busca de atrofia, y se valoró motilidad lingual (92).
- Se exploró sensibilidad superficial (táctil, dolorosa y térmica) y la profunda (barestesia, barognosia, palestesia y batiestesia).
- Intencionadamente se preguntó por la presencia de dolor tipo neuropático, si la respuesta era afirmativa, se procedía a aplicar el cuestionario de diagnóstico de dolor neuropático, el cual posee una confiabilidad importante, reporta un coeficiente alfa de Cronbach de 0.71 (93) (**Cuadro 23**).

Manifestaciones neuromusculares

- A través de la inspección se conoció el volumen de la masa muscular, presencia de fasciculaciones y asimetría de relieves óseos; mediante la palpación se completó la exploración del trofismo muscular.
 - Los reflejos osteotendinosos se valoraron mediante la percusión con martillo de Tromner en diferentes tendones y se asignó la calificación correspondiente de acuerdo con la escala propuesta por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS), la cual posee valor de kappa de 0.89 (94) (**Cuadro 24.**).
 - Mediante la escala MRC (Medical Research Council) se valoró la fuerza por grupos musculares, la cual es válida para el diagnóstico de neuropatía o miopatía, los valores kappa para grupos de músculos va de 0.52 a 0.82, y una confiabilidad ≥ 0.86 (95)(**Cuadro 25**).
 - El tono muscular se valoró de acuerdo con dos escalas según los hallazgos visuales: de Ashworth modificada en el caso de hipertonía, la cual reporta un alfa de Cronbach de 82% y el valor de p para su reproducibilidad es < 0.05 (96) (**Cuadro 26**) o de Campbell en el caso de hipotonía (**Cuadro 27**).
 - La marcha se valoró con los miembros inferiores completamente descubiertos y los pies descalzos, se hizo caminar al paciente en línea recta, que girase sobre su propio eje y reanudase la caminata, se solicitó realizar marcha en tandem, y con ello se determinó la presencia de marcha anormal como tabética, atáxica, apráxica, etc.
 - Se interrogó sobre dolor de tipo muscular y el paciente otorgó calificación mediante escala visual analógica para valoración del dolor (**Cuadro 21**).
- B) Captura de hallazgos de la valoración: se realizó posterior a concluir la exploración neurológica mediante el formato de captura de datos (**Anexo 15.8**).

- C) Programación de la segunda valoración: se calendarizó su próxima visita en un lapso de 3 semanas en horario a convenir y se hizo énfasis en la importancia de acudir a esta.
- D) Resolución de dudas: en caso de que se hubiesen generado preguntas por parte del paciente durante la entrevista o la exploración, se aclararon al final de la revisión.
- E) Fin de valoración: se dio por concluida la valoración, se agradeció al paciente y familiar.

15.8 Formato de captura de datos



Formato de captura de datos
"Manifestaciones neurológicas al egreso hospitalario en pacientes post COVID-19"

Nombre:				Expediente:			
Edad:		Sexo:		Dominancia:			
FN:							
Escolaridad:		Ocupación:					
Somatometría:		Peso:	Talla:	IMC:			
Inmunización:		1° dosis	2° dosis				
Teléfono:							
AHF:							
APP:							
Tto	Pre Hospitalario:						
	Intra Hospitalario:						
	Actual:						
Fecha	Ingreso		Egreso		Revaloración		
Respiratorio							

Neurológico											
Hospitalización	UCIA	Si	Días en UCIA		O ₂	Si		Tipo O ₂		Días con O ₂	
No		No									

Manifestaciones		1° Valoración		2° Valoración	
		P/A	Características	P/A	Características
Centrales	Resultado de test de MoCA				
	Mareo				
	Vértigo				
	Cefalea				
	Crisis Epilépticas				
	Ataxia				

Periféricas	I			
	II			
	III, IV y VI			
	V			
	VII			
	VIII			
	IX			
	X			
	XI			
	XII			
	Sensibilidad superficial			
	Sensibilidad profunda			
	Dolor neuropático			
	Tono			
Trofismo				
ROTs				
Fuerza				
Marcha				
Dolor muscular				

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE: _____ Nivel de estudios: _____
Sexo: _____ Fecha de nacimiento: _____
FECHA: _____

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA							Puntos
<p>Copiar el cubo</p>		<p>Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)</p>					<input type="text"/> / 5
<input type="text"/>		<input type="text"/> Contorno <input type="text"/> Números <input type="text"/> Agujas					
IDENTIFICACIÓN							
							<input type="text"/> / 3
<input type="text"/>		<input type="text"/>		<input type="text"/>			
MEMORIA		<p>Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdoselas 5 minutos más tarde.</p>					Sin puntos
		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	
1er intento		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
2º intento		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
ATENCIÓN		<p>Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="text"/> 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="text"/> 7 4 2</p>					<input type="text"/> / 2
		<p>Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. <input type="text"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB</p>					
		<p>Restar de 7 en 7 empezando desde 100. <input type="text"/> 93 <input type="text"/> 86 <input type="text"/> 79 <input type="text"/> 72 <input type="text"/> 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.</p>					<input type="text"/> / 3
LUNGAJE		<p>Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. <input type="text"/> Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="text"/></p>					<input type="text"/> / 2
		<p>Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. <input type="text"/> _____ (N \geq 11 palabras)</p>					
ABSTRACCIÓN		<p>Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="text"/> tren-bicicleta <input type="text"/> reloj-regla</p>					<input type="text"/> / 2
RECUERDO DIFERIDO		<p>Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS</p>					Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	
Optativo		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
		<p>Pista de categoría <input type="text"/></p> <p>Pista elección múltiple <input type="text"/></p>					<input type="text"/> / 5
ORIENTACIÓN		<p><input type="text"/> Día del mes (fecha) <input type="text"/> Mes <input type="text"/> Año <input type="text"/> Día de la semana <input type="text"/> Lugar <input type="text"/> Localidad</p>					<input type="text"/> / 6
<p>© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org</p>						<p>Normal $\geq 26 / 30$</p>	
<p>TOTAL <input type="text"/> / 30</p>						<p>Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios</p>	

Figura 4. Formato de Test de MoCA. Tomado de www.mocatest.org

15.9 Variables de estudio

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Categoría	Instrumento	Medición
Manifestaciones centrales	Signos y síntomas causados por daño o disfunción en alguna de las siguientes estructuras: cerebro, cerebelo, pedúnculos cerebrales, puente, bulbo raquídeo y médula espina	Desarrollo de mareo/vértigo, cefalea, alteración del estado de alerta, ataxia, crisis epilépticas	Nominal dicotómica	Entrevista estructurada y exploración física	Presente o ausente
Manifestaciones Periféricas	Signos y síntomas causados por daño o disfunción en alguna de las siguientes estructuras: nervios craneales, nervios raquídeos y sistema nervioso autónomo	Desarrollo de mononeuropatía, polineuropatía, radiculopatía	Nominal dicotómica	Entrevista estructurada y exploración física	Presente o ausente

<p>Manifestaciones Neuro musculares</p>	<p>Signos y síntomas causados por daño o disfunción a nivel muscular</p>	<p>Desarrollo de mialgias, atrofia muscular, fasciculaciones, miositis</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Entrevista estructurada y exploración física</p>	<p>Presente o ausente</p>
<p>Tiempo de estancia hospitalaria</p>	<p>Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital</p>	<p>Días que el paciente permanece en el hospital contando desde su ingreso hasta el alta a domicilio por mejoría clínica</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Expediente clínico</p>	<p>Días reportados</p>
<p>Estancia en unidad de cuidados intensivos</p>	<p>Área hospitalización en la que un equipo multidisciplinario proporciona atención médica a pacientes en estado agudo crítico, con el apoyo de recursos tecnológicos de monitoreo, diagnóstico y tratamiento</p>	<p>Lugar del nosocomio con pacientes que requieren cuidado constante y atención especializada durante las 24 horas del día debido a que su estado es crítico</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Expediente clínico</p>	<p>Si o no</p>

<p>Oxigenoterapia</p>	<p>Tratamiento que consiste en administrar oxígeno en concentraciones superiores a las existentes en el aire ambiental entre el 21 y el 100%</p>	<p>Aporte de O₂ a pacientes en hipoxemia, ya sea bajo ventilación espontánea (bajo y alto flujo) y/o ventilación mecánica</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Expediente clínico</p>	<p>Puntas nasales, puntas nasales de alto flujo, mascarilla, ventilación mecánica asistida</p>
<p>Enfermedad crónica</p>	<p>Enfermedades de larga duración, por lo general de progresión lenta y que no se transmite de persona a persona</p>	<p>Diagnóstico de: Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, obesidad, sobrepeso, síndrome metabólico, enfermedad cardíaca, neurológica, respiratoria, gastrointestinal, endócrina, oncológica, hematológica, renal.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Expediente clínico</p>	<p>Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, obesidad, sobrepeso, cáncer, síndrome metabólico, enfermedad cardíaca, neurológica, respiratoria, gastrointestinal, etc.</p>

Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Años de vida cumplidos al momento de realizar el estudio	Dimensional discreta	Entrevista dirigida	Años cumplidos
Sexo	Características biológicas, físicas, fisiológicas y fenotípicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Características con las que nacen: mujeres y hombres	Nominal dicotómica	Expediente clínico	Hombre o mujer
Índice de masa corporal	Concepto que mide la cantidad total de tejido graso del cuerpo para comprobar si una persona tiene un peso saludable	Medida que relaciona el peso del cuerpo con la altura	Dimensional continua	Expediente clínico	Kg/m ² -Desnutrición -Normopeso -Sobrepeso -Obesidad

ESCALA HIT-6

1. ¿Cuándo usted tiene dolor de cabeza ¿con qué frecuencia el dolor es severo?
2. ¿Con qué frecuencia el dolor de cabeza es tan invalidante como para no poder realizar las labores de casa, trabajo o escuela?
3. ¿Cuándo tiene dolor de cabeza, ¿con qué frecuencia usted desea recostarse?
4. En las pasadas 4 semanas, ¿Con qué frecuencia usted se siente tan cansado como para no poder realizar sus tareas habituales?
5. En las pasadas 4 semanas ¿Con qué frecuencia se ha sentido irritado o molesto a causa de sus dolores de cabeza?
6. En las pasadas 4 semanas ¿Con qué frecuencia sus dolores de cabeza le impiden concentrarse en sus labores cotidianas?

Cuadro 20. Escala HIT-6 (*Headache Impact Test*) que consta de seis preguntas para valorar la frecuencia y severidad de cefalea. Tomado de: (Bermejo, 2008)

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

Instrucciones: en la línea siguiente, marque con una línea la posición que mejor describa la intensidad de dolor que siente en este momento

Ausencia de dolor

El peor dolor imaginable

Cuadro 21. Escala Visual Analógica, útil para valoración del dolor. Tomado de (Bermejo, 2008)

CUESTIONARIO EPIBERIA

1. ¿Alguna vez le dijeron que cuando usted era un niño tuvo un ataque o convulsión causada por fiebre alta?
No Sí Es posible No sabe
2. Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era niño, ¿alguna vez ha tenido o alguien le ha dicho que haya padecido epilepsia?
No Sí Es posible No sabe

Realizar las preguntas siguientes sólo si el sujeto dio "no" a la pregunta 2. De lo contrario, vaya a la segunda parte de la entrevista

- Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era niño ¿Alguna vez ha tenido o alguien le ha dicho que ha tenido algo de lo siguiente?
- a. ¿Una crisis epiléptica, una convulsión, un ataque o una ausencia?

- | | | | |
|--|----|------------|---------|
| No | Sí | Es posible | No sabe |
| b. ¿Movimientos incontrolables de una parte o de la totalidad de su cuerpo, tales como espasmos o sacudidas? | | | |
| No | Sí | Es posible | No sabe |
| c. ¿Un cambio inexplicable en su estado mental o nivel de conciencia, o un episodio de "desconexión mental" fuera de su control? | | | |
| No | Sí | Es posible | No sabe |
| d. ¿Alguna vez alguien le dijo que cuando era niño, soñaba despierto o se quedaba con la mirada perdida más que otros niños? | | | |
| No | Sí | Es posible | No sabe |
| e. ¿Movimientos del cuerpo o sensaciones inusuales cuando se expone a luces intermitentes o parpadeantes, a videojuegos o al reflejo del sol? | | | |
| No | Sí | Es posible | No sabe |
| ¿Poco después de despertarse, ya sea por la mañana o después de una siesta, torpese o sacudidas incontrolables, que le hayan producido caída de objetos de las manos o que las cosas de repente "salgan volando" de sus manos? | | | |
| No | Sí | Es posible | No sabe |

Cuadro 22. Cuestionario EPIBERA para tamizaje de epilepsia. Tomado de: (Serrano-Castro, 2013).

CUESTIONARIO DE DIAGNÓSTICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO (DN4)

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando SÍ o NO en la casilla correspondiente.

Entrevista al paciente

Primera Pregunta: *¿Tiene su dolor alguna de estas características?*

- | | | |
|-------------------------------|----|----|
| 1. Quemazón | Sí | No |
| 2. Sensación de frío doloroso | Sí | No |
| 3. Descarga eléctrica | Sí | No |

Segunda Pregunta: *¿Tiene la zona donde le duele alguno de estos síntomas?*

- | | | |
|-------------------|----|----|
| 4. Hormigueo | Sí | No |
| 5. Pinchazos | Sí | No |
| 6. Entumecimiento | Sí | No |
| 7. Escozor | Sí | No |

Exploración del paciente

Tercera Pregunta: *¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorida?*

8. Hipoestesia al tacto	Sí	No
9. Hipoestesia al pinchazo	Sí	No

Cuarta Pregunta: ¿El dolor se provoca o intensifica por...?

10. El roce	Sí	No
-------------	----	----

Interpretación: cada respuesta afirmativa puntúa en 1 y cada respuesta negativa un 0. La puntuación total se obtiene sumando todos los ítems. Esta puntuación puede oscilar entre 0 y 10. Los autores proponen un punto de corte de 4 que indicaría la presencia de dolor neuropático.

Cuadro 23. Cuestionario de diagnóstico del dolor neuropático. Tomado de: (Bermejo, 2008)

Escala de reflejos osteotendinosos NINDS	
Grado	Reflejo
0	Reflejo ausente
1	Reflejo disminuido, menos de lo normal; incluye escasa respuesta o respuesta desencadenada solo con reforzamiento
2	Reflejos debajo de la media inferior del rango normal
3	Reflejos superior de la media del rango normal
4	Reflejos aumentados, más de lo normal; incluye clonus si está presente

Cuadro 24. Escala de Reflejos NINDS, para valoración de reflejos osteotendinosos. Tomado de: (Litvan, 1996).

ESCALA DE VALORACIÓN MUSCULAR DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL	
Ninguna contracción	0
Contracción débil	1
Movimiento activo sin oposición de la gravedad	2
Movimiento activo contra la fuerza gravedad	3
Movimiento activo contra la fuerza de gravedad y la resistencia del examinador	4
Fuerza normal	5

Cuadro 25. Escala de Daniels, para valoración de fuerza muscular. Tomado de (Yahyaee-Rad, 2012).

ESCALA DE TONO DE ASHWORTH MODIFICADA

No hay cambios en la respuesta del músculo en los movimientos de flexión o extensión	0
Ligero aumento en la respuesta del músculo al movimiento (flexión o extensión) visible con la palpación o relajación	1
Ligero aumento en la resistencia del músculo al movimiento en flexión o extensión seguido de una mínima resistencia en todo el resto del arco de movimiento (menos de la mitad)	1 +
Notable incremento en la resistencia del músculo durante la mayor parte del arco de movimiento articular, pero la articulación se mueve fácilmente	2
Marcado incremento en la resistencia del músculo; el movimiento pasivo es difícil en la flexión o extensión	3
Las partes afectadas están rígidas en flexión o extensión cuando se mueven pasivamente	4

Cuadro 26. Escala de Tono de Ashworth, útil para valorar la hipertonía. Tomado de (Agredo & Bedoya, 2005).

ESCALA DE CAMPBELL

-3 Hipotonía severa	ACTIVO	Inhabilidad para resistir la gravedad. Falta de contracción de las articulaciones proximales para la estabilidad y aparente debilidad.
	PASIVO	Ninguna resistencia al movimiento impuesto por el examinador. Completo o excesivo rango de movimiento, hiperlaxitud.
-2 Hipotonía moderada	ACTIVO	El tono muscular esta disminuido principalmente en los músculos axiales y proximales. Interfiere con la cantidad de tiempo en la que mantiene una postura.
	PASIVO	Muy poca resistencia al movimiento impuesto por el examinador. Se encuentra menos resistencia en el movimiento alrededor de las articulaciones proximales. Hiperlaxitud de rodillas y tobillos en las tomas de peso.

-1 Hipotonía leve	ACTIVO	Interfiere con las contracciones de la musculatura axial. Retraso en el inicio del movimiento contra gravedad. Reducida velocidad de ajuste a los cambios posturales.
	PASIVO	Arco de resistencia a los cambios articulares. Completo rango de movimiento pasivo. Hiperlaxitud limitada a manos, tobillos y pies.
0 Normal	ACTIVO	Rápido e inmediato ajuste postural durante el movimiento. Habilidad para usar los músculos en patrones sinérgicos recíprocos para la estabilidad y la movilidad dependiendo de la tarea.
	PASIVO	Las partes del cuerpo resisten al movimiento. Momentáneamente se mantiene una nueva postura cuando es colocado en el espacio. Puede rápidamente seguir cambios de movimiento impuesto por el examinador.

Cuadro 27. Escala de Campbell, apoya para la valoración de hipotonía. Tomado de: (Bermejo, 2008).



Servicios de Salud del Estado de Puebla
Jurisdicción Sanitaria No.5
Hospital General de Huejotzingo

**Secretaría
de Salud**
Gobierno de Puebla

#PROintegridad
"2021, Año de la Independencia."

HGH/ADM/5013-0213

Huejotzingo, Pue., a 03 de Febrero del 2021

Asunto: Se autoriza realizar protocolo.

Dra. Andrea González Petlcalco
Neuróloga- Pediatra
Del Hospital General de Huejotzingo.
Presente:

Por medio del presente reciba un cordial saludo y al mismo tiempo informo a Ud., que se le autoriza realizar el Protocolo: **Manifestaciones Neurológicas al Egreso Hospitalario en Pacientes Post- Covid-19** de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación en la BUAP.

Sin más por el momento quedo de Ud., como su Atento y S.s.

Atentamente
"Sufragio Efectivo No Reelección"
El Director del H.G.H.



Dr. Martín Carrasco Varela



S.S.A.
SERVICIOS DE SALUD
DEL ESTADO DE PUEBLA
JURISDICCION SANITARIA N° 5
HOSPITAL GENERAL DE
HUEJOTZINGO, PUE.

DENUNCIAS E INCONFORMIDADES
800 466 37 86
PROINTEGRIDAD
prointegridad.puebla.gob.mx

Carretera México - Puebla km. 91 + 700
Exhacienda de San José Munié C.P. 74160
Huejotzingo, pue. Tel. 01 227 27 5 93 40



BUAP

“HUP, 50 años de enseñanza y salud”

Oficio No. SIEP/MCMI/311/2022

ASUNTO: ACEPTACIÓN E IMPRESIÓN DE TESIS

**C. ANDREA GONZÁLEZ PETLACALCO
220450028
PRESENTE.**

La que suscribe D.C. Irma Zamora Ginez Coordinadora de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, me permito informarle que, he recibido la tesis titulada **“Manifestaciones neurológicas al egreso hospitalario en adultos post COVID-19”** y, las cartas de aceptación de impresión del Comité Revisor, así como la calificación anti plagio menor a 40%, por lo que puede proceder a la impresión de su tesis y continuar con los trámites administrativos para presentar el examen de grado.

Sin más por el momento, le reitero la seguridad de mis consideraciones más distinguidas.

**A T E N T A M E N T E
“PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR”
H. PUEBLA DE Z., A 29 DE NOVIEMBRE DE 2022**

**D. C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ
COORDINADORA DE LA MAESTRÍA EN
CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**



C.c.p. Archivo
D. DE. LRB/*mmrn.

Facultad
de Medicina

13 Sur 2702, Col. Volcanes,
Puebla, Pue. C.P. 72410
01 (222) 229 55 00
Ext. 6047 y 6048