

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES ADULTOS
INGRESADOS EN EL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE LOS ANDES CON DIAGNÓSTICO DE COVID 19, DE ENERO 2021 A 31 DE
DICIEMBRE 2022**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Dra. Daysy Quesada Maldonado.

Tutor: Dr. Alí González.

Cotutor: Raimondo Caltagirone

MERIDA, VENEZUELA, JULIO 2023

Autor:

Dra. Daysy Yanirys Quesada Maldonado, Residente de tercer año del postgrado de Medicina Interna de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Tutor:

Dr. Alf González, Médico Especialista adjunto al servicio de Medicina Interna del IAHULA.

Cotutor: Raimondo Caltagirone Especialista en Medicina Interna, Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Adjunto al Departamento de Medicina Interna del Instituto Autónomo, Profesor universitario asistente en Universidad de los Andes.

Contenido

AGRADECIMIENTOS	5
CAPITULO I.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	9
CAPITULO II.....	12
ANTECEDENTES.....	12
CAPITULO II.....	¡Error! Marcador no definido.
1. OBJETIVOS	14
CAPITULO III.....	¡Error! Marcador no definido.
DEFINICIÓN ESTANDARIZADA	15
CAPITULO IV	¡Error! Marcador no definido.
MARCO METODOLÓGICO	17
TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	17
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
SISTEMA DE VARIABLES	18
TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
ASPECTOS ÉTICOS.....	19
ANEXO	46

AGRADECIMIENTOS

Este es quizás el punto más importante de este trabajo, la Pandemia por el Virus COVID 19 , trajo consigo cambios decisivos en la vida de todos, quiero agradecer a Dios por sembrar en mi corazón este sueño, por trazar el camino para materializarlo y además por haber proveído en todo sentido tanto material, como espiritual los elementos para que hoy pueda decir que lo logré, agradecerle porque a pesar de estar en primera línea atendiendo a la población con esta infección me permitió superarla, el estar acá viva y sana es el mayor de los milagros, porque durante el desarrollo de este postgrado vi partir a muchos y hoy debo decir Gracias Dios por darme la oportunidad de haber librado esta batalla exitosamente.

A mis padres por apoyarme en esta idea que inicialmente sonaba hasta imposible, a mi mamá gracias por decidir acompañarme en este viaje, adaptarte a vivir lejos de tu país, con todo lo que eso significó, gracias por aceptar salir de la zona de confort conmigo y no dejarme sola, gracias por cuidar de mis hijas y de mí mientras me dedicaba a construir este sueño. A mi papá gracias por estar en mis días grises y hacerlos soleados, gracias por hacerme sentir que era capaz en aquellos días en los que yo misma creía que no lo era.

A mis hijas Isabella y Alma gracias por impulsarme, por apoyarme y por convertirse en mi motor para ver hoy terminado este sueño, gracias porque en los días tristes ustedes hicieron feliz mi vida, gracias por tolerar mis ausencias.

A mis hermanos Edison, Javier, Zuleima, Marcos, y Santiago, Gracias por ser mi sustento en todos los sentidos, gracias por las veces que no me dejaron rendir, porque cada vez que tuve un acierto ustedes lo aplaudieron, por su compañía en cada parte del proceso.

Ariel Nieto Gracias por ser nuestro sustento y compañero en la distancia, gracias por cada sacrificio y cada esfuerzo que sabemos que hiciste.

A mi Tutor el Dr. Ali González gracias por acompañarme en este proyecto, por ser cómplice para que tuviera la forma que hoy tiene, por su interés en enseñarme y por su apoyo incondicional.

A mi Cotutor Dr. Raimondo Caltagirone Gracias por cada aporte, cada corrección, cada idea, gracias por la pasión que le puso a este proyecto, gracias por leerme y releerme, por su disposición a escucharme siempre y su interés en que cada día fuera mejor. A la Dra. Omaira Cerrada y el Dr. Alexis Navarro mis mentores quienes han sido mi ejemplo para seguir, por su apoyo incondicional, por todas las lecciones académicas y de vida que me han dado durante estos tres años, mil Gracias.

A mis amigos aquellos que aún en la distancia siempre me soportaron e incentivaron a culminar con altura este sueño, este logro también es de ustedes Nane Tovar, Romy Guevara, Adrián Roperó, Jose Silva, Jessica Montes, Jeferson Mancilla, Maria Paz Consuegra, Álvaro Ovalle, Jorge Martínez Galvis, Alfredo Peñaredonda, Diego Buitrago, Edison Quintana, Hollman Erazo, Isella Fuenmayor, Mayra Martínez, y Lisset Gelves Gracias por escucharme, comprenderme, gracias por recordarme que como dijo Albert Einstein para lograr resultados diferentes hay que hacer cosas diferentes.

A todos mis compañeros de postgrado, en especial a Yordano Ruiz y a su madre la Sra. Mary Cano Gracias por ser tan incondicionales, por abrir la puerta de su casa y acogerme, por acompañarme, por secar mis lágrimas, por incentivarme, por alegrar mis días.

A mis amigas de la risoterapia la Dra. Maribel Pérez, la Dra. Yolymer Parra, la licenciada Eliana La Cruz, quienes respaldaron mi trabajo, me animaron a ser mejor cada día, incentivaron a superar mis calificaciones y lo más importante me brindaron una amistad sincera, leal, y desinteresada, gracias por las risas, la compañía, el café y el cariño, gracias por secar mis lágrimas, por impedir que renunciara las veces que pensé en hacerlo mil y mil Gracias.

A todos los licenciados del área de la emergencia con quienes compartí la experiencia de la pandemia por COVID 19, fueron mi mano derecha, en ocasiones mi cerebro, en ocasiones fueron pañitos de lágrimas, en otras consejeros, en otras se portaron como papá y mamá, y muchas veces fueron mi corazón, gracias por el amor con el que me enseñaron que el paciente es nuestro fin común, gracias porque los vi alimentar, vestir, bañar, peinar, administrar medicamentos, compartir risas, bailes, hacer masajes, a veces los vi ser cómplices de amores imposibles, ser mensajeros de familias, gracias y mil gracias por no rendirse aun cuando la situación país los acorralaba y los asfixiaba incluso más que el Virus, gracias por creer en mi como nadie, gracias por todas las historias que puedo contar gracias a ustedes. Me quedo con ustedes, en cada risa, cada café, cada cena, cada lágrima, cada aplauso que emitíamos cuando dábamos un alta, me quedo con ustedes y su Amor real por Venezuela, Anderson Guillen, Reina Molina, Nelson Parra, Mariedith Diaz, Dayana Peña, Ana Dugarte, Elimar Dávila, María Alejandra Diaz, Alejandra Millán, Leidy Ramos, Isabel Vergara, Andreina Belandria, Yohana Ramírez, Anabel Puentes, Zahira Diaz, Florecita Giménez, Jesús Nava, Luis salinas, Lucidio Amado, Miguel López, Yonenry Medina, Tibisay Molina, Zaida Fernández, Juan Gil, María de Los Angeles Romero, María de los Angeles Rojas, Mileidy Santiago, Yomali Lobo, Marina Zambrano, Juan Maldonado, Enderson Ramírez, Dayly Varela; Vianey Moreno y Olinda Dugarte.

En memoria de Iris Hernández Montero a quien no pude despedir, mi agradecimiento por siempre estar conmigo, por ser mi amiga Fiel, por motivarme a

ser prudente, sabia y paciente, Gracias por cada oración y a su Familia un fuerte abrazo de consuelo.

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

Objetivos: Describir la frecuencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes adultos ingresados en el IAHULA con diagnóstico de COVID 19, de enero del 2021 a diciembre 31 del 2022. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo transversal, caso clínico por revisión de historias de los pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario De Los Andes, con diagnóstico de infección por COVID-19, que presenten manifestaciones neurológicas. **Resultados:** De 705 historias clínicas revisadas, se evidencia que el 17.4%, (123) cumplieron criterios de inclusión, de estos últimos el 52% pertenecen al género masculino, con una edad que registra una media de desviación estándar de 60 años \pm 10 años, siendo más frecuente encontrar manifestaciones neurológicas en el grupo etario de 62 a 78 años, en el SNC la más frecuente fue la cefalea, presente en 79,7% de los pacientes, seguido de confusión 30,1%, somnolencia en 27,6% , delirio 21,1% , estupor en 19.5% , y coma en un 11,4% , dentro de las manifestaciones del sistema nervioso periférico fue frecuente la anosmia en 78,9%, y la disgeusia 67,5% . En relación con la Enfermedad cerebro vascular, se evidenció un 2,4% de tipo isquémica y 1,6% de tipo hemorrágica correlacionado con un estado de gravedad clasificado como severo y con valores elevados de Dimero D y marcadores de severidad, también se encontró aumento en los niveles de linfocitos y leucocitos, tras la aparición de síntomas neurológicos, lo que puede indicar una relación entre la fase de viremia y mayor actividad proinflamatoria del estado de sepsis y la aparición de los mismos. **Conclusión:** Dentro de la gran variedad de manifestaciones producidos por la infección por COVID 19, la gama neurológica tiene gran preponderancia, es de vital importancia tener en cuenta además que estos se relacionan con un estado de severidad de la infección, expresado en niveles de marcadores de severidad elevados y una tasa de mortalidad considerable.

Palabras Clave: Neuro invasión, neuro infección, sistema nervioso central, encefalopatía, biomarcadores, COVID 19.

SUMMARY

Objectives: To describe the frequency of neurological manifestations in adult patients admitted to IAHULA with a diagnosis of COVID 19, from January 2021 to December 31, 2022. **Materials and Methods:** Cross-sectional descriptive study, clinical case by review of the records of patients hospitalized in IAHULA with a diagnosis of COVID-19 infection, who present neurological manifestations. Of 705 clinical histories reviewed, it is evident that 17.4% (123) met the inclusion criteria, of the latter 52% belong to the male gender, with an age that registers a mean standard deviation of 60 years \pm 10 years, being more frequent to find neurological manifestations in the age group of 62 to 78 years, in the CNS the most frequent was headache, present in 79.7% of the patients, followed by confusion. 30.1%, drowsiness in 27.6%, delirium 21.1%, stupor in 19.5%, and coma in 11.4%, within the manifestations of the peripheral nervous system anosmia was frequent in 78.9%, and dysgeusia 67.5%. In relation to cerebrovascular disease, 2.4% of the ischemic type and 1.6% of the hemorrhagic type were found, correlated with a state of severity classified as severe and with high values of Dimer D and severity markers. An increase in the levels of lymphocytes and leukocytes was also found, after the appearance of neurological symptoms, which may indicate a relationship between the viremia phase and greater proinflammatory activity of the state of sepsis and their appearance.

Conclusion: Within the great variety of manifestations produced by the infection by COVID 19, the neurological range has great preponderance, it is of vital importance to also consider that these are related to a state of severity of the infection, expressed in levels of high severity markers and a considerable mortality rate.

Keywords: Neuro invasion, neuro infection, central nervous system, encephalopathy, biomarkers, COVID 19.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales, a fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad en la provincia china de Hubei. La enfermedad se propagó rápidamente y, en febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud designó la enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), a su vez declaró una pandemia el 11 de marzo de 2020. El virus que causa el COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), por lo general, los síntomas clínicos de COVID-19 provocados por el virus incluían signos respiratorios de leves a graves, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)/lesión pulmonar aguda y una alta mortalidad provocada por una falla multiorgánica extrema, particularmente en humanos, con evidencia de que en determinadas condiciones puede incluso invadir el sistema nervioso, conllevando a la presentación de manifestaciones neurológicas diversas. **(1)**. Esta capacidad de “neuro-invasión” está documentada por la mayoría de los virus que pertenecen a la familia de coronavirus humanos (OC-43, 229E, MERS y SARS) y algunos coronavirus animales (encefalomielitis hemaglutinante porcina), con manifestaciones cuya presentación tuvo variantes de acuerdo con la fase de la enfermedad. **(2)**.

Existen datos que revelan que en pacientes con manifestaciones neurológicas y diagnóstico de infección por COVID 19, presenta un daño isquémico hipóxico

agudo en casi todos, así como la presencia de infartos hemorrágicos, activación microglial con nódulos microgliales y neuronofagia en numerosos casos. En otras series los hallazgos de neuroimagen parecían compatibles con una leucoencefalopatía poshipóxica tardía y son similares a los descritos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) no relacionado con COVID-19, por ello se define en este estudio describir en los pacientes con diagnóstico de dicha infección y que además presenten alguna afectación neurológica ya sea del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico, su comportamiento y evolución **(3, 4, 5)**.

Dentro de los planteamientos sobre la génesis de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con infección por SARS Cov2 se ha descrito la disfunción inmunitaria, ya que como bien sabemos el virus genera una respuesta proinflamatoria desregulada que lleva a la activación de múltiples vías inflamatorias, con liberación de citocinas, expresada en fiebre constante y adicionalmente elevación de marcadores de severidad (TNF, IL6, dímero, y Ferritina). Esto a su vez puede causar confusión y alteración de la conciencia, adicionalmente se ha descubierto que la liberación de citocinas también puede provocar lesión cerebral por activación microglial y una respuesta inflamatoria sistémica. Por lo que el presente estudio evaluará el comportamiento de los niveles de biomarcadores inflamatorios empleados como predictores de morbimortalidad en pacientes hospitalizados por COVID19 atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), que presentaban manifestaciones neurológicas, en el periodo del estudio. **(6,7,8)**.

La infección por COVID 19 ha sido una patología con alta morbimortalidad, la cual se encuentra asociada a manifestaciones neurológicas en más del 57,4% por ciento de los pacientes en alguna etapa de la enfermedad **(9)**, las tasas de frecuencia de presentación de las mismas varía según la ubicación geográfica y las características del paciente, entre las más comunes tenemos las mialgias, la cefalea, la encefalopatía y los mareos y ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios descritos en China, Europa y los Estados Unidos

(10,11), en nuestro país hasta el momento no hay datos precisos sobre la relación entre estas manifestaciones y la presencia del virus de SARS COV2, por lo que se considera necesario evaluar cual fue el comportamiento de la misma en nuestro medio, dado que la infección por SARSCOV2 es la primera pandemia generada por un coronavirus, que debutó generando pánico en la sociedad mundial, debido a su rápida propagación, por su capacidad de replicarse y expandirse, además por las altas tasas de mortalidad, las manifestaciones neurológicas se asociaron a esta entidad desde formas discretas como la anosmia , hasta hacerse presente con manifestaciones severas las cuales llevaron a una relación con secuelas graves que generaron un alto costo para los diferentes sistemas de salud mundiales **(12)**, ya poco a poco se evidenció que las infecciones agudas pueden desencadenar incluso patologías como accidente cerebrovascular **(13)**, se cree dentro de las posibilidades patogénicas que esto es debido al aumento de la inflamación por el desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica contra el virus y el consiguiente incremento de un factores procoagulantes que aumentaron el riesgo de que se asociara procesos trombóticos a la infección casos de trombosis que a su vez repercutieron en cuadros de déficits neurológicos, la presencia de otras manifestaciones neurológicas como convulsiones, casos de encefalitis, y meningoencefalitis también fueron reportados en diferentes series de casos, tras el impacto de la pandemia por infección por COVID 19, se desplegó una cantidad importantes de investigaciones dirigidas a establecer una relación entre el virus y las manifestaciones neurológicas, con diferentes hipótesis sobre su etiología y su presentación, en vista de esto se decide plantear la necesidad de establecer una base estadística local que nos permita hacer un diagnóstico de cómo se comporta esta Infección por SARS COV2 en el sistema nervioso, cuáles son sus manifestaciones más frecuentes en los pacientes adultos hospitalizados de enero de 2021 a enero de 2022, en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, con diagnóstico de COVID 19 **(14,18)**.

CAPITULO II

1. ANTECEDENTES

AUTOR, LUGAR Y AÑO DE ESTUDIO	TÍTULO DEL ESTUDIO	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS DEL ESTUDIO
Rudragouda Channappanavar y Stanley perIman , mayo 2017 (19)	Infecciones por coronavirus humano patógeno: causas y consecuencias de la tormenta de citocinas y la inmunopatología.	Revisar la comprensión actual de cómo una respuesta inmune desregulada puede causar inmunopatología pulmonar que conduce a manifestaciones clínicas nocivas después de infecciones patógenas de hCoV	Observacional descriptivo	Ciertos virus, como los CoV altamente patógenos, IAV y los virus del ébola, inducen una respuesta excesiva y prolongada de citoquinas/quimioquinas conocidas como "tormentas de citoquinas", lo que resulta en una alta morbilidad y mortalidad debido a la inmunopatología.
Luigi Angelo Varia , et al. Italia, abril 2020, (20).	Evaluación objetiva de anosmia y ageusia en pacientes con COVID-19: experiencia de un solo centro en 72 casos	Evaluar objetivamente la función gustativa y olfativa, mediante el uso de pruebas objetivas psicofisiológicas, en pacientes con COVID-19 tratados en el Hospital Universitario de Sassari.	Observacional descriptivo	La evaluación olfativa mostró hiposmia de grado variable en 60 casos y anosmia en dos pacientes. La evaluación gustativa reveló hipogeusia en 33 casos y ageusia completa en un paciente. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación quimio sensible en función de la edad y la distancia desde el inicio de las manifestaciones clínicas
Ling Mao 1, Jin Huijuan , et al, China junio 2020. (21)	Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China	Estudiar las manifestaciones neurológicas de pacientes con COVID-19.	Serie de casos de observación retrospectiva	De 214 pacientes existió un (36,4%) 78 pacientes con manifestaciones neurológicas. Los pacientes con infección más grave tenían manifestaciones neurológicas, como enfermedades cerebrovasculares agudas alteración de la conciencia lesión del músculo esquelética
Carlos Manuel Romero-Sánchez, et	Manifestaciones neurológicas en pacientes	Determinar si las manifestaciones	Estudio observacional	Las manifestaciones neurológicas son comunes en pacientes hospitalizados con

AUTOR, LUGAR Y AÑO DE ESTUDIO	TÍTULO DEL ESTUDIO	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS DEL ESTUDIO
al. España, Agosto 2020. (9)	hospitalizados con COVID-19 El registro ALBACOVID	neurológicas son comunes en pacientes hospitalizados con COVID-19 y describir sus principales características.	retrospectivo, multicéntrico	COVID-19. En esta serie, más de la mitad de los pacientes presentaban algún síntoma neurológico.
Sedat G. , Kandemirli , Lerzan Dogan , et al, Estados Unidos, octubre 2020. (4)	Hallazgos de resonancia magnética cerebral en pacientes en la unidad de cuidados intensivos con infección por COVID-19	Describir los hallazgos de la resonancia magnética cerebral en la evaluación de pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con neumonía por COVID-19.	Estudio Observacional retrospectivo	De 749 pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, (32) es decir 27 % desarrollaron síntomas neurológicos. Se realizó resonancia magnética cerebral en 27 de 50 pacientes (54%) con síntomas neurológicos Doce de 27 pacientes (44 %, IC 95 %: 25 %, 65 %) que se sometieron a resonancia magnética tuvieron hallazgos agudos.
Ross W. , Paterson , Raquel L. Brown , Laura Benjamín , et, al. Octubre 2020 (22)	El espectro emergente de la neurología de la COVID-19: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio	Describir el espectro emergente detallado de trastornos neurológicos encontrados en 43 pacientes con COVID-19.	Serie de casos de observación retrospectiva	Los pacientes presentaron una amplia gama de características del SNC y SNP, incluidas enfermedades neuro inflamatorias y accidentes cerebrovasculares desde 6 días antes y hasta 27 días después del inicio de los síntomas de COVID-19. Los pacientes se dividen en cinco categorías según sus características clínicas, neuro radiológicas, neurofisiológicas y de laboratorio
Anna S. Nordvig , MD, Kathryn T. Fong , et al, New York, 2021, (23)	Manifestaciones neurológicas potenciales de COVID-19	Comprender las posibles implicaciones neurológicas de la infección por COVID-19	Serie de casos de observación retrospectiva	El SARS-CoV-2 se asocia con complicaciones neurológicas más graves, como accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracerebral, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, síncope, convulsiones, posible desmielinización y recrudescimiento de accidentes cerebrovasculares previos, síndromes convulsivos o pseudorrecaída de EM

Tabla 1. Antecedentes

2. OBJETIVOS:

a. OBJETIVO GENERAL:

Describir la frecuencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes adultos ingresados en el instituto autónomo hospital universitario de los andes con diagnóstico de COVID 19, de enero 2021 a diciembre 31 de 2022.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes que estuvieron hospitalizados durante el periodo de enero 2021 a 31 de diciembre 2022, con infección por COVID 19 con manifestaciones neurológicas asociadas.
- Conocer la frecuencia de aparición de eventos cerebrovasculares clasificados de acuerdo con su etiología, en los pacientes que estuvieron hospitalizados en el Instituto autónomo de los Andes, durante el periodo de enero 2021 a 31 de diciembre 2022, con infección por COVID 19.
- Describir cual fue la frecuencia de las comorbilidades asociadas presentadas en los pacientes del estudio.
- Describir hallazgos neuro imagenológicos (TAC, RMN), en pacientes con COVID 19, y manifestaciones neurológicas.
- Describir hallazgos de estudios fisiológicos (electromiografías y estudios de conducción nerviosa) en pacientes con COVID 19 y manifestaciones neurológicas, en pacientes hospitalizados durante el periodo de enero 2021 a 31 de diciembre de 2022.
- Correlacionar la presencia de los biomarcadores inflamatorios como predictores de morbimortalidad en pacientes hospitalizados por COVID19 atendidos en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), de enero del 2021 a 31 de diciembre de 2022, con manifestaciones neurológicas.

3. DEFINICIONES ESTANDARIZADAS

LA ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS (COVID-19): Es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La mayoría de las personas infectadas por el virus una enfermedad respiratoria de leve a moderada y se recuperarán sin requerir un tratamiento especial. Sin embargo, existe un porcentaje importante que enferma gravemente y requieren atención médica.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS:

Se define clasificarlas dentro de las que se presenten como expresión de alteraciones en el sistema nervioso central y periférico de la siguiente manera:

MANIFESTACIONES DEL SNC:

ALTERACION DE LA CONCIENCIA: Entendemos por conciencia el estado en el cual el individuo se da cuenta de sí mismo y del ambiente que le rodea. La conciencia tiene dos componentes, el nivel y el contenido. Las alteraciones en el nivel de conciencia constituyen un continuo en el que se remarcan 3 estados con fines descriptivos: somnolencia, estupor y coma. La confusión se refiere a la alteración de los contenidos de la conciencia. La clasificación del paciente conlleva un alto nivel de subjetividad por parte del médico. Con frecuencia coexisten estado confusional y disminución del nivel de conciencia.

CEFALEA: Es una sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara, variable en cuanto a intensidad, frecuencia y duración.

CONVULSIONES: Alteración eléctrica repentina y no controlada en el cerebro. Puede provocar cambios en el comportamiento, los movimientos o sentimientos, y en los niveles de conciencia.

DENTRO DE LAS MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO:

ATAXIA: Se manifiesta como un balanceo de la cabeza y el tronco cuando el paciente está sentado. En casos severos, resulta en la incapacidad de sentarse sin el apoyo de los brazos.

ALTERACIONES VISUALES: Algunos problemas neurológicos se pueden manifestar con síntomas visuales. El nistagmos (movimiento rítmico, involuntario e incontrolable de los ojos), la visión doble o diplopía, la pérdida de visión de un ojo o de los dos (brusca, aguda, transitoria o permanente).

AGEUSIA: Es la ausencia o pérdida casi completa del sentido del gusto.

ANOSMIA: Es la pérdida total del olfato. La hiposmia es su pérdida parcial. Si es unilateral, la anosmia suele pasar desapercibida.

MAREO: Es una sensación desagradable que suele presentarse al girar la cabeza en repetidas ocasiones, al inclinarse o al incorporarse.

VÉRTIGO: Es un síntoma de movimiento ilusorio. El vértigo también puede ser una sensación de balanceo o inclinación. Algunos perciben el movimiento propio mientras que otros perciben el movimiento del entorno.

ALTERACIONES DE LA SENSIBILIDAD: Comprende sensibilidad de la piel (sensibilidad al dolor, la presión y la temperatura), pero también la sensibilidad llamada cinestésica (sensibilidad originada en músculos, articulaciones o tendones que informa sobre el movimiento del cuerpo), la sensibilidad llamada orgánica (sensibilidad en los órganos internos) y la sensibilidad llamada laberíntica (la relacionada con el equilibrio).

ALTERACIONES DE LA FUERZA:

HEMIPARESIA: Se refiere a la disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta un brazo y una pierna del mismo lado del cuerpo.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ASOCIADA A COVID 19

ACIDENTE CEREBRO VASCULAR HEMORRAGICO: Es la lesión neurológica aguda que se produce cuando se rompe un vaso sanguíneo dentro del encéfalo o alrededor de este, en paciente que cumpla criterios de inclusión del presente estudio.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO: Es la muerte de una zona de tejido cerebral (infarto cerebral) como consecuencia de un suministro insuficiente de sangre y oxígeno al cerebro debido a la obstrucción de una arteria, en pacientes que cumplan criterios de inclusión del presente estudio.

COMORBILIDADES ASOCIADAS: Estas se definirán como aquellas comorbilidades que aparecen en el curso de la infección por COVID 19, de las cuales no se tenía referencia previa.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Estudio descriptivo transversal, caso clínico por revisión de historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Universitario de Los Andes con diagnóstico de infección por COVID-19, que presenten manifestaciones neurológicas.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Todos los pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros, hospitalizados en el Instituto Autónomo Universitario de Los Andes con diagnóstico de infección por COVID-19 que presenten manifestaciones neurológicas, de enero 2021 a diciembre 31 de 2022.

www.bdigital.ula.ve

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS COV2 en el periodo de tiempo de enero 2021 a diciembre 31 de 2022.
- Pacientes con presencia de manifestaciones neurológicas del sistema nervioso central y periférico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Las enfermedades mentales preexistentes, como demencia de cualquier tipo, enfermedad Alzheimer, los trastornos neurodegenerativos, el daño cerebral congénito o adquirido, el coma hepático, las personas con discapacidad auditiva o visual.
- Pacientes con ACV Secuelas previas, o cáncer con afectación de esfera neurológica previo a proceso infeccioso.
- Intoxicación medicamentosa que altere el estado neurológico

- Paciente bajo ventilación mecánica invasiva
- Neuropatía metabólica (Diabética), previa al ingreso

SISTEMA DE VARIABLES

- Infección por COVID 19
- Pacientes con manifestaciones del sistema nervioso manifestaciones neurológicas como como alteración del nivel y contenido de consciencia, ataxia, cefalea, convulsiones, alteraciones visuales, ageusia, anosmia, mareos, vértigo, alteraciones de la sensibilidad.
- Pacientes con diagnóstico de accidentes cerebro vasculares isquémicos y hemorrágicos.
- Días de Hospitalización por COVID 19
- Edad
- Género
- Comorbilidades previas y asociadas
- Gravedad y/o severidad de la infección por COVID 19.
- Vacunación (Tipo y dosis).

TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Se utilizará una ficha diseñada ad hoc, donde se recogerán las variables de la investigación, a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. (Anexo Número 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentarán a continuación en tablas y gráficos, las variables cualitativas se presentarán en número y porcentaje. Para establecer la asociación entre variables cualitativas se aplicó el análisis de tablas de contingencias empleando el chi cuadrado. Los datos obtenidos fueron procesados de forma computarizada mediante el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 25, considerándose significativo estadísticamente para una $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este protocolo de investigación cumplirá con los principios establecidos en la declaración de Helsinki Finlandia en 1964, con última actualización en 2013 realizada en Fortaleza, Brasil, donde se establece que “la investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales” y se explica claramente en este protocolo de investigación, el reporte Belmont y las pautas éticas internacionales preparadas por el consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS); y a nivel nacional contemplado en el código de deontología médica de la federación médica Venezolana del 20 de marzo de 1985, en su título v, capítulo 4. Resguardando y respetando los datos de los pacientes. El estudio no tiene conflicto de intereses.

CAPITULO IV

RESULTADOS:

Para este estudio, se revisaron en total 705 historias clínicas, 494 del año 2021, y 211 del año 2022, de las cuales 123 es decir el 17,4 % cumplieron los criterios de inclusión, lo que constituye la población en estudio.

En cuanto al género el 52%, (64) corresponde al género masculino, la edad de la población registra una media de desviación estándar de 60 años \pm 10 años, con una edad mínima de 18 años y una máxima de 97 años; donde la mayor frecuencia está ubicada el grupo etario de 62 a 78 años, reportando el 41,5% (51). El 79,4% (110) proceden del estado de Mérida, y 10,6% (13) provenían de otros estados. En cuanto a la ocupación, el 31,7% (39) eran amas de casa, 29,3% (36) agricultores, 18,7% (23) eran profesionales, 12,2% (15) comerciantes, y 8,1% (10) eran obreros.

Variable del estudio		N	%
Género	Femenino	59	48.0%
	Masculino	64	52.0%

	Total	123	100%
Edades	Menos de 44 años	21	17.1%
	Entre 45 y 61 años	31	25.2%
	Entre 62 y 78 años	51	41.5%
	Mayor a 79 años	20	16.3%
	Total	123	100%
Lugar de procedencia	Dentro del Edo. Mérida	110	89.4%
	Fuera del Edo. Mérida	13	10.6%
	Total	123	100%
Ocupación	Agricultor	36	29.3%
	Ama de casa	39	31.7%
	Comerciante	15	12.2%
	Obrero	10	8.1%
	Profesional	23	18.7%
	Total	123	100%

Tabla 01. Variables demográficas del estudio

En relación con los días de hospitalización, encontramos una media de 20 días, obteniendo una distribución proporcional de casos en cada intervalo de estancia hospitalaria ubicando la mayor frecuencia en el rango de menos de 5 días, con un 29.3% (36), evidenciándose que los pacientes estuvieron hospitalizados entre 8 y 12 días en un 24,4% de los casos (30), 22,8% (28) entre 5 y 7 días y más de 12 días 23,6%, (29).

Días de hospitalización	N	%
Menos de 5 días	36	29.3%
Entre 5 a 7 días	28	22.8%
Entre 8 a 12 días	30	24.4%
Más de 12 días	29	23.6%
Total	123	100%

Tabla 02. Días de hospitalización en el estudio

Al desglosar los antecedentes se encontró que 39,8% (49), no tenían antecedentes patológicos, mientras que el 60,1% (74) presentan distintas patologías, de los cuales 17,1% (21) eran Hipertensos, 43% se distribuyó de la siguiente manera; DMT 2 presente en 13.8% (17), Insuficiencia cardiaca 8.1% (10), Fibrilación Auricular 4.0% (5), Asma 4 % (5), obesidad 4% (5), Anemia Crónica 2,4% (3), EPOC 1.6% (2), Cáncer de pulmón 1,6% (2), VIH 1,6% (2), trisomía 21 0.81% (1), artritis 0.81% (1). Hubo un porcentaje de 13,8% (17) que presentaron antecedentes combinados HTA / DMT2 y HTA / Otras (Grafico 01).

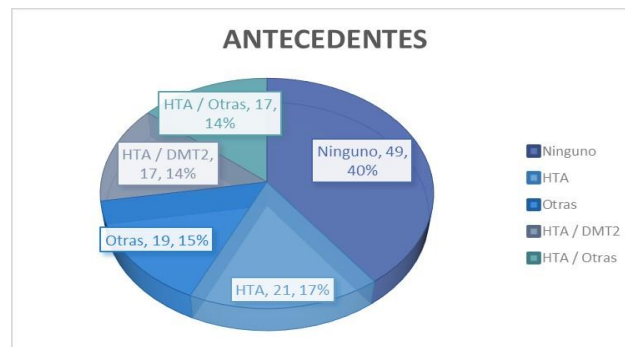


Gráfico 01. Antecedentes en el estudio

Con respecto a las comorbilidades asociadas, el 71.54% (88) no desarrollaron ninguna, mientras que el 28.46% (35) presentó algún tipo de patología en el curso de la hospitalización; 9.8% (12) registra EPI, 6,5% (8) presenta Diabetes Mellitus Tipo 2, también como hallazgo significativo debido a su considerable tasa de mortalidad 6,5% (8) desarrolló Tromboembolismo Pulmonar, 3,3% Fibrosis pulmonar, y 2,4% (3) desarrollaron injuria renal aguda (Tabla 03).

Comorbilidad		
Asociada	N	%
Ninguno	88	71,54%
EPI	12	9.8%
DM tipo 2	8	6.5%
TEP	8	6.5%
Fibrosis pulmonar	4	3.3%
IRA	3	2.4%
Total	123	100%

Tabla 03. Distribución de la comorbilidad en el estudio

Dentro de las manifestaciones del sistema Nervioso central tenemos que la más frecuente en este estudio fue la presencia de Cefalea 82.1% (101), seguido de confusión 30,1% (37), somnolencia en 27,6% (34), delirio 21,1% (26), estupor en 19.5% (24), coma en un 11,4% (14), hemiparesia en 4.1% (5) y en un porcentaje de 2,4% (3) la presencia de convulsiones (*Tabla 04*).

En la evaluación de las alteraciones del sistema nervioso periférico, observamos que la manifestación más frecuente fue la anosmia 78,9% (97), seguido de la

presencia de disgeusia 67,5% (83), la presencia de mareo en 4,9% (6), y vértigo en 0.8% (1) (Tabla 05).

Variable		N	%
Somnolencia	NO	89	72.4%
	SI	34	27.6%
Total		123	100%
Estupor	NO	99	80.5%
	SI	24	19.5%
Total		123	100%
Coma	NO	109	88.6%
	SI	14	11.4%
Total		123	100%
Confusión	NO	86	69.9%
	SI	37	30.1%
Total		123	100%
Delirio	NO	97	78.9%
	SI	26	21.1%
Total		123	100%
Cefalea	NO	22	17.9%
	SI	101	82.1%
Total		123	100.0%
Convulsiones	NO	120	97.6%
	SI	3	2.4%
Total		123	100.0%
Hemiparesia	NO	118	95.90%
		5	4.10%
Total		123	100.0%

Tabla 04. Manifestaciones del SCN

Variable del estudio		N	%
Mareo	NO	117	95.1%
	SI	6	4.9%
	Total	123	100%
Vértigo	NO	122	99.2%
	SI	1	0.8%
	Total	123	100%
Ataxia	NO	123	100.0%
	SI	0	0.0%
	Total	123	100%
Anosmia	NO	26	21.1%
	SI	97	78.9%
	Total	123	100%
Disgeusia	NO	40	32.5%
	SI	83	67.5%
	Total	123	100%

Tabla 05. Distribución de las alteraciones del Sistema Nervioso Periférico

Se encontró con respecto a las alteraciones del nivel de consciencia y su relación con la estancia hospitalaria que aquellos pacientes que llevaban entre 0 y 4 días se presentó en un porcentaje de 30,6 % (11) de confusión y somnolencia, seguido de 25% (9) estupor, y 8,3% coma, y comparándolo con la estancia hospitalaria más larga que fue mayor de 13 días se evidenció que hubo mayor porcentaje de confusión 30% (37), somnolencia 28% (34) y delirio 21% (26). Esto documentado con un valor de $p > 0.05$ lo cual no mostró significancia estadística (Tabla 6).

Variable del estudio	Días de hospitalización (Agrupada)										p - valor	
	Menos de 4 días		Entre 5 a 7 días		Entre 8 a 12 días		Más de 13 días		Total			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Somnolencia	NO	25	69.4%	21	75.0%	24	80.0%	19	65.5%	89	72%	0.614
	SI	11	30.6%	7	25.0%	6	20.0%	10	34.5%	34	28%	
	Tota	36	100%	28	100%	30	100%	29	100%	123	%	
Estupor	NO	27	75.0%	22	78.6%	27	90.0%	23	79.3%	99	81%	0.474
	SI	9	25.0%	6	21.4%	3	10.0%	6	20.7%	24	20%	
	Tota	36	100%	28	100%	30	100%	29	100%	123	%	
Coma	NO	33	91.7%	23	82.1%	27	90.0%	26	89.7%	109	89%	0.663
	SI	3	8.3%	5	17.9%	3	10.0%	3	10.3%	14	11%	
	Total	36	100%	28	100%	30	100%	29	100%	123	%	
confusión	NO	25	69.4%	15	53.6%	23	76.7%	23	79.3%	86	70%	0.143
	SI	11	30.6%	13	46.4%	7	23.3%	6	20.7%	37	30%	
	Tota	36	100%	28	100%	30	100%	29	100%	123	100	

	I								%			
									86.2			
Delirio	NO	29	80.6%	19	67.9%	24	80.0%	25	%	97	79%	0.383
	SI	7	19.4%	9	32.1%	6	20.0%	4	%	26	21%	
Tota										100		
I	36	100%	28	100%	30	100%	29	100%	123	%		

Tabla 06. Relación entre la estancia hospitalaria y las manifestaciones del nivel de consciencia

Con respecto a las Distribución de las Alteraciones de Sensibilidad, el 0,8% (1), presentó alteración vibratoria (Tabla 07).

	Variable del estudio	N	%
Térmica	NO	123	100.0%
	SI	0	0.0%
	Total	123	100%
Propioceptiva	NO	123	100.0%
	SI	0	0.0%
	Total	123	100%
Vibratoria	NO	122	99.2%
	SI	1	0.8%
	Total	123	100%

Tabla 07. Distribución de las Alteraciones de Sensibilidad en el estudio

En cuanto a la presencia de Enfermedad cerebro vascular, como manifestación neurológica de COVID 19, se encontró la presencia de 5 pacientes con ECV, de los cuales 2,4% (3), eran de tipo isquémica y 1,6% (2) de tipo hemorrágica (Tabla 09).

Enfermedad cerebro vascular	GRAVEDAD		
	N	%	
Ausencia	118	95.90%	NA
Hemorrágico	3	2.4%	SEVERO
Isquémica	2	1.6%	MODERADO
Total	123	100%	

Tabla 08. Distribución de la Enfermedad cerebro vascular en el estudio

En cuanto a los estudios neuro imagenológicos se encontró reporte de 2,4% (3) tomografías simples con los siguientes hallazgos 0.81% (1) con evidencia de hallazgos compatibles con encefalitis viral, 0.81% (1) con evidencia de lesión hipodensa a nivel frontoparietal izquierdo y 0.81% (1) con evidencia de lesión hipodensa a nivel de área parietal derecha, compatible como ACV isquémico frontoparietal izquierdo y parietal derecho, además reporte de 0.81% (1) resonancia magnética nuclear con hallazgo de proceso inflamatorio de meninges, edema de hemicara derecha por debajo de la órbita y la pared lateral de la misma que compromete el espacio para faríngeo del mismo lado, concluyendo meningitis (Tabla 09).

IMÁGENES	N	%
Ninguno	119	96.74 0%
TAC CEREBRAL		
SIMPLE	3	2.43%
RESONANCIA		
MAGNETICA		
NUCLEAR	1	0.81%
Total	123	100%

Tabla 09. Distribución de estudios Neuro imagenológicos

Con referencia a la Vacunación SARS, encontramos que solo 5,7% es decir (7) pacientes se encontraban vacunados con SINOPHARM y 0,8% (1), tenía reportada la vacunación con SPUNITK, con esquemas incompletos de solo 2 dosis (*Gráfico 02*).

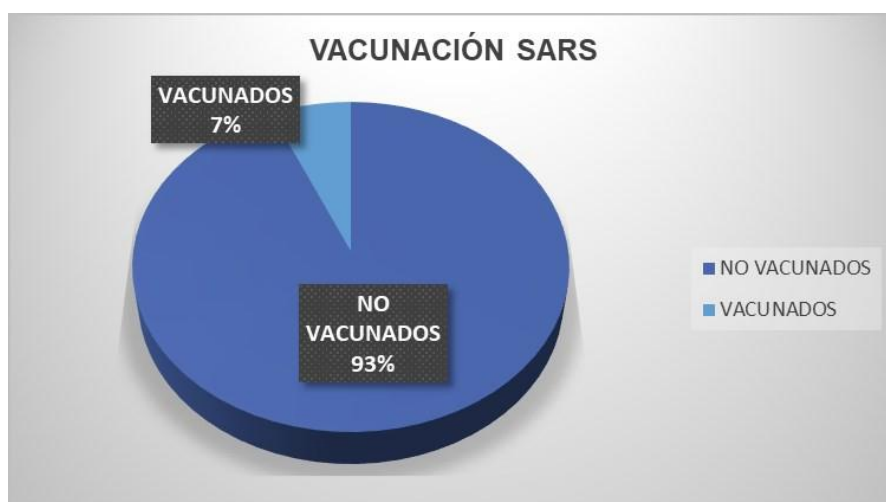


Gráfico 02. Distribución de la Vacunación Sars tipo en el estudio

En la corte estudiada se encontró un porcentaje de pacientes con encefalopatía de 46,3% (57), al correlacionar dicho valor con la gravedad se evidencia diferencia significativa ($p=0,000$, menor a 0,05); la encefalopatía está presente en los casos considerados moderados en un porcentaje del 19,3% (11) y severo en 80,7% (46), por lo que podemos señalar que en los casos clasificados como COVID 19 severos hubo mayor frecuencia de la encefalopatía (*Tablas 10 y 11*).

Adicionalmente al evaluar el porcentaje de pacientes que presentó encefalopatía con la mortalidad encontramos diferencia significativa ($p=0,000$, menor a 0,05); esto es, la encefalopatía estuvo presente en los egresos por muerte 78,9% (45) y relación a las altas 21,1% (12), lo cual indica que la presencia de la encefalopatía aumenta en los casos por muerte; al calcular el riesgo relativo (odd ratio), los pacientes que presentan encefalopatía, incrementan en 3.8 veces su probabilidad de fallecer (*Tabla 12*).

Variable del estudio	N	%
Encefalopatía	NO	66 53.7%
	SI	57 46.3%
Total	123	100%

Tabla 10. Distribución de la encefalopatía

CLASIFICACION COVID	ENCEFALOPATIA						p - valor
	Ausente		Presente		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Leve	20	30.3%	0	0.0%	20	16%	0,000*
Moderado	27	40.9%	11	19.3%	38	31%	
Severo	19	28.8%	46	80.7%	65	53%	
Total	66	100%	57	100%	123	100%	

Tabla 11. Distribución de la clasificación COVID con respecto a la encefalopatía en el estudio

Causa del Egreso	Encefalopatía						p - valor
	Ausente		Presente		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Muerte	16	24.2%	45	78.9%	61	50%	0,000*
Alta	50	75.8%	12	21.1%	62	50%	
Total	66	100%	57	100%	123	100%	

Tabla 13. Distribución de la clasificación de mortalidad con respecto a la encefalopatía en el estudio

En cuanto a diagnósticos de patologías infecciosas del sistema nervioso central se documentó la existencia de 1,6% (2) de casos con encefalitis y 0.8% (1) con diagnóstico de meningitis (*Tabla 14*).

Variable del estudio		N	%
Encefalitis	NO	121	98.3%
	SI	2	1.6%
	Total	123	100%
Meningitis	No	122	99.1%
	SI	1	0.81%
	Total	123	100%

Tabla 14. Patologías infecciosas del SNC

Cuando comparamos los hallazgos de laboratorio, en la hematología inicial y la toma de un control en el momento de los síntomas neurológicos, encontramos diferencia significativa (p -valor menos a 0,05) en los apartados de leucocitos, y linfocitos, donde los valores medios son más elevados en el momento en el cual aparecen los síntomas; mientras que el apartado de los segmentados, el valor medio es más bajo en el momento donde aparecen los síntomas (*Tabla 15*).

Variable	Tiempo de la muestra	Media	Desv. Desviación	95% de intervalo de confianza de la diferencia		p - valor
				Inferior	Superior	
HB	Ingreso	13.6	1.9	0.00023	0.65473	0.05
	Aparición de síntomas neurologicos	13.2	1.8			
HCTO	Ingreso	41.1	5.9	-0.02343	1.92912	0.056
	Aparición de síntomas neurologicos	40.1	5.5			
LEUCOCITOS	Ingreso	12413.7	5086.3	-3706.509	-1622.239	0,000*
	Aparición de síntomas neurologicos	15078.0	6321.4			
LINFOCITOS	Ingreso	16.4	15.5	-9.73641	-1.68635	0,006*
	Aparición de síntomas neurologicos	22.1	20.5			
SEGMENTADOS	Ingreso	81.0	15.6	2.03551	10.01733	0,003*
	Aparición de síntomas neurologicos	75.0	20.1			
EOSINOFILIOS	Ingreso	0.9	1.7	-0.37768	0.36793	0.979
	Aparición de síntomas neurologicos	0.9	1.4			
MONOCITOS	Ingreso	1.4	2.2	-0.55765	0.4957	0.908
	Aparición de síntomas neurologicos	1.4	2.2			

Tabla 15. Comparación de media de la hematología inicial y en la aparición de los síntomas neurológicos en el estudio Prueba t student de muestra relacionadas. Significativo $p < 0,05$

Al evaluar el comportamiento de los biomarcadores, observamos que el PCR y DIMERO D arrojan el mayor número de casos positivos 90,2% (111), 87,8% (108), seguido de VSG en 79% (98), y LDH en 74% (91). Así mismo hubo una frecuencia importante de positividad de marcadores de severidad tipo Ferritina en 69,1% (85), fibrinógeno en 52 % (64) y Interleuquina 6 en 11.4%, (14). (Tabla 16)

Biomarcadores	N	%	Biomarcadores	N	%		
VSG	Sin examen	16	13,0%	IL6	Sin examen	109	88,6%
	Positivo	98	79,7%		Positivo	14	11,4%
	Negativo	9	7,3%		Negativo	0	0,0%
	Total	123	100%		Total	123	100%
PCR	Sin examen	7	5,7%	FERRITINA	Sin examen	19	15,4%
	Positivo	111	90,2%		Positivo	85	69,1%
	Negativo	5	4,1%		Negativo	19	15,4%
	Total	123	100%		Total	123	100%
DIMERO D	Sin examen	7	5,7%	FIBRINOGENO	Sin examen	26	21,1%
	Positivo	108	87,8%		Positivo	64	52,0%
	Negativo	8	6,5%		Negativo	33	26,8%
	Total	123	100%		Total	123	100%
LDH	Sin examen	8	6,5%				
	Positivo	91	74,0%				
	Negativo	24	19,5%				
	Total	123	100%				

Tabla 16. Distribución de los biomarcadores en el estudio.

En cuanto a la gravedad de los casos el 52,8%, (65) se consideran casos severos, se encontraron 30.9% (38) casos moderados y 16.3% (20) casos leves (Tabla 17).

Variable del estudio		N	%
CLASIFICACION COVID	Leve	20	16.3%
	Moderado	38	30.9%
	Severo	65	52.8%
Total		123	100%

Tabla 17. Clasificación COVID en el estudio.

Para el momento del egreso, observamos que un 50,4% (62) fueron dados de alta y 49,6% (61) fallecieron (*Gráfico 03*).

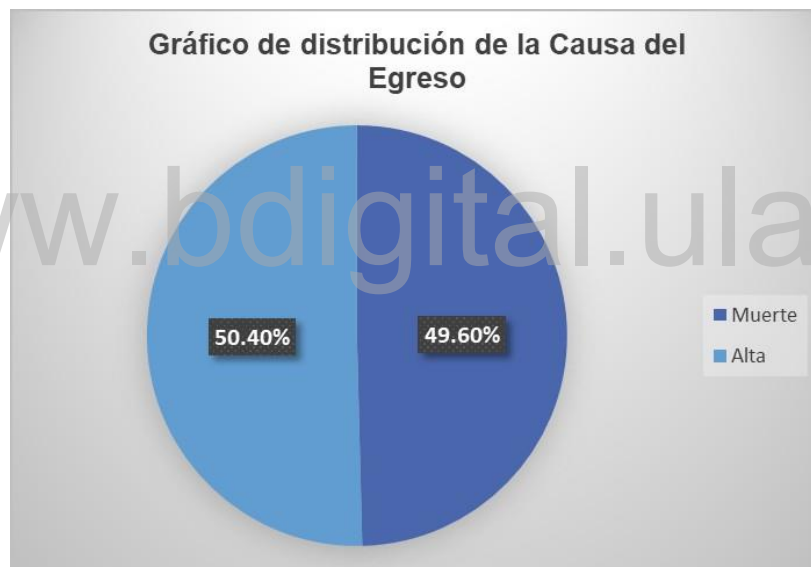


Gráfico 03. Distribución de la causa del egreso en el estudio.

2. DISCUSIÓN:

En este estudio descriptivo transversal, caso clínico por revisión de historias de los pacientes hospitalizados en el Instituto Autónomo Universitario de Los Andes con diagnóstico de infección por COVID-19, se evaluó la presencia de manifestaciones neurológicas durante el período de enero 2021 al 31 de diciembre 2022, encontrando una distribución similar a la documentada mundialmente debido a que cumplieron criterios de inclusión 17% (123 pacientes), de una población de 705 pacientes con diagnóstico de COVID 19, equiparable al reporte de Alyne Oliveira Correia en Brasil, en el que se evidenció que las alteraciones neurológicas tras la infección por COVID 19 pueden variar del 17,3 % al 36,4 % (24).

El 52% (64) corresponde al género masculino, donde la mayor frecuencia está ubicada entre las edades de 62 a 78 años, con 41,5% (51), en esta investigación se encontró una media de desviación estándar de 60 años \pm 10 años, con una edad mínima de 17 años y una máxima de 97 años, la mayoría proceden del estado de Mérida el 79,4% (110), dato equiparable al encontrado en España en el registro ALBACOVID en el que de 841 pacientes hospitalizados con COVID-19 (edad media 66,4 años, 56,2 % hombres), el 57,4 % desarrolló algún tipo de síntoma neurológico (9).

En cuanto a la ocupación, el 31,7% (39) eran amas de casa, seguido de la ocupación de agricultor, con un 29,3% (36), 18,7% (23) eran profesionales, 12,2, % (15) tenían como ocupación ser comerciante, y 8.1% (10) eran obreros.

Se evaluaron los antecedentes documentados en las historias clínicas encontrando que la mayoría de los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas en el desarrollo de la infección por COVID 19, no tenía antecedentes de importancia, 39,8% (49), y el porcentaje que tenía algún tipo de antecedente fue de 60.1% (74), siendo la patología más frecuente en la población evaluada HTA 17.1% (21) y en menor proporción DMT 2, que estuvo presente en 13.8% (17) y otras patologías como Insuficiencia cardiaca 8.1% (10), Fibrilación Auricular 4.0% (5), Asma 4 % (5), obesidad 4% (5), Anemia Crónica 2,4% (3), EPOC 1.6%

(2), Cáncer de pulmón 1,6% (2), VIH 1,6% (2), trisomía 21 0.81% (1), artritis 0.81% (1). Se encontró un porcentaje de 13,8% (17) cursaron antecedentes combinados HTA / DMT2 y HTA / Otras.

Dentro de las manifestaciones neurológicas encontradas como hallazgos de una alteración del sistema nervioso central, el síntoma predominante fue la cefalea, presente en 79,7 %, en la mayoría de los pacientes se presentó en la fase inicial de la enfermedad, incluso días previos al ingreso hospitalario, como se presenta en otras infecciones de tipo viral (por ejemplo, influenza, adenovirus, VIH y virus del Nilo Occidental) **(25)**. Seguido en frecuencia de sintomatología como confusión 30,1% (37), somnolencia en un 27,6% (34), estupor 19,5% (24), coma 11,4% (14), hemiparesia 4,10% (6), y 2.4% (3), hallazgo similar al documentado por Anna S. Nordvig en New York quien documentó que los pacientes con manifestaciones neurológicas y COVID 19 la mayoría se informaron en cohortes hospitalizadas y los síntomas más comúnmente informados fueron dolor de cabeza, confusión leve, mareos, mialgias, fatiga, anorexia, anosmia y ageusia **(23)**.

En las alteraciones del sistema nervioso periférico el síntoma de mayor frecuencia fue la anosmia en 78,9% (97) seguido de la disgeusia en 67,5% (83); resultado similar al reportado en Italia por Luigi Angelo Varia en su estudio en el que encontraron que 73,6 % de la población del estudio (53) presentó disfunciones quimiosensoriales durante el curso de la COVID-19, como hallazgo adicional de nuestro estudio se evidenció que la cronología de estos síntomas en las historias clínicas aparecían días previos a la hospitalización, también se reporta un bajo porcentaje de pacientes con mareos 4,9%, (6) y un paciente con vértigo, en cuanto a la sensibilidad solo se encontró un caso de un paciente con hallazgo al examen neurológico de alteración en la sensibilidad vibratoria.

Dentro de la corte estudiada hallamos 5 pacientes con enfermedad cerebrovascular, 3 de ellos de tipo hemorrágico (1,6%), y 2 de tipo isquémico (2,4%), información que correlacionó con un estado de gravedad clasificado como severo, dato similar al reportado en Wuhan China por Ling Mao y colaboradores, quienes documentaron que los pacientes con infección más grave tenían manifestaciones neurológicas, como enfermedades cerebrovasculares agudas en 5 pacientes con

un porcentaje de 5.7% **(21)**. En nuestro estudio se encontró una relación existente entre la presencia de enfermedad cerebro vascular con valores de Dimero D elevados, y la clasificación de severidad dado que se presentó un porcentaje de enfermedad cerebro vascular de tipo hemorrágica en 2,4% (3) de tipo severo y 1,6% de enfermedad cerebro vascular de tipo isquémica relacionado con clasificación de gravedad como COVID 19 moderado todos los anteriores con valores positivos de Dimero D con respecto a sus valores de referencia, lo cual esta correlacionado con lo encontrado por Raquel López y sus colaboradores en España en el año 2020, quienes demostraron que la enfermedad grave por COVID 19 se asocia a un estado de hipercoagulabilidad y que el patrón de coagulopatía más común se caracteriza por elevación en los niveles de fibrinógeno y Dimero D. **(26)**.

En cuanto a hallazgos de laboratorio se evidencia también un aumento de los linfocitos relacionada con la aparición de la sintomatología neurológica, con una significancia estadística con una $p < 0.05$, esto difiere de los hallazgos reportados en Alemania por Amany Magdy Beshbishy, quien reporta los pacientes infectados con SARS-CoV-2 comúnmente presentan linfocitopenia al ingreso y, en un grado limitado, leucopenia y trombocitopenia, más evidentes en aquellos con estado de enfermedad grave **(27)**.

Se encontró diagnóstico de 2 patologías infecciosas del sistema nervioso central en relación con la infección por COVID 19, en un porcentaje de 1,6% (2) encefalitis y 0.8% (1) de meningitis hallazgo que difiere al encontrado María José Abenza Abuldía y su grupo de investigadores en el estudio multicéntrico realizado en España en el que se han incluido en el Registro SEN COVID-19 un total de 232 pacientes con síntomas neurológicos, de los cuales 51 casos (21,9%) describían encefalopatías o encefalitis **(28)**.

En el tiempo de estancia hospitalaria encontramos una media de 20 días, obteniendo una distribución proporcional de casos en cada intervalo de días de hospitalización, ubicando la mayor frecuencia en el rango de menos de 4 días, con un 29.3% (36), con evidencia de pacientes que alcanzaron más de 13 días de estancia hospitalaria, lo cual se relaciona con mayores complicaciones a nivel de

la esfera de las funciones mentales superiores evidenciando confusión 30.1% (37), somnolencia 27.6% (34), y delirio en 21,1% (26).

Como punto secundario del estudio se pudo determinar las comorbilidades asociadas durante la estancia hospitalaria, encontrando que un porcentaje de 9,8% (12), desarrolló Enfermedad Pulmonar Intersticial, 6.5% (8) desarrollaron Diabetes Mellitus tipo 2, 6.5% (8), cursó con Tromboembolismo Pulmonar, 3,3% (4) presentó fibrosis pulmonar, 2.4% (3) desarrolló Insuficiencia renal aguda.

En cuanto a los hallazgos neuro imagenológicos se encontró solo reporte de 3 tomografías cerebrales simples en la que se documenta en un caso hallazgos compatibles con encefalitis viral, otro caso con lesión hipodensa a nivel frontoparietal izquierdo y un caso de lesión hipodensa a nivel de área parietal derecha, compatible como ACV isquémico frontoparietal izquierdo y parietal derecho y una resonancia magnética nuclear con hallazgo de proceso inflamatorio de meninges, edema de hemicara derecha por debajo de la órbita y la pared lateral de la misma que compromete el espacio para faríngeo del mismo lado, concluyendo meningitis, hallazgos que difieren a los encontrados por Sedat G Kandemirli y colaboradores en su estudio realizado en estados unidos quienes documentaron que doce de 27 pacientes (44 %, IC 95 %: 25 %, 65 %) que se sometieron a resonancia magnética tuvieron hallazgos agudos **(4)**.

A su vez al evaluar los biomarcadores se encontró una disminución en los niveles de hemoglobina conforme cambiaba la fase de gravedad hacia la fase severa, y aparecían los síntomas neurológicos, hallazgo sin significancia estadística debido a que tiene *una p > 0,05*, así mismo se pudo identificar aumento en los niveles de leucocitos y linfocitos, tras la aparición de síntomas neurológicos, lo cual habla de una relación entre la fase de viremia y mayor actividad proinflamatoria del estado de sepsis y la aparición de manifestaciones neurológicas, así mismo se evidencia positividad en los reactantes de fase aguda, lo cual se ha relacionado con la severidad de los casos y podría ser un indicador de que las manifestaciones neurológicas pueden ser consecuencias de la tormenta de citocinas y la inmunopatología, como bien se documentó por Rudragouda **(19)**.

Es importante acotar que para el momento del estudio los planes ampliados de vacunación para Venezuela, no se había completado, por lo cual se infiere que esto explique el por que la mayoría de los pacientes de esta corte no estaban vacunados, con un porcentaje de 93.5% (115), y tan solo 6,5% (8) vacunados, y con evidencia de que dicho esquema de vacunación estaba incompleto, todo lo anterior nos hace concluir que debido a esto se presentó la alta tasa de mortalidad de los pacientes estudiados que tuvo un porcentaje de 49.6% (61).

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V.

1. CONCLUSIONES:

El resultado de estudio de investigación nos da una visión global del potencial de multi- invasión de la infección por COVID 19, con debut de la pandemia por esta infección todos nuestros esfuerzos como personal sanitario se enfocó hacia el análisis en especial de su capacidad de afectación del sistema respiratorio, y con la progresión de la misma y su expansión se evidenció su amplia expresión clínica y el gran alcance que podía tener a nivel del sistema nervioso central, periférico y sensitivo, razón que motivó a la realización de este estudio observando una tasa de frecuencia de las manifestaciones neurológicas del 17.4%, presentándose en los diferentes grupos etarios, y con afectación mayor en los hombres, siendo el síntoma más frecuente la cefalea, seguido de confusión y somnolencia, con evidencia de una relación entre la severidad de la infección y los síntomas neurológicos, siendo importante el dato encontrado de la encefalopatía en la que se pudo demostrar estadísticamente una relación con el estado severo de COVID 19, con hallazgos compatibles con estudios realizados previamente de manifestaciones como enfermedad cerebro vascular en tasas de frecuencia menores al 10% **(21)**.

Se evidenció también una alta tasa de mortalidad del 49.5%, en relación con la pobre cobertura de vacunación en los pacientes estudiados y al hallazgo de esquemas incompletos de inmunización SARS, adicionalmente la presencia de elevados niveles de marcadores de severidad, lo cual puede plantearse como causal o consecuencia de la tormenta de citoquinas, con las complicaciones que esto tiene a nivel neuro fisiopatológico ya que todo el sistema nervioso, tanto a nivel central como periférico, puede considerarse como un blanco para la generación procesos inflamatorios, infecciosos y autoinmunes que a futuro

pueden progresar hacia el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, por lo que estudio sirve de referencia para futuras investigaciones sobre la importancia de la presencia de manifestaciones neurológicas en paciente COVID 19.

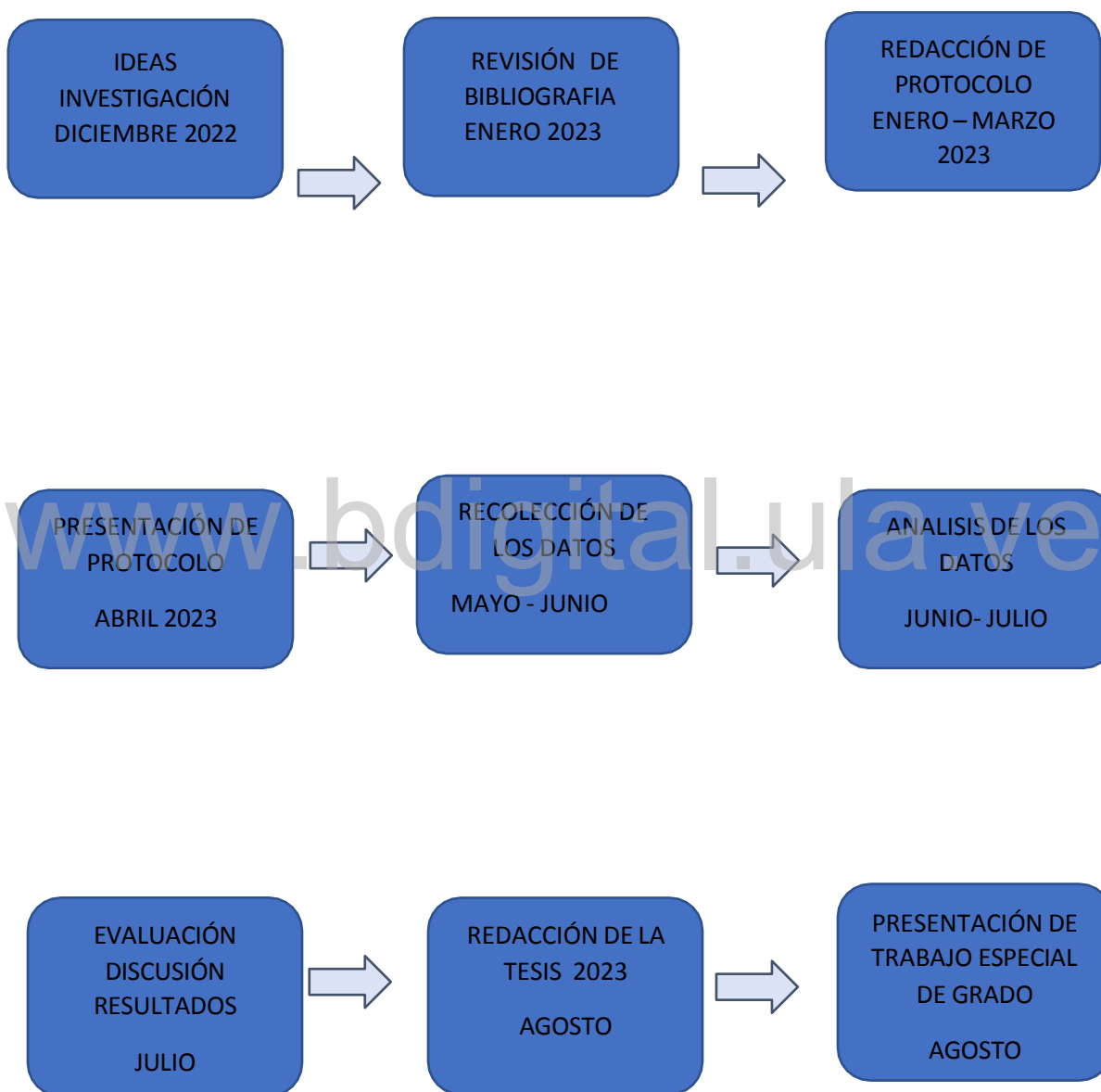
2. RECOMENDACIONES

Debido al comportamiento de la infección COVID 19 evidenciado en esta revisión, se sugiere que al realizar la historia clínica se enfatice en orientar tanto en interrogatorio, como el examen clínico hacia las manifestaciones neurológicas, lo cual va a traer mejorías en el diagnóstico clínico, y por ende en el tratamiento, se sugiere también a la población de médicos internistas venideras a plantearse la posibilidad de que la neuro invasión por esta infección viral es común y continuar con investigaciones relacionadas sobre COVID-19 y SNC en adultos para poder protocolizar su manejo.

Ampliar la muestra de pacientes y plantear la posibilidad de realizar un estudio multicéntrico.

Evaluar síntomas neurológicos persistentes tras la infección por sars-cov-2

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



BIBLIOGRAFÍA

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por Coronavirus 2019 en Wuhan, China. Revisión de la literatura Rev. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
2. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Actualización sobre las manifestaciones neurológicas de COVID-19. Revisión de la literatura Rev. *Ciencias de la vida.* 2020;257(118063).
3. Al-Dalahmah O, Thakur KT, Nordvig AS, Prust ML, Roth W, Lignelli A, et al. Neuronofagia y nódulos microgliales en un paciente con SARS-CoV-2 con hemorragia cerebelosa. Revisión de la literatura *Acta Neuropathol Commun* 2020;8(1):147.
4. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Hallazgos de resonancia magnética cerebral en pacientes en la unidad de cuidados intensivos con infección por COVID-19. Revisión de la literatura Rev. *Radiología.* 2020;297(1): E232–5.
5. Agarwal S, Jain R, Dogra S, Krieger P, Lewis A, Nguyen V, et al. Microhemorragias cerebrales y leucoencefalopatía en pacientes críticos con COVID-19. Revisión de la literatura Rev. *Stroke* 2020;51(9):2649–55.

6. Muccioli L, Pensato U, Cani I, Guarino M, Cortelli P, Bisulli F. Encefalopatía asociada a COVID-19 y neuroinflamación mediada por citoquinas. Revisión de literatura Rev. Annals Of Neurology 2020;88(4):860–1
7. Pilotto A, Padovani A, Red ENCOVID-BIO. Responder a la carta “Encefalopatía asociada a COVID-19 y neuroinflamación mediada por citoquinas”. Revisión de la literatura Rev. Annals Of Neurology 2020;88(4):861–2.
8. Igor J. Koralnik MD KLTM. COVID-19: una amenaza global para el sistema nervioso. Revisión de la literatura Rev. Annals of neurology. 2020 Junio; 88(1).
9. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19: El registro ALBACOVID: El registro ALBACOVID. Neurología Revisión de la literatura, Rev. Neurology. 2020;95(8): e1060–70
10. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Manifestaciones neurológicas frecuentes y morbilidad asociada a encefalopatía en pacientes con Covid-19. Revisión de la literatura Annals Of Clinical and Translational Neurology 2020;7(11):2221–30.
11. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frecuencia de las manifestaciones neurológicas en COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis: Una revisión sistemática y un metanálisis. Neurología 2021;97(23): e2269–81.
12. Saniasiaya J, Islam MA, Abdullah B. Prevalencia de disfunción olfativa en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): un metanálisis de 27 492 pacientes. Revisión de la literatura Rev. Laryngoscope 2021;131(4):865–78.

13. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Accidente cerebrovascular isquémico agudo y COVID-19: un análisis de 27 676. Revisión de la literatura Rev. Stroke 2021, 52(3):905–12.
14. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 y accidente cerebrovascular en un sistema de salud de Nueva York. Revisión de la literatura Rev. Stroke 2020;51(7):2002–11
15. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Riesgo de ictus isquémico en pacientes con enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) vs pacientes con gripe. Revisión de la literatura Rev. JAMA Neurol 2020.
16. Danoun OA, Zillgitt A, Hill C, Zutshi D, Harris D, Osman G, et al. Resultados de convulsiones, estado epiléptico y hallazgos de EEG en pacientes críticos con COVID-19. revisión de la literatura Rev. Epilepsy and Behavior. 2021;118(107923):107923.
17. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM, Shirazi Yeganeh B, Akbari A, Hooshmandi S, et al. Un primer caso de cerebelitis aguda asociada a la enfermedad por Coronavirus (COVID-19): reporte de un caso y revisión de la literatura Rev. The Cerebellum. 2020;19(6):911–4.
18. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. El espectro emergente de la neurología COVID-19: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Cerebro [Internet]. 2020;143(10):3104–20.
19. Channappanavar R, Perlman S. Infecciones por coronavirus humano patógeno: causas y consecuencias de la tormenta de citoquinas y la

inmunopatología. Revisión de literatura Rev. Seminarios de inmunopatología. 2017;39(5):529–39.

20. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Evaluación objetiva de la anosmia y ageusia en pacientes con COVID-19: experiencia de un solo centro en 72 casos. Revisión de la literatura Rev. Cabeza Cuello 2020;42(6):1252–8.

21. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por Coronavirus 2019 en Wuhan, China. Revisión de la literatura Rev. JAMA Neurology 2020 [citado el 3 de abril de 2023];77(6):683–90.

22. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. El espectro emergente de la neurología COVID-19: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. Revisión de la literatura Rev. Brain. 2020;143(10):3104–20.

23. Nordvig AS, Fong KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, et al. Posibles manifestaciones neurológicas de COVID-19. Revisión de la literatura Rev. Neurology Clinical Practice. 2021;11(2): e135–46.

24. Correia, A. O., De Oliveira, G. F., De Sousa Moreira, J. L., Nogueira, S. L., Fonseca, R., & Nobre, M. T. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: a systematic review. *Neurology Psychiatry and Brain Research*, 37, 27-32.

25. Gladstone J., Bigal, ME Dolores de cabeza atribuibles a enfermedades infecciosas. *Curr Dolor Cefalea Rep.* agosto de 2010; 14 :299–308.

26. López-Reyes, R., Oscullo, G., Jiménez, D., Cano, I. G., & García-Ortega, A. (2021). Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Archivos De Bronconeumología*, 57, 55-64.
27. Beshbishy, A. M., Oti, V. B., Hussein, D. E., Rehan, I. F., Adeyemi, O. S., Rivero-Pérez, N., Zaragoza-Bastida, A., Shah, M. R., Abouelezz, K., Hetta, H. F., Martins, N., & Igarashi, I. (2021). Factors behind the higher COVID-19 risk in Diabetes: A Critical review. *Frontiers in Public Health*, 9.
28. Abildúa, M. A., Atienza, S., Monteiro, G. C., Aguirre, M. E., Aguayo, L. I., Álvarez, E., García-Azorín, D., Montesinos, I., Lezama, L. L., Villegas-Pérez, M., Sánchez, J. P., Delgado, F. R., B, S., E, V., & Echávarri, D. E. (2021). Encefalopatías y encefalitis durante la infección aguda por SARS-COV2. Registro de la Sociedad Española de Neurología SEN COVID-19. *Neurología*, 36(2), 127-134.

www.bdigital.ula.ve

ANEXO NÚMERO 1

INCIDENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN PACIENTES ADULTOS INGRESADOS EN EL INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES CON DIAGNOSTICO DE COVID 19, DE ENERO 2021 A ENERO 2023

Encuesta N.º _____ Número de Historia Clínica _____

Nombre: _____.

Sexo: Femenino: _____ Masculino: _____ Lugar de
procedencia _____ ocupación _____

Edad: _____

Fecha Ingreso _____ Fecha Egreso: _____ Fecha de aparición de los
síntomas neurológicos _____

ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

1- _____

2- _____

3- _____

4- _____

5- _____

COMORBILIDADES ASOCIADAS:

- a.- _____
- b.- _____
- c.- _____
- d.- _____
- e.- _____

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS PRESENTADAS

Cefalea SI ____NO ____Convulsiones SI ____NO ____

Alteración de Nivel de consciencia: Somnolencia SI ____NO ____Estupor SI ____
 NO ____ Coma SI ____ NO ____ Confusión SI ____ NO ____ Delirio SI ____ NO

Mareos SI ____ NO ____ Vértigo NO ____ SI ____ Ataxia SI ____ NO ____
 Anosmia SI ____ NO ____ Disgeusia SI ____ NO ____

Alteración de la visión: Nistagmos ____Diplopía ____Mialgias ____

Alteraciones de Sensibilidad: Térmica SI ____ NO ____ Propioceptiva SI ____
 NO ____

Vibratoria SI ____NO ____

Enfermedad cerebro vascular:

Isquémica SI ____NO ____

Hemorrágica SI ____NO ____

VACUNACION ____TIPO _____DOSIS _____

HEMATOLOGIA INICIAL FECHA

HB _____ HCTO _____ LEUCOCITOS _____ LINFOCITOS:
_____ SEGMENTADOS _____
EOSINOFILOS _____ MONOCITOS _____

HEMATOLOGIA AL APARECER SINTOMAS NEUROLOGICOS FECHA

HB _____ HCTO _____ LEUCOCITOS _____ LINFOCITOS:
_____ SEGMENTADOS _____
EOSINOFILOS _____ MONOCITOS _____

BIOMARCADORES:

VSG: _____

PCR: _____

DIMERO D: _____

LDH: _____

IL6: _____

FERRITINA: _____

FIBRINOGENO: _____

Causa de Egreso:

Mejoría

Fallecimiento

Traslado