

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
CORONAVIRUS (SARS-COV-2) DURANTE LA PANDEMIA 2019-2020  
UNA REVISION ANALITICA**

LUIS FABIAN PACHECO MOSQUERA  
MANUEL ALBERTO TAPIAS AGAMEZ

**TUTOR:**  
DRA. ERIKA PALACIO DURAN

UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
NEUROLOGÍA  
BARRANQUILLA  
2020

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
CORONAVIRUS (SARS-COV-2) DURANTE LA PANDEMIA 2019-2020  
UNA REVISION ANALITICA**

LUIS FABIAN PACHECO MOSQUERA  
MANUEL ALBERTO TAPIAS AGAMEZ

**TUTOR:**  
DRA. ERIKA PALACIO DURAN

UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
NEUROLOGÍA  
BARRANQUILLA  
2020

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a nuestra tutora, Erika Palacio, quien con sus conocimientos y apoyo nos guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados que buscábamos.

También quiero agradecer a la universidad Simón Bolívar, por brindarnos todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

No hubiese podido arribar a estos resultados de no haber sido por la incondicional ayuda y el trabajo incansable de Luis Fabian, mi amigo y compañero en esta dura empresa.

Por último, quiero agradecer a mi familia, por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían. En especial, a mi esposa Saray, mi fuente de fuerza e inspiración, a Nohelia, mi hija, quien me cedió incontables horas de juego para dedicar a este trabajo. También quiero hacer mención de mis padres Manuel y Luz Stella, que siempre estuvieron ahí para darme palabras de apoyo y un abrazo reconfortante para renovar energías.

Muchas gracias a todos.

Manuel Tapias Agamez

A mi amigo Manuel.

Y a mis amadas, María Isabel y Mary.

Luis F. Pacheco Mosquera

## CONTENIDO

<b>1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	4
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	7
2.1 Objetivo General .....	7
2.2 Objetivos específicos .....	7
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	8
3.1 ESTADO DEL ARTE .....	8
3.2 FASES DE LA PANDEMIA .....	9
3.3 TRANSMISIÓN .....	11
3.4 INACTIVACIÓN DE SARS-COV-2 .....	13
3.5 PERIODO DE INCUBACIÓN y TRANSMISIÓN A PARTIR DE CASOS ASINTOMÁTICOS. ....	14
3.6 DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	14
3.7 NÚMERO BÁSICO (R0) Y EFECTIVO (RE) DE REPRODUCCIÓN .....	14
3.8 GENERACIÓN DE INMUNIDAD .....	15
3.9 GRAVEDAD Y LETALIDAD .....	15
3.10 FISIOPATOLOGÍA.....	16
Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	16
Interacción con el sistema inmunitario .....	16
Interacción con la coagulación y el sistema microvascular.....	17
Estacionalidad.....	18
3.11 COMPROMISO POR POBLACIONES.....	18
COVID-19 en distintos grupos de personas.....	18
Distribución por edad y sexo .....	19
Mayores de 60 años.....	19
Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial.....	19
Diabetes .....	20
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	20
Cáncer .....	20
Inmunosupresión .....	20
Embarazadas y neonatos.....	21
Residencias de mayores .....	21
Tabaquismo .....	22
Obesidad.....	22
3.12 COMPROMISO NEUROLÓGICO .....	22

Infecciones del sistema nervioso central por otros virus respiratorios .....	22
Coronavirus patógenos que afectan a otras especies.....	23
Modelos animales e in vitro de infección del sistema nervioso central por coronavirus humanos .....	23
Complicaciones neurológicas por la infección de otros coronavirus humanos	24
Complicaciones neurológicas asociadas a COVID-19.....	24
<b>4. DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1 TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>27</b>
<b>4.2 DELIMITACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3 POBLACIÓN .....</b>	<b>27</b>
<b>4.4 FUENTES .....</b>	<b>27</b>
Tamización.....	28
Extracción .....	28
<b>4.6 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....</b>	<b>28</b>
<b>4.7 ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>29</b>
<b>4.8 PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....</b>	<b>30</b>
<b>4.9 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>31</b>
<b>4.5 VARIABLES DE ESTUDIO -OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....</b>	<b>32</b>
Tabla 1- (Operacionalización de macrovariables y variables).....	32
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1 ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: .....</b>	<b>35</b>
Tabla 2. Variables demográficas expresadas en frecuencia y porcentaje.....	35
Figura 2. Frecuencia de casos según el lugar de diagnóstico .....	36
<b>5.2 ANÁLISIS DE COMORBILIDADES:.....</b>	<b>36</b>
Tabla 3- Principales comorbilidades evidenciadas.....	36
<b>5.3 ANÁLISIS DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS: .....</b>	<b>37</b>
Figura 3. Frecuencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes diagnosticados por Covid-19.....	37
Tabla 4. Relación de manifestaciones neurológicas diagnosticadas .....	38
Tabla 5. Variable específica para desenlace .....	39
Tabla 6. Regresión logística (variables que mantuvieron significancia estadística).....	40
<b>5.4 ANÁLISIS DE SECUELAS .....</b>	<b>41</b>
Tabla 7. Principales hallazgos relacionados con secuelas neurológicas por Covid -19.....	41
<b>5.5 ANÁLISIS DESENLACE.....</b>	<b>41</b>
Tabla 8. Principales hallazgos relacionados con el desenlace de los sujetos....	42
Tabla 9. Análisis bivariado (todas las variables frente a desenlace). .....	42

6. DISCUSIÓN .....	43
7. CONCLUSIONES .....	47
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	48
8.1. ANEXOS .....	68
<b>Anexo 1. Formato de Tamización de estudios.</b> .....	69
<b>Anexo 2: Formato de extracción de datos de estudios (Variables sociodemográficas y comorbilidades)</b> .....	78
<b>Anexo 3- (Variables de manifestaciones neurológicas, secuela y desenlace por caso)</b> .....	81
<b>Anexo 4 (Variables comorbilidades discriminadas cada una por frecuencia y porcentaje)</b> .....	85

## LISTADO DE TABLAS

- Tabla 1. Operacionalización de las variables.
- Tabla 2. Resultados de frecuencia y porcentaje en las variables demográficas.
- Tabla 3- Resultados de frecuencia y porcentaje por comorbilidades.
- Tabla 4- Resultados de frecuencia y porcentaje por manifestaciones neurológicas.
- Tabla 5. Variable específica para desenlace. Análisis univariado.
- Tabla 6. Regresión logística (variables que mantuvieron significancia estadística).
- Tabla 7- Resultados de frecuencia y porcentaje por secuela.
- Tabla 8- Resultados de frecuencia y porcentaje por desenlace.
- Tabla 9- análisis bivariado (todas las variables frente a desenlace).

## LISTADO DE FIGURAS

- Figura 1. Plan de procesamiento y análisis de datos.
- Figura 2. Porcentaje de casos por país.
- Figura 3. manifestaciones neurológicas.

## RESUMEN

Dado que los coronavirus no siempre permanecen confinados al sistema respiratorio, en determinadas condiciones pueden incluso invadir el sistema nervioso, conllevando a la presentación de manifestaciones neurológicas diversas. 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). Los síntomas neurológicos presentados por pacientes infectados por COVID-19 van desde cefalea, mialgias, anosmia, hasta complicaciones severas e incluso potencialmente mortales como encefalitis, alteración del estado de conciencia, síndrome de Guillain Barre, ataque cerebrovascular, crisis convulsivas, entre otras, asociados a la enfermedad por SARS-COV-2.

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2 (COVID-19) y su relación con las comorbilidades presentes en los sujetos del estudio.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática cuantitativa, a partir de los datos aportados por los estudios que hasta la fecha se han realizado en pacientes con COVID 19 encontrados en cinco bases de datos. El tiempo durante el cual se realizó la revisión de la información en las bases de datos corresponde a la comprendida entre el brote de la emergencia y posterior pandemia por COVID-19, dicha fecha comprendida desde el 01 de diciembre del 2019 hasta el 31 de mayo del 2020. Se realizó una búsqueda a través de las plataformas virtuales MedRxiv, revisión manual de referencias incluidas en los artículos, bases de datos (PUBMED, OVID, EMBASE, MEDLINE y SCOPUS), consenso de expertos, y a través de Twitter búsqueda informal. Se llevó a cabo un análisis univariado para descripción de frecuencias de las distintas variables. Posteriormente se realiza un análisis bivariado mediante Chi-cuadrado de todas las variables cualitativas con el fin de establecer una posible relación entre las distintas variables. Por último, mediante el modelo de regresión logística, se lleva a cabo el análisis multivariado para definir en función del desenlace de mortalidad, la correlación que pudiera revelar significancia estadística con un valor  $p < 0.05$  entre distintas variables.

**Resultados:** Mediante la estrategia de búsqueda PRISMA, pudimos identificar 162 artículos. Luego de remover duplicados, quedaron 151; de estos, excluimos 10 por tratarse de series de casos muy grandes en las cuales no estaba detallada la información clínica de cada paciente, lo cual hacía imposible el análisis estadístico de los datos. En otros casos, se trataba de datos incompletos en cuanto a la ausencia del reporte de comorbilidades o desenlaces (84 artículos), y finalmente, eliminamos un resultado por ser una encuesta, quedando así, 58 artículos para la síntesis.

**Conclusiones:** Los futuros estudios epidemiológicos, y registros de casos deben darle importancia a la incidencia de manifestaciones neurológicas, además de sus

mecanismos patógenos lo que conlleve a dar opciones terapéuticas óptimas y que impacten tanto en mortalidad como en discapacidad.

**Palabras clave:** Coronavirus, COVID-19, Encefalopatía, SARS-COV-2, ACV, Síndrome de Guillain Barre.

## ABSTRACT

Since coronaviruses do not always remain confined to the respiratory system, under certain conditions they can even invade the nervous system, leading to the presentation of various neurological manifestations. This “neuro-invasive” capacity is documented by most viruses belonging to the human coronavirus family (OC-43, 229E, MERS and SARS) and some animal coronaviruses (porcine hemagglutinating encephalomyelitis). The neurological symptoms presented by patients infected by COVID-19 range from headache, myalgia, anosmia, to severe and even life-threatening complications such as encephalitis, altered state of consciousness, Guillain Barre syndrome, cerebrovascular attack, seizures, among others, associated to SARS-COV-2 disease.

**Objectives:** To establish the prevalence of neurological manifestations in patients with SARS-COV-2 (COVID-19) coronavirus infection and its relationship with the comorbidities present in the study subjects.

**Materials and methods:** A quantitative systematic review was carried out, based on the data provided by the studies that have been carried out to date in patients with COVID 19 found in five databases. The time during which the information in the databases was reviewed corresponds to the time between the emergency outbreak and subsequent COVID-19 pandemic, said date from December 1, 2019 to May 31 2020. A search was carried out through the MedRxiv virtual platforms, manual review of references included in the articles, databases (PUBMED, OVID, EMBASE, MEDLINE and SCOPUS), expert consensus, and informal search through Twitter. A univariate analysis was carried out to describe the frequencies of the different variables. Subsequently, a bivariate analysis is performed using Chi-square of all the qualitative variables in order to establish a possible relationship between the different variables. Finally, using the logistic regression model, multivariate analysis is carried out to define, depending on the mortality outcome, the correlation that could reveal statistical significance with a p value <0.05 between different variables.

**Results:** Using the PRISMA search strategy, we were able to identify 162 articles. After removing duplicates, 151 remained; Of these, we excluded 10 because they were very large series of cases in which the clinical information of each patient was not detailed, which made statistical analysis of the data impossible. In other cases, it was incomplete data regarding the absence of the report of comorbidities or outcomes (84 articles), and finally, we eliminated one result because it was a survey, leaving 58 articles for synthesis.

**Conclusions:** Future epidemiological studies and case registries must give importance to the incidence of neurological manifestations, in addition to their pathogenic mechanisms, which leads to optimal therapeutic options that impact both mortality and disability.

**Keywords:** Coronavirus, COVID-19, Encephalopathy, SARS-COV-2, stroke, Guillain Barre Syndrome.

## 1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Durante el mes de diciembre de 2019, se reportaron múltiples casos de neumonía grave de causa no establecida. Poco más del 60% tenían una relación epidemiológica con el mercado de marisco de la ciudad de Wuhan, lo cual motivaría su posterior clausura el 01 de enero de 2020 (1). El 7 de enero de 2020 se identifica el agente causal de estos casos, un nuevo tipo de coronavirus (2). Entre el 11 y el 12 de enero se estableció el vínculo del nuevo coronavirus con el mercado de mariscos de Wuhan, y el de 12 de enero se logró la secuenciación del genoma del nuevo coronavirus, recibiendo el nombre de 2019-nCov (3).

Dada la incertidumbre sobre el paciente cero, las investigaciones y el comportamiento apuntan a que todo inició en la hasta hace poco conocida ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei; con una población total de 11,895,000 habitantes (censo 2018) (4). El 1 de diciembre 2019 se describió en Wuhan el primer paciente con síntomas típicos, sin poderse establecer un nexo epidemiológico claro (5); sin embargo, la prensa sugirió que el primer caso pudo haber ocurrido el 17 de noviembre del mismo año en un paciente de 55 años de la provincia de Hubei (6,7).

El 13 de enero del 2020, el ministro de sanidad de Tailandia reporta el primer caso de coronavirus importado desde Wuhan y 2 días después se confirmó el primer caso en Japón, 5 días después de este, el primer caso en Corea del Sur. Hasta este punto era una enfermedad limitada a países asiáticos, afirmación posteriormente objetada; el 20 de enero del 2020 la Comisión Nacional de Salud de China confirmó que el COVID-19 se transmitía entre humanos, sin embargo ya sin confirmarlo habían vacilaciones al respecto por parte de la OMS, tanto así que el diario británico The Telegraph publicó en sus páginas, 6 días antes de la confirmación, un artículo titulado “La OMS se niega a descartar la propagación de persona a persona en el brote de virus misterioso de China” (WHO refuses to rule out human-to-human spread in China's mystery virus outbreak By: Sarah Newey, global health security correspondent 14 JANUARY 2020). Empezaron a reportarse casos en el personal sanitario. Hasta este punto se pensó que tendría un comportamiento similar al virus SARS del 2002 que surgió en China, se propagó por todo el mundo, infectando a poco más de 8000 personas y con cerca de 800 muertes antes de ser contenido.

La OMS advirtió que podría originarse una epidemia internacional y, el 30 de enero del 2020 se declaró, por esta misma organización, la existencia de un riesgo de salud pública de interés internacional, bajo las regulaciones del Reglamento Sanitario Internacional. El 11 de marzo de 2020 se declara la pandemia.

No hay claridad de cuál fue el primer caso fuera de Asia, sin embargo, en París, Francia, el 27 de diciembre se pudo establecer con un estudio retrospectivo, en el que se realizaron PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para COVID-19 en 24 pacientes internados entre diciembre y enero con neumonía en los hospitales Avicenne de Bobigny y Jean Verdier de Bondy, Yves Cohen, dando PCR positivo en un hombre, que no había hecho viajes, y contagió a sus 2 hijos, pero no a su

esposa, quien trabaja en una pescadería de un supermercado en donde hay clientela de origen chino (1).

El primer caso en las Américas se presentó en Estados Unidos de América (EE. UU.) el 21 de enero del 2020 en el estado de Washington que procedía de Wuhan, y el primer caso en Latino América se confirmó en Brasil, en la ciudad de Sao Paulo, procedente de Lombardía, Italia (8).

En Colombia se tuvo el primer caso confirmado el 6 de marzo; una mujer de 19 años, en Bogotá, nacional que procedía de Milán, Italia. 3 días después el Ministerio de Salud, comunicó que se habían presentado 2 casos más, un hombre de 34 años en Buga, y una mujer de 50 años en Medellín, ambos procedentes de España. El 18 de marzo Colombia llega a los primeros 100 casos (102 casos) y el 27 de ese mismo mes, a los 500 (539 casos), el 1 de abril se alcanzaron los 1000 casos (1065 casos), llegando a finales de mayo casi a los 8000 (7973 casos); para el 24 de julio, a nivel mundial van 15'477.472 casos confirmados, con un total de 633.122 muertes y 8'918.502 recuperados, el país más afectado actualmente es EE. UU. con 4'009.808 confirmados (25,9%) y 143.663 muertes (22.7%), en América Latina el país con el mayor número de casos confirmados es Brasil con 2.287.475 (17.7%) y un total de muertes de 84.082 (13.2%), Colombia, por su parte, ha confirmado 233.541 confirmados (1.5%) y un total de 7.975 muertes (1.25%), con 113.864 recuperados, para cuando se publique este manuscrito esta cifra habrá aumentado significativamente (9,10).

La evidencia sobre manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas, además de las complicaciones por COVID-19 está emergiendo, y la literatura al respecto se ha escrito sobre la marcha, siendo la primera una serie de casos publicada en The Lancet el 24 de enero del 2020. En ésta, se reportó que el 32% de los infectados requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), 15% fallecieron, y se mencionó la presencia de sintomatología neurológica como cefalea (11). Sin embargo, hasta ese punto era imposible poder dimensionar la variedad de presentaciones y síntomas clínicos que podrían presentarse por esta infección. Todas las sociedades científicas a nivel mundial han encaminado sus esfuerzos a establecer las distintas presentaciones clínicas, para poder trazar un camino que conlleve a resolver y encontrar una forma efectiva de contención de la pandemia; además poder anticipar posibles complicaciones y optimizar el manejo, para mejorar la sobrevida y disminuir la discapacidad subsecuente.

Hoy se conoce en parte que la gama de síntomas y enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas es amplia, desde síntomas menores como anosmia, cefalea, hasta complicaciones potencialmente mortales como el ataque cerebrovascular (ACV), epilepsia, encefalitis, meningoencefalitis, entre otras, sin mencionar las que pudiesen presentarse a largo plazo.

En Colombia, la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) ha hecho un esfuerzo para aportar información actualizada a todos los socios. Por esto, los investigadores del presente estudio consideran importante realizar registros de las manifestaciones/complicaciones neurológicas en pacientes con infección por

COVID-19, a partir de una revisión sistemática, cuya finalidad es brindar toda la evidencia científica disponible, de tal forma que se aporte información relevante al gremio de neurólogos para enfocar sus acciones en el manejo de dichas manifestaciones/complicaciones.

Por tanto, desde esta investigación se propone resolver la siguiente pregunta problema: **¿cuáles son las manifestaciones neurológicas que presentan los pacientes con infección por coronavirus Sars-cov-2 (covid-19) durante la pandemia 2019-2020?**

A partir de la pregunta anteriormente planteada se propone identificar las manifestaciones neurológicas de los pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2 (COVID-19), así como medir su prevalencia a través de una revisión sistemática de la literatura disponible.

Dada la novedad de la pandemia y la poca preparación de la comunidad científica para con la misma no existen datos que puedan emular esta revisión, los que se encuentran son series y reportes de casos.

Por todo lo anterior, con nuestro trabajo pretendemos estimar la prevalencia de los síntomas neurológicos en los pacientes infectados por COVID-19 durante la actual pandemia, a partir de una revisión sistemática de la literatura, con el fin de brindar herramientas al personal médico, científico y de investigación, y así establecer rutas sobre el diagnóstico para hacer más oportuna la intervención evitando o minimizando las posibles secuelas más allá de la infección.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General

Establecer la prevalencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2 (COVID-19).

### 2.2 Objetivos específicos

- Identificar las características demográficas de los pacientes identificados en los diferentes estudios.
- Establecer las comorbilidades presentadas en los sujetos del estudio.
- Describir las manifestaciones neurológicas presentadas por los sujetos del estudio, asociadas a la infección por COVID-19.
- Establecer posibles relaciones entre manifestaciones neurológicas, comorbilidades y desenlace de los sujetos del estudio.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 ESTADO DEL ARTE

La enfermedad por Coronavirus 2019, (COVID-19), es la nomenclatura para la patología ocasionada por la infección del Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Grave 2 ò SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés) (12,13). Esta enfermedad se detectó en diciembre de 2019, en personas expuestas a una posible transmisión alimentaria por consumo de animales salvajes en un mercado de la ciudad Wuhan (14,15), ubicada en la provincia de Hubei, centro de China y no sería reconocida sino hasta varias semanas después, enero de 2020 (1,16). Este coronavirus pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae, en la cual también se incluyen cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus (17).

El género Betacoronavirus, incluye al SARS-CoV-2, este virus fue el agente causal de epidemias en los años 2002 y 2003 en China y otros países asiáticos (del subgénero Sarbecovirus) y también del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente MERS-CoV (por sus siglas en inglés) del subgénero Merbecovirus (18). Adicionalmente a estos coronavirus (CoV), considerados altamente patogénicos en el ser humano (19), son reconocidos otros cuatro CoV también de origen zoonótico, con capacidad de causar infecciones respiratorias y gastrointestinales que por lo general son leves, pero con consecuencias que pueden ser fatales en pacientes inmunosuprimidos (20). Dos de estos coronavirus son humanos (HCoV) y pertenecen al género Alphacoronavirus 229E (HCoV-229E) (subgénero Duvinacovirus), y NL63 (HCoVNL63) (género Setracovirus); y dos al género Betacoronavirus, HCoV-OC43 (subgénero Embecovirus) y HCoV-HKU11 (21).

La presentación de brotes epidémicos en diferentes etapas de la historia está descrita en todo tipo de literatura. Con la epidemia de la peste bubónica, causada por *Yersinia pestis* en 1347, se observó la rápida propagación de una enfermedad infecciosa a través de territorios amplios y con gran letalidad. Ya en ese momento, se supo de la importancia de la cuarentena como método de contención de la enfermedad (22). Sin embargo, tuvieron que pasar poco más de 500 años cuando el brote de cólera fue identificado por John Snow (23), para poder contar con un método objetivo útil como una herramienta para controlar las epidemias (24). Durante el año 1918 se registra la pandemia que dejó paradigmas, que acompañó la recta final de la primera Guerra Mundial, y fue causada por el virus Influenza AH1N1. Durante esta pandemia se registraron alrededor de 50 millones de muertes, casi 3% de la población mundial de la época. Lecciones importantes se aprendieron de esta pandemia. Primero, quedó clara la importancia de medidas no farmacológicas como el “aislamiento social”, con el resultado de tener diferentes tasas de letalidad y de intensidad por la enfermedad en las poblaciones en que se aplicaron dichas medidas (25). Segundo, se reconoce la importancia de comunicar adecuadamente la toma de decisiones, por cuanto se requieren de la comprensión y colaboración de la mayoría de la población de medidas que abarcan la

modificación de conductas individuales hasta el cierre de fronteras y limitación del tránsito de personas y/o mercancías (26).

Durante este milenio la OMS ha declarado varias emergencias epidemiológicas, bajo la evaluación del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional de 2005 y definidas como “Emergencia Sanitaria de Preocupación Internacional”: 1. Epidemia de SARS de 2002-2003; 2. Pandemia de Influenza Porcina H1N1 de 2009; 3. Epidemia de Ébola en África Occidental en 2014; 4. Epidemia de Zika en 2015-2016; y 5. Epidemia de Ébola en Kivu, 2018-2020 (19,27,28). Estas epidemias y pandemias han brindado la información necesaria para un mejor entendimiento de la evolución y diseminación de dichas enfermedades, además de analizar y fortalecer los niveles de respuesta de las naciones involucradas así como de las autoridades internacionales encargadas de la vigilancia en salud pública.

Considerando el avance de COVID-19 en China y otros países de Asia y Europa, se ha recopilado información valiosa (29) que ha permitido caracterizar múltiples aspectos epidemiológicos de la enfermedad, así como sus principales manifestaciones clínicas, de laboratorio, imagenológicas y complicaciones (30). De gran relevancia también ha sido la experiencia de los países afectados acerca de los aspectos implicados en la determinación del período infeccioso, transmisibilidad, y extensión de la propagación comunitaria (31). En este sentido, ha permitido plantear interrogantes acerca de la utilidad de medidas habituales de salud pública para contener el brote de COVID-19, reducir la incidencia y evitar al máximo el número de muertes (32).

Dada la falta de tratamientos eficaces y vacunas, las herramientas de salud pública que están disponibles para el control de enfermedades transmisibles entre personas son la cuarentena, el aislamiento social y la contención comunitaria (33,34).

El aislamiento, consiste en la separación de personas enfermas de las personas no infectadas, y por lo general se ofrece en el entorno hospitalario, aunque también incluye el hogar si las infecciones son leves. Para garantizar el éxito del aislamiento en prevenir la transmisión, es crucial detectar los casos de forma temprana, garantizando así limitar la eliminación viral temprana (33,34).

La cuarentena, se traduce en restringir el movimiento de las personas, incluyendo vigilancia médica a contactos cercanos de pacientes infectados durante el período de incubación. Para garantizar el objetivo de la cuarentena es necesario rastrear rápidamente a cada paciente confirmado y sus contactos. A nivel mundial, las cuarentenas se han llevado a cabo en hogares o en lugares designados, como hoteles, centros y hospitales de campaña. Estas opciones se usaron durante la epidemia de SARS y se usan en la actual por COVID-19 (33,34,35,36).

### **3.2 FASES DE LA PANDEMIA**

La OMS ha definido específicamente las fases de una pandemia y son particulares a cada condición. Para la situación de la Influenza porcina H1N1 en 2009, se definieron seis fases, las fases 1 a 3 involucraron un período durante el cual esta

infección viral implicaba principalmente el compromiso de animales y pocos humanos, la fase 4 de transmisión sostenida en humanos, y las fases 5 y 6, de pandemia propiamente dicha, donde se diseminó la infección en humanos, con transmisión comunitaria al menos en otro país de una región diferente de la OMS, además de los criterios definidos en la Fase 5 (37). El objetivo de estas fases era identificar la transmisión sostenida de persona a persona como un evento clave; poder distinguir entre tiempo de preparación y respuesta; y, por último, incorporar los períodos posteriores al pico y post pandemia para garantizar actividades de recuperación (38).

La OMS ha fijado cuatro escenarios de transmisión para SARs-CoV-2/COVID-19 (39,40):

1. Países sin casos.
2. Países con uno o más casos, ya sean importados o detectados localmente (casos esporádicos).
3. Países que experimentan agrupaciones de casos en el tiempo, ubicación geográfica y/o exposición común (agrupaciones de casos).
4. Países que experimentan brotes más grandes de transmisión local (transmisión comunitaria).

Con base en estos escenarios, se han establecido unas fases de intervención y toma de decisiones públicas, a saber:

Fase 1 (Preparación): Etapa en la cual, ante el conocimiento de la enfermedad y tras el anuncio del brote en otros países se inicia la preparación para la llegada de casos importados del coronavirus (terminó el viernes 6 de marzo de 2020 en Colombia).

Fase 2 (Contención): Consiste en identificar a las personas que presenten la infección por SARs-CoV-2/COVID-19 importada desde el extranjero y disminuir el riesgo de contagio comunitario. Mediante medidas de aislamiento y control para evitar transmisión. Se busca impedir la propagación del virus en distintos niveles: domiciliario, comunitario y espacios colectivos. Se promueven medidas básicas de higiene y evitar aglomeraciones. Además, se imparten órdenes de restricción al ingreso de viajeros y mercancía, y se reglamentan las salidas a lugares públicos, promoviendo teletrabajo y teleeducación.

Fase 3 (Contagio comunitario): Colombia ingresó a esta fase el 31 de marzo del 2020, luego de reportar casos de infección SARs-CoV-2/ COVID-19 sin nexo epidemiológico, también conocida como mitigación.

Fase 4 (Transmisión sostenida): Al producirse casos de transmisión comunitaria sostenida, tal como sucede en Estados Unidos, Italia y España. El sistema sanitario debe garantizar el manejo adecuado y oportuno de la emergencia ya establecida y garantizar los recursos (39).

En algunos países se ha observado que la transmisión del SARs-CoV-2/COVID-19 entre personas puede ser disminuida e incluso detenida. Gracias a estas medidas se han salvado muchas vidas y han brindado tiempo para la preparación ante la llegada inminente del COVID-19, lo que permite una mejor organización de los sistemas de respuesta de emergencia; aumentando la capacidad de detección y atención de los pacientes; asegurando un espacio, suministros y personal necesario

en los hospitales; y desarrollando intervenciones de tratamiento que disminuyan la morbi-mortalidad.

Es importante mencionar que, dependiendo de las medidas no farmacológicas tomadas por cada uno de los países, las cifras de mortalidad y complicaciones pueden variar. Actualmente se encuentran cifras de mortalidad entre 0.2 hasta 7% (41). El objetivo final será que las personas enfermas que requieran atención médica no acudan simultáneamente a los centros de salud, causando así el colapso de este (33). Con base en la experiencia de China, se evidencia que el  $R_0$  (ritmo básico de reproducción) varía desde 3.8 a 0.32 acorde a las medidas establecidas desde auto aislamiento hasta el cordón sanitario (42). Existen diversos modelos matemáticos los cuales muestran que se requiere una estrategia de supresión inicial para disminuir el número de muertes a partir de medidas de prevención para mitigar los efectos de la pandemia (43).

### 3.3 TRANSMISIÓN

Al igual que en otros brotes causados por coronavirus, la más probable fuente de la infección es de origen animal. Hasta este momento parece claro que el reservorio natural del virus es el murciélago, mientras tanto se continúa investigando acerca del huésped intermediario, existiendo la posibilidad entre el pangolín y otros (44). Recientemente, se ha logrado la secuenciación del genoma de coronavirus aislados de muestras de tejidos los pangolines. Estos mamíferos, consumidos de forma ilegal en China, fueron decomisados en las provincias chinas de Guangxi y Guangdong, entre los años 2017 y 2019. Los coronavirus detectados en estos tejidos mostraban una similitud genética entre el 85 y 92% con el SARS-CoV-2, lo cual sostiene la posibilidad que se trata de un huésped intermediario y fuente de la infección en el mercado de Wuhan (45).

La forma en la que el virus pudo haberse transmitido desde la fuente animal a los primeros casos humanos es desconocida. La evidencia actual orienta hacia el contacto directo con animales infectados y/o sus secreciones. Los estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus han mostrado tropismo por células de diferentes tejidos generando principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales (46), lo que indicaría que la transmisión del animal a humanos puede ser a través de secreciones respiratorias y/o material procedente del aparato digestivo.

Con respecto a los animales de compañía, se ha logrado detectar ARN viral en dos perros en Hong-Kong y un gato en Bélgica, con síntomas digestivos y respiratorios, cuyos dueños enfermaron de COVID-19 (47). Se ha documentado una replicación activa del virus en el epitelio respiratorio de gatos, perros y hurones. En otros animales de criaderos como gallinas, cerdos, y patos tras ser inoculados experimentalmente, no se encontró dicha replicación viral (48). Por otro lado, en Wuhan, se analizó una muestra de 102 gatos, de los cuales el 14% tenía anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Los gatos en contacto con personas infectadas con COVID-19 tienen títulos más altos que los gatos callejeros (49). Después de estos estudios, se concluyó que es posible la transmisión de humano a gato, así como la transmisión de gato a gato y hurón. Los hurones se infectan fácilmente, mientras que los perros son menos susceptibles. En la actualidad, no hay evidencia que

demuestre que la transmisión de animal a humano tenga alguna señal que las enfermedades de los animales domésticos hayan contribuido significativamente a esta epidemia (50).

Entre los humanos, la ruta de transmisión puede ser considerada de forma similar a la transmisión descrita por otros coronavirus a través de secreciones de personas infectadas, a través del contacto directo con aerosoles respiratorios de más de 5 micras (capaz de extenderse hasta 2 metros de distancia), además de las manos o fómites contaminadas con dichas secreciones, y que luego entran en contacto con las membranas mucosas de la boca, nariz o los ojos (51). El SARS-CoV-2 ha sido detectado en las secreciones nasofaríngeas, incluida la saliva (52).

Cuando se mantienen las condiciones ambientales a una temperatura de 21-23°C y una humedad relativa del 40%, el SARS-CoV-2 sobrevive en superficies de cobre, cartón, acero inoxidable y plástico hasta 72 horas (53). En otro estudio, al virus fue capaz de sobrevivir hasta cuatro días a temperaturas de 22°C y 60% de humedad, después de ser aplicado sobre madera, ropa, vidrio, acero inoxidable, plástico, billetes y máscaras quirúrgicas (54).

Bajo condiciones experimentales se ha podido demostrar que el SARS-CoV-2 puede sobrevivir 3 horas en un aerosol, con una vida media de 1,1 horas (IC del 95%: 0,64 a 2,64). Resultados similares a los obtenidos con SARS-CoV-1 (53). Del mismo modo, se encontraron diferentes concentraciones de virus en algunas muestras del aire de dos hospitales en Wuhan y aunque la mayoría de estas muestras fueron negativas o el virus fue detectado a una concentración muy baja (menos de 3 copias/m<sup>3</sup>), hubo lugares con concentraciones más altas: en el baño del paciente (19 copias/m<sup>3</sup>) Y las habitaciones destinadas al cambio de equipos de protección personal de médicos y enfermeras (18-42 copias/m<sup>3</sup>). Después de aumentar la limpieza del baño y reducir la cantidad de inodoros que se usaban en las habitaciones, la cantidad de contagios disminuyó. El significado y la efectividad de estas cargas detectadas se desconocen (55).

En contextos diferentes al actual, no se detectó SARS-CoV-2 en muestras de aire recolectadas de 10 cm de la boca del paciente en 106 así como en la naso y orofaringe de personas infectadas cuando se les pidió toser, tampoco en muestras de aire recogidas en las habitaciones de tres enfermos hospitalizados (56). Durante el brote de SARS-CoV-1 de 2003, fue posible detectar el virus en el aire de las habitaciones de los pacientes hospitalizados, y usando modelos matemáticos fue posible sugerir la transmisión de infección mediante vía aérea (57).

Aunque el genoma y el virus infectivo ha sido detectado en las heces de los sujetos enfermos, una de las hipótesis (hasta ahora no probada) para transmisión viral es la vía fecal (58). Si bien existen, los del tracto gastrointestinal no son muy comunes en los casos de COVID-19, lo que indica que esta vía de transmisión (si existiera) tiene poco efecto en esta pandemia.

Cuando ha ocurrido transmisión de madre a hijo, es debido al contacto cercano entre ellos luego del nacimiento (59). En principio, la transmisión vertical de SARS-CoV-2 es improbable dado que, hasta la fecha, no se ha detectado el virus en

muestras de líquido amniótico, cordón umbilical ni leche materna, presumiéndose así el paso limitado a través de la barrera placentaria (60,61).

Cuando la epidemia inició, se publicaron tasas de transmisión a trabajadores de la salud de los hospitales de Wuhan tan altas como el 29%, que irían disminuyendo paulatinamente hasta llegar al 3,5% (en la serie de Guan) (62,63). Para febrero del 2020 en China, ya se habían detectado 2.055 trabajadores de la salud infectados por SARS-CoV-2; 88% de ellos procedían de Hubei. Entre los 40.000 trabajadores médicos que se enviaron a apoyar al personal de Hubei se detectaron pocos casos de infección que fueron atribuidos a transmisión comunitaria (64).

En Italia, el estimado de personal médico infectado fue del 20% para el primer mes de pandemia (65). En España, el 18,5% de los casos notificados al Sistema Nacional de Vigilancia era personal médico, siendo curiosa y significativamente mayor este porcentaje entre las mujeres que entre los hombres (26 vs 10,2%) (66).

La alta tasa de contagio entre personal médico obedece a diversas causas. En la fase inicial del conocimiento de la enfermedad, aunque la transmisión comunitaria era inexistente o muy baja, se desconocía que la transmisión de la infección a partir de casos asintomáticos era tan eficaz y que podía generar casos entre el personal escasamente protegido. Así mismo, esta transmisión facilitada por la inadecuada protección se vio reforzada por el desabastecimiento a nivel mundial de equipos de protección personal. En el contexto de una transmisión comunitaria sostenida, aún con los elementos de protección en el entorno laboral, los profesionales de la salud también pudieron haberse infectado en la comunidad o incluso en el mismo centro asistencial en zonas donde no utilizaban los equipos de protección. Un estudio realizado en un hospital de Madrid reveló la proporción de infección del personal en contacto con pacientes de COVID-19 y esta fue similar a los que no tenían contacto: 38%. El 11,6% del total de los trabajadores del hospital fueron positivos. Se clasificó para los trabajadores según el riesgo a la exposición directa a los enfermos: Alto (los que trabajaban en urgencias, UCI o plantas con ingresos de COVID); Medio (contacto con pacientes, pero en principio no infectados: pediatría, oncología, hematología) y; Bajo (trabajadores sin contacto con los pacientes: laboratorios, cocina, administración). No hubo diferencias en los resultados de las comparaciones por estos grupos. Estos resultados apoyan el hecho que también entre los trabajadores de la salud, la transmisión intrafamiliar y comunitaria, además de la intrahospitalaria, juega un papel importante (67).

### 3.4 INACTIVACIÓN DE SARS-COV-2

Los coronavirus humanos (no SARS-CoV-2) son inactivados fácilmente utilizando etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio 0,1-0,5% y glutaraldehído al 2%, con una reducción de 2-4 log<sub>10</sub> al minuto de exposición (68). Experimentalmente, la carga de SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 log<sub>10</sub> aplicando lejía con concentración 1:49 y 1:99, etanol al 70%, yodopovidona al 7.5%, clorhexidina al 0.05% y solución de jabón líquido de 1:49 (54). *In vitro*, el virus es termolábil. Al mantenerlo en medio líquido es muy estable a temperaturas de 4°C y luego de dos semanas de incubación sus títulos solo bajan diez veces. A temperaturas de 70°C durante un minuto se reducen

sus títulos en 1000 veces (54). En cuanto al pH, si este se mantiene entre 3 a 10, el SARS-CoV-2 tiene garantizada su estabilidad biológica (experimentalmente hablando) (54).

### **3.5 PERIODO DE INCUBACIÓN y TRANSMISIÓN A PARTIR DE CASOS ASINTOMÁTICOS.**

El promedio para el periodo de incubación del virus es de 5-6 días, con un rango de uno a veinticuatro días. La gran mayoría de casos (97.5%) se vuelven sintomáticos a los 11.5 días desde la exposición (31,69). El intervalo serial, que es el tiempo que toma el inicio de síntomas en un nuevo paciente infectado por uno previo, medido en diferentes estudios epidemiológicos ha mostrado ser menor que el periodo de incubación. Con estas observaciones y los nuevos casos detectados con la búsqueda exhaustiva de contactos (61,63,68,70), se conoce que la transmisión de la infección comienza a solo dos días antes del inicio de los síntomas (71). Hasta el momento, se desconoce si la transmisión de la infección es más efectiva a partir de personas sintomáticas o asintomáticas, sobre todo, si se tiene en cuenta que la carga viral detectada en los casos sintomáticos es similar a los asintomáticos, datos que se han replicado en modelos animales (72). Usando modelos matemáticos basados en los brotes epidémicos en Singapur y la provincia china de Tianjin, se han calculado proporciones de transmisibilidad a partir de casos asintomáticos entre un 45% y 62% (IC95% 50-75) (73).

### **3.6 DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Desde que inician los síntomas hasta la recuperación transcurren unas dos semanas, si la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando se produce el empeoramiento. Una semana suele correr entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas más graves como la hipoxemia, y de 2-8 semanas hasta ocurrir la muerte (64).

### **3.7 NÚMERO BÁSICO (R0) Y EFECTIVO (RE) DE REPRODUCCIÓN**

El número básico de reproducción (R0), es el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso. Los primeros estudios que se basaron modelos matemáticos estimaron su valor para la provincia de Wuhan entre 2-3 en los primeros meses de la epidemia (11). Dos revisiones sistemáticas que agrupan un total de 32 estudios con diversas metodologías estiman unos valores de R0 entre 1,5 y 6,5 durante la epidemia en Wuhan. Para Italia el R0 estimado tuvo los mismos valores (74,75), los cuales disminuyeron gracias a las medidas de salud pública y de distanciamiento social tomadas en ambos países (74,76,77).

El número reproductivo efectivo (Re) está basado en la estimación de cuantas personas en promedio se contagian a diario a partir de los casos existentes observados durante una epidemia. A diferencia de R0 (cuyos valores son teóricos) el Re otorga una dimensión de la dinámica actual de la pandemia (tiempo real). Gracias a estos estimados, es posible adoptar medidas progresivamente más intensas, desde la supresión de reuniones y eventos multitudinarios hasta el confinamiento de la población, por lo cual deben calcularse día a día (76,77).

### 3.8 GENERACIÓN DE INMUNIDAD

Distintas técnicas serológicas que utilizan como antígenos virales la nucleoproteína, la proteína S, o el dominio de unión al receptor de la proteína, han demostrado ser útiles en diferentes reportes de casos, detectando anticuerpos totales, IgM e IgG, con una sensibilidad que aumenta durante el curso de la infección, siendo mayor al 90% en la segunda semana tras el inicio de los síntomas. También se ha observado la positividad de la PCR en el 100% durante la primera semana de síntomas y luego se va haciendo negativa, así que el porcentaje de positivos era del 90% entre los días 8-14 y del 70% entre los días 15 y 29 tras inicio de síntomas (69,78).

En modelos animales experimentales se ha documentado la existencia de anticuerpos neutralizantes (11,69,79), así como en pacientes hospitalizados, estos pacientes (175 en total) infectados con COVID-19 no tuvieron complicaciones ni ingresaron a UCI. En estos casos se determinaron los títulos de anticuerpos neutralizantes midiendo la capacidad de reducir la infectividad de viriones que expresaban la proteína del S del SARS-COV-2. Los títulos de anticuerpos de estos pacientes fueron variables, desde 1:40 (límite de detección de la prueba) hasta 1/21.567, aunque más del 70% de los pacientes tenían un título mayor a 1/500. Solo en 10 pacientes no se detectaron anticuerpos neutralizantes (80). Ante estos resultados es lógico dudar que pueda haber pacientes curados sin haber generado anticuerpos neutralizantes. Una posibilidad es que puedan títulos bajos de anticuerpos (inferiores al límite de detección) y otra, es que el sistema de pseudoviriones utilizado en el ensayo puede no detectar anticuerpos neutralizantes.

### 3.9 GRAVEDAD Y LETALIDAD

Los datos sobre la gravedad de los casos confirmados cambian con el tiempo, lo que a menudo ocurre durante los brotes de enfermedades emergentes. Los casos más graves se encuentran inicialmente y los casos más leves se identifican a medida que la enfermedad progresa. En la serie de los primeros 99 pacientes ingresados a hospitalización en Wuhan, el 31% requirieron cuidados intensivos, y de un total de 1,099 pacientes ingresados en 532 hospitales del resto de China, el 15.7% fueron considerados como neumonía grave, pero solo el 5% se trasladaron UCI, 2.3% del total requirieron de ventilación mecánica (81,62).

La evidencia es limitada en la actualidad, y debido a la actualización continua de los datos, estos deben interpretarse con cautela. En los brotes de otros países se han visto diferencias en las cifras notificadas comparadas con las obtenidas de China, en algunos países como Irán al comienzo del brote son mayores y en otros como Corea del Sur o Singapur los números son menores, pudiendo corresponder esto a la capacidad de detección de cada sistema de salud. A esto se suma que las defunciones se producen tras varios días desde la detección y posterior notificación y los casos nuevos son actualizados a diario. Dada la variabilidad que existe con los tiempos de muerte y recuperación, los diversos grados de notificación según la región y los contextos de cada país, se hace difícil estimar de forma confiable de la tasa de letalidad (82).

Para abril de 2020, la tasa de letalidad en Europa y Reino Unido era de 1,5% entre los casos totales y del 11% entre los casos hospitalizados (83), teniendo en cuenta que estos cálculos están sujetos a los diferentes sesgos de notificación dadas las diferentes políticas en cuanto a la utilización de pruebas diagnósticas en los países. En España, la letalidad calculada para los 113.407 casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia (a marzo de 2020) fue de 7,6% (66).

Mediante modelos matemáticos estadísticos, se ha estimado que la letalidad para los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%) (84), y en la población general entre 0,3 y 1% (85).

### 3.10 FISIOPATOLOGÍA

#### **Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

El SARS-CoV-2 penetra en la célula acoplándose (a manera de receptor) a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, pulmones y corazón (86). La función de la ECA2 es la conversión de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Además, reducen la tensión arterial, contrarrestando la acción de la Angiotensina II. La ECA2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha documentado que la ausencia de ECA2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ECA2 protege frente al mismo (87).

A la inversa, la ECA, que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios que promueven la vasoconstricción, tienen efectos proinflamatorios y retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial.

Se ha observado en los casos graves de COVID-19 niveles de Angiotensina II muy elevados. Y estos niveles se relacionan directamente con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Esta inhibición de la ECA2 genera un desequilibrio del SRAA (88). Efecto que ya había sido observado en el brote producido por SARS en 2003 (89,90).

#### **Interacción con el sistema inmunitario**

La infección por el nuevo SARS-CoV-2 activa la respuesta inmune innata, generando una reacción excesiva que podría estar relacionada con mayor compromiso pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas indican que cuando la respuesta inmune no controla eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, la propagación de este es más eficaz, generando más daño en el tejido pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos con la consecuente liberación masiva de citoquinas proinflamatorias, fenómeno que ha sido denominado “tormenta de citoquinas” (91).

Un grupo investigador de China describió el circuito de activación de esta vía inmunitaria partiendo de la activación de linfocitos T ayudadores (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes (con mayor expresión de marcadores inflamatorios, comparados con

controles sanos). En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados a UCI comparados con los no ingresados en UCI, y con controles sanos, observaron que una mayor proporción células T CD4+ productoras de IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) se correlacionaba directamente con la gravedad de los casos de COVID-19 (92). Otros estudios han observado niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave (11,93). Irónicamente, dicha hiperactivación es subóptima para el control de la infección y conduce a una depleción linfocitaria asociada a un mayor daño tisular, que se observa clínicamente en pacientes graves que muestran linfopenia e hiperferritinemia (94). Esta respuesta ha sido denominada síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o tormenta de citoquinas, y estaría asociada directamente al SDRA que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19 (95,96).

El SLC se produce al activarse grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) con la posterior liberación de enormes cantidades de citoquinas proinflamatorias (97); fue descrito inicialmente como un efecto adverso del tratamiento con anticuerpos monoclonales, y es frecuente también en las terapias con células CART (células T con receptor de antígeno quimérico) (98). Las principales citoquinas implicadas en la fisiopatología del SLC incluyen las interleuquinas (IL) 6 y 10, los interferones (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y al factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el SLC. El SLC se presenta en otras infecciones virales como SARS, MERS o Ébola, aunque las alteraciones se evidencian por vías diferentes. En los pacientes con COVID-19 su patogénesis aún es fuente de estudio, sin embargo, se ha visto una mayor concentración plasmática de varias citoquinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF $\alpha$ , etc.), fundamentalmente en los pacientes con cuadros más graves (99).

### **Interacción con la coagulación y el sistema microvascular**

La respuesta excesiva del sistema inmune innato que causa SLC genera daño en el sistema microvascular y activación del sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis endógena. El síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) conlleva a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico (100).

Se han detectado bajos títulos de antitrombina en pacientes con enfermedad grave por COVID-19, y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en la población general. Además, el agravamiento de la enfermedad está vinculado al aumento gradual en los niveles de dímero D. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren empeora el pronóstico (101).

Aunque no se ha dilucidado completamente el mecanismo, hay varias causas que pueden contribuir a este fenómeno. La IL-6 desempeña un papel importante en la red de mediadores inflamatorios y puede causar trastornos de la coagulación a través de diversas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de

trombopoyetina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombina generada a su vez puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas. Las tormentas de citoquina y los trastornos de la coagulación de este modo se retroalimentan (99). El objetivo del tratamiento con un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de la IL-6 como el tocilizumab es inhibir la IL-6 para revertir el efecto del SLC y los trastornos de la coagulación asociados (102).

Además, también se ha encontrado alteración plaquetaria por varias vías: 1, Daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea; 2, Daño directo mediante la activación del complemento (99). 3, La inflamación en el tejido pulmonar junto con la hipoxia de los casos con neumonía, induce la agregación plaquetaria y la trombosis intravascular, con aumento de consumo de las plaquetas. En últimas, estos factores colaboran en la génesis de los estados de hipercoagulabilidad en los casos de COVID-19 (104).

### **Estacionalidad**

Hasta ahora, no es posible prever si el SARS-CoV-2 tendrá un comportamiento estacional de la misma forma que ocurre con otros virus respiratorios como la gripe o los coronavirus causantes de resfriados comunes. Estimando el número básico de reproducción diario en más de 100 ciudades chinas con más de 40 casos comprobados, se encontró una relación lineal inversa con la temperatura y la humedad. Por cada aumento en un grado Celsius y 1% de humedad, el  $R_0$  se redujo 0,0383 y 0,0224, respectivamente (104). Investigadores de Estados Unidos e Irán observaron una diseminación geográfica global desde China a otras regiones con una distribución que predominaba entre los meridianos 30-50 N'', con patrones climáticos similares (5-11° C y 47-79% humedad). En regiones más próximas a China, con mayor circulación de personas, como India, la expansión no ha ocurrido del mismo modo, esto apunta a la hipótesis del patrón estacional (105). Otro grupo de investigadores observó que la transmisión del SARS-CoV-2 tiene una correlación inversa con la temperatura (106). Se debe tener en cuenta que existen otros factores que influyen en la transmisión en el curso de esta epidemia, como la susceptibilidad a la infección de los diferentes grupos poblacionales y la laxitud de las medidas de distanciamiento social con el arribo del verano. Por ello, es probable que durante los meses de verano continúe la transmisión de la enfermedad (107).

### **3.11 COMPROMISO POR POBLACIONES**

#### **COVID-19 en distintos grupos de personas**

Con base en todo lo anterior, se pueden definir grupos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID:

- Mayores de 60 años
- Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial
- Diabetes
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Cáncer
- Inmunosupresión

- Embarazo

Adicionalmente se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, con especial atención a las personas mayores que viven en residencias, fumadores y obesos. Los menores de 18 años han demostrado tener una mejor evolución clínica.

### **Distribución por edad y sexo**

Datos otorgados por la OMS en China, luego de 55.924 casos a febrero de 2020, la mediana de edad fue de 51 años (con rangos desde los 2 días a los 100 años) siendo la mayoría de los casos (77,8%) entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones (64).

En el informe del Centro Nacional de Epidemiología de España, para el 24 de marzo de 2020, luego de 18.609 casos analizados se observó un perfil de edad y sexo parecido al observado en China: mediana de edad 58 años (rango intercuartílico 43-74), 51% varones (108).

### **Mayores de 60 años**

La razón por la que la edad avanzada constituye un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave es desconocida. Los factores propuestos que conllevan a desenlaces adversos son la mayor prevalencia de comorbilidades, una mayor concentración de receptores ECA2, los fenómenos de inmunosenescencia y la vida en residencias cerradas.

### **Enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial**

Los niveles de ECA2 pueden estar aumentados en personas con enfermedad cardiovascular. Se ha encontrado que los tratamientos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y antagonistas de la Angiotensina II (ARA II) usados como tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca, aumentan la expresión y actividad de la ECA2 (109). Estos datos apoyan la hipótesis de una mayor susceptibilidad de esta población a infectarse por SARS-CoV-2, sumados al hecho que la disminución de los receptores ECA2 y los altos niveles de Angiotensina II circulante se relacionan con SDRA (110) Este efecto ya ha sido observado en otras infecciones por otros virus que se valen del mismo receptor, el SARS-CoV en 2003 y la encefalitis por virus de la fiebre del Nilo occidental (90,110).

El SARS-CoV-2 al igual que MERS-CoV, es capaz de causar daño cardiaco agudo e insuficiencia cardiaca. Esta incidencia de síntomas cardiovasculares al parecer guarda relación con una exagerada respuesta inflamatoria sistémica, la desregulación de ECA2, además de la lesión pulmonar e hipoxia. Todo esto resultando en lesión aguda de las células miocárdicas (111).

Un estudio con seguimiento a 12 años de 25 pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV, la mayoría (68%) desarrollaron alteraciones en el perfil lipídico, 44% enfermedades cardiovasculares y 60% mal control glucémico(112). Aún no se ha logrado dilucidar el mecanismo de estas alteraciones y dada la semejanza en la

estructura con el SARS-CoV-2 se plantea que estas alteraciones a largo plazo también podrían producirse bajo el contexto de la pandemia actual.

### **Diabetes**

La diabetes mellitus se ha encontrado como una de las comorbilidades más frecuentes en enfermos y fallecidos por COVID-19 grave (113).

No hay claridad sobre las razones por las que la diabetes sea un factor de riesgo importante para el contagio y gravedad por COVID-19, sin embargo, se sugiere que la sobreexpresión de ECA2 en pacientes diabéticos puede estar implicada en el proceso (114). Dicha sobreexpresión de la ECA2 en diabéticos podría ser un mecanismo compensatorio para detener el deterioro en la microvasculatura renal que conlleva a la nefropatía diabética, así como en la mitigación del daño cardiovascular a largo plazo a través de la activación del SRAA (115). De hecho, en modelos de ratones tratados con antidiabéticos orales del tipo tiazolidinedionas (pioglitazona y rosiglitazona) se ha encontrado una mayor expresión de la ECA2 (116,117).

### **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

De la misma forma a lo encontrado durante el brote de SARS-CoV-1, la representación de personas con neumopatías crónicas (EPOC y asma) con COVID-19 en relación con la población general es llamativamente baja (118). Sin embargo, en las series de casos reportadas, la EPOC asocia un peor curso clínico y mayor mortalidad.

### **Cáncer**

En datos de China se encontró que la infección por COVID-19 era más frecuente en sujetos con cáncer (1% de los enfermos frente al 0,29% de los no infectados) (119). Sin embargo, este comportamiento no se observó en otros países, por ejemplo, España, aunque sí se observa una mayor proporción de personas con cáncer en los casos fallecidos.

También se observaron desenlaces respiratorios graves e ingreso a UCI que las personas con cáncer en comparación con los que no padecen cáncer (39% vs 8%, respectivamente;  $p=0.0003$ ). El riesgo aumenta en estos casos si un mes antes de la infección la persona fue llevada a cirugía o recibió quimioterapia (OR 5,34, IC 95% 1,80–16,18). Finalmente, en pacientes con cáncer el deterioro en general fue más acelerado que los que no lo padecen (promedio de días para desarrollar enfermedad grave: 13 días) (119).

### **Inmunosupresión**

La inmunosupresión, tanto por factores intrínsecos como extrínsecos, tiene efectos en la respuesta ante virus respiratorios como el resfriado común o el virus sincitial respiratorio (VRS), incrementando el riesgo de infección grave (120).

Los pacientes enfermos por COVID-19 tratados con quimioterapia, tuvieron peor pronóstico (119). Además, en pacientes con tratamientos crónicos (corticoides) se ha observado que la infección se puede manifestar con una sintomatología atípica (121). Los receptores de trasplante en China e Italia que resultaron infectados por

COVID-19, evolucionaron de forma distinta, tal vez al estar más relacionada con otras comorbilidades ya identificadas como factores de riesgo (122,123). El reporte de una serie de 6 pacientes con trasplante renal en China, presentaron una infección leve y evolucionaron de forma favorable incluso manteniendo la inmunosupresión (122). Otra serie de pacientes pediátricos con trasplante hepático en Italia, ninguno desarrolló enfermedad por COVID-19, aunque en tres de ellos las pruebas séricas fueron positivas (124). Hay autores que consideran la posibilidad que la inmunosupresión hasta cierto punto juegue un rol “protector” ante una hiperrespuesta inmune, la cual en últimas parece ser clave en la evolución clínica de la infección por SARS-CoV-2. La ciclosporina y el tacrolimus, los fármacos más utilizados como inmunosupresores en estos pacientes, reducen la producción de IL-2 e IL-17, lo que conlleva a causar cierto efecto antiinflamatorio que impacta en la expresión clínica de la enfermedad (125).

### **Embarazadas y neonatos**

Los cambios fisiológicos que enfrentan las mujeres durante el embarazo las vuelven susceptibles a infecciones virales y bacterianas. Las Infecciones por virus respiratorios como el virus del resfriado u otros coronavirus como el SARS o el MERS, se han asociado a complicaciones en el embarazo (126). Al ser el embarazo un estado con tendencia a la hipercoagulabilidad, la infección por COVID-19 se asociaría con un mayor riesgo teórico para tromboembolismo venoso en el embarazo, y aunque además podría incrementarse por la situación de inmovilidad por el confinamiento (127). Por estas razones, las gestantes se han incluido entre los grupos vulnerables frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y son uno de los grupos prioritarios de estudio.

Existe evidencia que sugiere que la mayoría de las gestantes podrían cursar con una enfermedad de forma leve o asintomática (128). Un estudio realizado en dos hospitales de Nueva York que incluyó 43 mujeres con infección confirmada por SARS-CoV-2 mostró que la proporción de embarazadas con enfermedad grave eran similares a los de la población general adulta: 86% leves, 9% graves y 5% críticos (129). Otro estudio de EE. UU. con 215 embarazadas que acudieron a un hospital de Nueva York en labor de parto entre los meses de marzo y abril, encontraron que la mayoría eran asintomáticas. El 15% de esas gestantes fueron positivas para SARS-COV-2, de ellas 87,9% eran asintomáticas (130). Estos datos sugieren que la población gestante cursa con una enfermedad que sigue la forma en que la padece la población general, la cual podría servir como muestra centinela para conocer la verdadera prevalencia utilizándose como blanco de tamizaje.

### **Residencias de mayores**

Los hogares geriátricos representan un entorno de gran vulnerabilidad por ser un lugar cerrado en el cual es difícil evitar el contacto entre las personas, y más aún, por la población de edades avanzadas y múltiples comorbilidades que se concentra en ellas. Un brote afectó a varias residencias geriátricas en los EE. UU., en la primera residencia afectada (en la cual no se tomaron medidas de prevención y aislamiento) de los 130 residentes, el 84,6% y 29,4% entre los trabajadores resultaron infectados; el 54%, 6% y 50% de los residentes, trabajadores y visitantes

afectados requirieron hospitalización y fallecieron 33, 7% de los residentes y 6,2% de los visitantes (131).

### **Tabaquismo**

Los fumadores presentan una mayor expresión de ECA2, por lo que se ha planteado que fumar podría estar en relación con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Una revisión sistemática realizada con 5 series de casos en China evaluó la relación entre el consumo de tabaco y COVID-19. En tres series con 372 casos en las que se analiza el consumo de tabaco al momento del diagnóstico y la gravedad de la enfermedad (UCI o muerte), no hubo diferencias significativas (132).

### **Obesidad**

Actualmente, se considera que la obesidad es uno de los factores que influyen en las cifras de mortalidad observadas en China (133). Hay que tener en cuenta la asociación de la obesidad con otras comorbilidades de tipo cardiovascular, pero definitivamente existe evidencia de una mayor predisposición a fenómenos tromboembólicos que en la población general, factores que ya se han mencionado que conllevan a una peor evolución de COVID-19 (134). Al parecer el fundamento fisiopatológico radica en la expresión de ECA2 en adipocitos, lo cual explica que las personas obesas cursen con un mayor riesgo de contraer la infección (135).

Un análisis retrospectivo de 112 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Wuhan, reporta un índice de masa corporal (IMC) en pacientes críticos mayor al del grupo general (25,5 vs 22,0). La obesidad (IMC>25) la padecían 84,8% de los pacientes que murieron frente al 18,9% en los enfermos recuperados. En estos pacientes los fenómenos tromboembólicos, entre los que se cuentan el ACV, fueron una causa importante de agravamiento (136).

## **3.12 COMPROMISO NEUROLÓGICO**

Los virus respiratorios pueden ingresar al sistema nervioso central (SNC) y lesionar neuronas y células gliales, causando enfermedades neurológicas diversas. Las hipótesis acerca de las propiedades de neuroinvasión y neurotropismo del SARS-CoV-2 están basadas en la evidencia de la observación clínica durante la pandemia dadas por (137):

Se conoce que otros “virus respiratorios” afectan el SNC, es decir, hay plausibilidad biológica.

Otras especies sufren compromiso neurológico por otros coronavirus.

En modelos animales de experimentación se ha comprobado compromiso neurológico por COVID-19.

Otros coronavirus han demostrado ser causantes de complicaciones neurológicas. Se han descrito múltiples complicaciones neurológicas en enfermos por COVID-19.

### **Infecciones del sistema nervioso central por otros virus respiratorios**

Las infecciones virales del sistema respiratorio constituyen un problema de salud pública. Los virus respiratorios que afectan al ser humano con mayor frecuencia son el de la gripe, el virus sincitial respiratorio, el metaneumovirus humano y el

coronavirus. Estos se asocian con diversas manifestaciones neurológicas en pacientes que sufrieron una enfermedad respiratoria grave (138). El virus sincitial respiratorio se ha aislado en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que han presentado complicaciones como encefalitis, crisis epilépticas, cerebelitis y ataxia. Los virus de la familia Paramyxoviridae, son agentes causantes de neumonía grave y pueden causar encefalitis. El virus de la gripe puede afectar al SNC y se ha descrito una amplia variedad de complicaciones neurológicas, que incluyen meningitis, encefalitis, encefalopatía necrotizante, mielitis y síndrome de Guillain-Barré (SGB), entre otras (138).

### **Coronavirus patógenos que afectan a otras especies**

Ganado y aves son afectados por coronavirus (coronavirus respiratorio porcino, virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina, coronavirus bovino y virus de la bronquitis infecciosa aviar), perros (coronavirus respiratorio canino) y gatos (coronavirus felino). En gatos infectados con coronavirus felino y complicaciones neurológicas (meningitis y mielitis) se ha logrado aislar el virus en tejido cerebral (139,140). El virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina comparte un 91% del genoma con el coronavirus humano OC43 y puede penetrar al cerebro porcino. Tras inocular el virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina en la mucosa nasal y oral, se origina una infección de las células epiteliales del tracto respiratorio e intestinal, posteriormente alcanza el SNC mediante propagación axonal retrógrada por los nervios periféricos (140,141). El virus de la hepatitis del ratón es una subespecie del coronavirus murino, cuyas cepas JHM y A59 tienen un claro neurotropismo, e induce una enfermedad desmielinizante que se asemeja a la esclerosis múltiple (140).

### **Modelos animales e in vitro de infección del sistema nervioso central por coronavirus humanos**

Arbour y cols. demostraron que los coronavirus humanos OC43 y 229E son capaces de inducir infección tanto aguda como persistente en linajes de células neuronales, oligodendrocitos y neuroglia (142). El coronavirus humano OC43 ha demostrado ser neuroinvasivo y causar parálisis flácida y enfermedad desmielinizante en modelos animales (143). En ratones, el coronavirus OC43 se extiende desde el bulbo olfatorio hasta el tallo encefálico y la médula espinal. El ARN del CoV-OC43 se ha aislado hasta un año después en el SNC de ratones con encefalitis experimentalmente inducida. En el modelo experimental murino, el coronavirus OC43 tiene un alto tropismo por las neuronas y se vale del transporte axonal como medio de propagación neurona a neurona (137).

La difusión pasiva de partículas virales y el transporte axonal son estrategias de propagación interneuronal observadas en cultivos celulares (144). La infección por el SARS-CoV causa la muerte neuronal en ratones transgénicos portadores del receptor humano para la ECA2 (145). En este modelo, el SARS-CoV2 penetró al SNC por el bulbo olfatorio y la infección se extendió por vía trans-neuronal a otras regiones del cerebro.

### **Complicaciones neurológicas por la infección de otros coronavirus humanos**

De los distintos coronavirus capaces de infectar al humano, por lo menos tres (229E, OC43 y SARS-CoV2) son neuroinvasivos, esto se ha demostrado por medio de detección ARN viral en el cerebro humano (140). Un reporte de caso de un menor de 12 meses con encefalitis mortal por coronavirus OC43 (146). El estudio de inmunohistoquímica de tejido cerebral evidenció reacción predominante de la microglía, infiltrados de linfocitos T y detección de la nucleocápside del coronavirus OC43 en las neuronas.

En un adolescente de 15 años con una encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) estuvo asociada por infección respiratoria por coronavirus OC43 (147). Mediante PCR, el ARN viral fue detectado en el LCR del paciente.

Pacientes afectados por SARS, SARS-CoV2 pueden padecer encefalitis, ataque cerebrovascular (ACV) y polineuropatía (148). Las crisis epilépticas suelen ser el síntoma inicial del compromiso por encefalitis del SARS-CoV2 en pacientes con SARS (149). El reporte post mortem de ocho pacientes con COVID-19 confirmó la infección de neuronas corticales y del hipotálamo (150). Las secuencias genómicas del SARS-CoV2 se detectaron en todos los casos mediante PCR.

El coronavirus asociado al síndrome respiratorio del Medio Oriente MERS-CoV (por sus siglas en inglés) puede causar encefalomiелitis y vasculitis. Arabi y cols. publicaron una serie de tres pacientes que padecieron alteración de la conciencia, ataxia y déficit motor multifocal. La resonancia cerebral mostró lesiones hiperintensas bilaterales en secuencias en T2 en la sustancia blanca, en áreas subcorticales de predominio frontal, parietal y temporal, en los ganglios basales y el cuerpo calloso. En dos pacientes, el LCR evidenció elevación de proteínas. Los tres pacientes tenían en común la afectación multiorgánica grave (pulmones, riñones y sistema cardiovascular), además de linfopenia con disminución de linfocitos B y T (151).

### **Complicaciones neurológicas asociadas a COVID-19**

La incidencia de complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2 es desconocida. En los pacientes que padecen enfermedad por COVID-19 grave, la probabilidad de cursar con síntomas neurológicos es mayor. Estudios post mortem han demostrado la existencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes que han muerto por COVID-19 (152).

La mayoría de los síntomas que más se describen son de carácter inespecífico: cefalea, mialgias, mareo y fatiga. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con COVID-19 en un hospital de Wuhan, el 36,4% de los enfermos reportaron manifestaciones neurológicas; 24,8% atribuidas al SNC, al periférico en 10,7% y musculoesquelético en 10,7% (153). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes graves de COVID-19 (45,5% frente a 30%).

La anosmia y los trastornos del gusto ha demostrado una alta prevalencia en infectados con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas respiratorios, pudiendo incluso, aparecer súbitamente (154). La prevalencia de disfunción olfatoria y gustatoria se analizó en un registro de 417 pacientes con COVID-19 en 12

hospitales europeos. Los pacientes respondieron cuestionarios de alteración del gusto y olfato. El 85,6% de los enfermos reportaron alteraciones olfatorias y un 88% alteraciones del gusto. El 12% reporta que su enfermedad debutó con anosmia. El 18% de los pacientes no presentaba rinorrea ni obstrucción nasal, pero en este subgrupo el 80% tenía anosmia o hiposmia (155).

La encefalopatía es definida como un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta por una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. En infectados por COVID-19, el riesgo de padecer alteración del estado mental es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades previas (153, 156). Uno de los factores de riesgo para desarrollar encefalopatía es la hipoxemia, lo cual es generado por el compromiso respiratorio en los infectados (64). La invasión directa del SNC, por vía hematogena o linfática, y la diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas se han comprobado de forma experimental (157) y ocurren en cualquier fase de la enfermedad. La ruta exacta por la que el SARS-CoV-2 penetra el SNC aún es desconocida (158), sin embargo, los distintos coronavirus causan alteración del epitelio nasal y podrían atravesar la barrera epitelial, alcanzando el torrente sanguíneo o el sistema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo el SNC. La ruta transináptica retrógrada desde terminaciones nerviosas periféricas es biológicamente plausible y se ha comprobado para otras infecciones virales, como la rabia (159). Si bien el bulbo olfatorio es eficiente en restringir la invasión de virus respiratorios, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides. Esta transmisión transináptica está bien documentada para el coronavirus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina y el virus de la bronquitis aviar (158).

Li y cols. sugieren una vía retrógrada para el SARS-CoV-2 a través de los mecanorreceptores y quimiorreceptores localizados en el pulmón y tracto respiratorio, ya que el núcleo del tracto solitario recibe información sensorial desde esa localización. Según esta hipótesis, la disfunción de los centros de control cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo agravaría el SARS y podría causar el fallecimiento (158). Turtle no apoya esta hipótesis y argumenta que los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan hipoxia y fallo respiratorio de tipo 1 con niveles bajos de CO<sub>2</sub> y aumento de la frecuencia respiratoria. Estos pacientes pueden respirar espontáneamente, pero con gran dificultad. En cambio, un fallo respiratorio de origen neurológico se manifestaría con una reducción de la frecuencia respiratoria, niveles bajos de oxígeno y altos de CO<sub>2</sub> (fallo respiratorio de tipo 2) y presencia de otros síntomas neurológicos (160). En algún punto de la evolución de la actual pandemia, se esclarecerán mejor estas hipótesis al tener en cuenta la relación virológica con estudios de histopatología e inmunohistoquímica tanto de tejido pulmonar como de tallo cerebral de un mismo paciente.

El receptor de la ECA2 es la diana para la entrada a la célula del SARS-CoV-2 y su rápida replicación (161). La depleción de este receptor conlleva a que los efectos

dañinos de la angiotensina II se refuercen y como consecuencia se produce el deterioro agudo de la función pulmonar. Esta regulación a la baja del receptor es la principal hipótesis sobre la cual se sustenta el hecho del mayor riesgo de la población hipertensa y diabética con COVID-19 debido al aumento de la angiotensina II. Una hipótesis pendiente por confirmar, postula que el empleo de los inhibidores de la ECA, habitualmente usados en dichos pacientes, conduciría a un aumento de la expresión de ECA2, lo que haría a las células más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2. Un estudio sobre el impacto de los factores de riesgo en la mortalidad por COVID-19, demostró que el 40% de los fallecidos padecía alguna comorbilidad y dentro de éstas, la hipertensión arterial era la más prevalente (30%) (95). Se postula que el tropismo del SARS-CoV-2 podría guardar relación con el grado de expresión del receptor de la ECA2 en el SNC. El receptor de la ECA2 se expresa en las células endoteliales que hacen parte también de la barrera hematoencefálica, por lo que es necesario investigar más a fondo su papel en la etiopatogenia del ACV asociado a COVID-19. El virus podría interactuar en la microcirculación cerebral mediante la proteína de espícula S con los receptores de la ECA2 expresados en el endotelio capilar, infectar a las células del endotelio y replicarse en su interior, y, una vez causado daño endotelial, propagarse a las neuronas (157).

Un interrogante importante radica en la capacidad de los coronavirus en residir en la neuroglia y convertirse en cofactores relacionados con recaídas clínicas o en el desarrollo de manifestaciones neurológicas a largo plazo en sujetos predispuestos. Diversos coronavirus se han logrado detectar en personas que padecen patologías neurológicas como enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la esclerosis múltiple (EM) (162-165). Los coronavirus 229E, 293 y OC43 se han aislado del LCR y tejido cerebral de pacientes con EM más frecuentemente que los grupos control (163,165). Con base en estos hallazgos, se ha propuesto que una infección persistente por COVID-19 podría ser un factor etiopatogénico clave en ciertas condiciones neurológicas.

La exposición a coronavirus humanos podría resultar en un factor de riesgo para patologías psiquiátricas. En un estudio de casos y controles se demostró una mayor reactividad inmunológica para los coronavirus HKU1 y NL63 en pacientes con nuevos síntomas psicóticos que en el grupo control (166). Dada la prevalencia de exposición a virus respiratorios a lo largo de la vida en la población general, hasta ahora se desconoce si dicha exposición de verdad resulta en un papel clave para la fisiopatología del compromiso mental.

## 4. DISEÑO METODOLÓGICO

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión sistemática cuantitativa, a partir de los datos aportados por los estudios que hasta la fecha se han realizado en pacientes con COVID 19 encontrados en cinco bases de datos.

### 4.2 DELIMITACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL

El tiempo durante el cual se realizó la revisión de la información en las bases de datos corresponde a la comprendida entre el brote de la emergencia y posterior pandemia por COVID-19, dicha fecha comprendida desde el 01 de diciembre del 2019 hasta el 31 de mayo del 2020.

### 4.3 POBLACIÓN

La población estuvo representada por un total de 82 pacientes que fueron incluidos a partir de los 58 estudios que formaron parte de esta revisión.

Como criterios de inclusión se tuvieron en cuenta aquellos artículos cuyos sujetos de investigación presentaban signos o síntomas neurológicos atribuidos a COVID-19.

### 4.4 FUENTES

Luego de consultar en cinco bases de datos (EMBASE, MEDLINE, PUBMED, OVID, SCOPUS). se incluyeron series de casos y reportes de casos de COVID-19 con signos o síntomas neurológicos evidentes en los 58 estudios consultados. Después de la exclusión de duplicados, todos los artículos fueron evaluados a través del título y la selección de resúmenes por los dos investigadores de forma independiente. Los mismos investigadores realizaron una lectura precisa de todos los artículos de texto completo, evaluando para su elegibilidad que cumplieran con todos los criterios de inclusión necesarios para la extracción de datos suficientes y se realizó una colección de datos para minimizar el riesgo de sesgo.

Se incluyeron artículos si cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- I. Pacientes descritos con signos o síntomas neurológicos atribuidos a COVID-19 (ej., déficit neurológico focal o deterioro de la conciencia).
- II. Escrito en idioma inglés
- III. Publicado en revistas revisadas por pares expertos.

Los criterios de exclusión fueron:

- I. Estudios realizados en animales o modelos in vitro o estudios de ciencias básicas.
- II. Actas de conferencia, análisis agrupado, estudios de casos y controles, reseñas y libros.
- III. Datos incompletos (clínicos, demográficos, desenlace).

Para cada estudio, se extrajo información clínica, datos demográficos del paciente, prueba de SARS-CoV-2 en hisopado nasal y/o LCR positivas, síntomas y signos

neurrológicos y su inicio en relación con síntomas respiratorios o gastrointestinales (GI) o anosmia o disgeusia, cualquier investigación neurológica y LCR o cualquier otras pruebas de laboratorio relevantes (como creatinfosfokinasa, anticuerpos antigangliósidos, electrodiagnóstico), diagnóstico neurológico final, aparición de insuficiencia respiratoria (definido como necesidad de intubación, presión arterial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) anormal en los gases sanguíneos, o puntaje de la escala de coma de Glasgow menor o igual a 8).

Se estudiaron los siguientes desenlaces: vivo con y sin secuela, en curso si al momento de la publicación se encontraron los siguientes términos descriptivos: "Comenzó a mejorar", "recuperándose" o "quedó en piso". Y, por último, muerte, si el deceso ocurre durante la hospitalización por la infección COVID-19.

### **Tamización**

Se realizó una tamización independiente de todos los títulos y resúmenes, que fueron identificados con la estrategia de búsqueda.

Se utilizó un formato de tamización de estudios con 6 preguntas (diseño, población, comorbilidades y desenlaces) para valorar los títulos que eran elegibles para lectura en texto completo, lo cual también se realizó de manera independiente (Anexo 1). El formato incluía una guía para definir entre Sí y No, respecto a la inclusión de trabajos en la revisión. Solamente si se obtenía un Sí, el estudio pasaba ese filtro; si obtenía un No, era descartado.

En caso de desacuerdo, se procedía a revisión de la pregunta en formato PICO y a la guía que se estableció para la tamización y, ya que estos fueron predefinidos antes de realizar la búsqueda, funcionaban como herramientas para llegar a un consenso.

### **Extracción**

Se elaboró un formato de extracción de datos para los desenlaces de los subgrupos propuestos (Anexo 2). Los revisores extrajeron los datos en paralelo y de forma independiente:

- 1) Información general del estudio (autores, año y revista de publicación),
- 2) Datos relacionados con la población (sexo, edad, nacionalidad y comorbilidades),
- 3) Información relacionada con el compromiso neurológico, y
- 4) Datos relacionados con los desenlaces (muerte, secuela y recuperación completa).

Riesgo de sesgos y calidad de la evidencia.

### **4.6 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Se realizó una búsqueda a través de las plataformas virtuales MedRxiv, revisión manual de referencias incluidas en los artículos, bases de datos (PUBMED, OVID, EMBASE, MEDLINE y SCOPUS), consenso de expertos, y a través de Twitter búsqueda informal:

1. Búsqueda en PUBMED, OVID, EMBASE, MEDLINE y SCOPUS: (COVID-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV-2) AND (neurol\* OR neuropath\* OR nervous system OR brain OR encephal\* OR meningit\* OR stroke OR guillain-barre

- syndrome OR cerebr\* OR psych\* OR mania OR psycho\* OR functional OR catatonia OR cognit\* OR depress\* OR anxi\* OR obsessive OR post-traum\* OR postraum\* OR PTSD OR behaviour OR epilep\* OR seizure OR headache\* OR migraine OR crani\*)
2. MedRxiv búsqueda: COVID-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV-2 in 'neurology' and/or 'psychiatry' categories
  3. Revisión manual de referencias bibliográficas incluidas en los artículos.
  4. Bases de datos y consenso de expertos.
  5. Cartas editoriales en revistas científicas indexadas.
  6. Búsquedas informales en la red social Twitter.

#### 4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Para realizar el presente estudio, fue necesaria la revisión de artículos científicos publicados en diferentes bases de datos revisadas por pares académicos, con información correspondiente a variables clínicas asociadas a complicaciones neurológicas con la infección activa por COVID-19.

De acuerdo con lo establecido en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, se estipulan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, la presente investigación **es un estudio sin riesgo**, de manera que se ajusta a la norma según lo descrito en su **ARTÍCULO 11**, el cual resuelve (167):

*“Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.*

#### 4.8 PLAN DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Mediante la estrategia de búsqueda PRISMA (168), pudimos identificar 162 artículos. Luego de remover duplicados, quedaron 151; de estos, excluimos 10 por tratarse de series de casos muy grandes en las cuales no estaba detallada la información clínica de cada paciente, lo cual hacía imposible el análisis estadístico de los datos. En otros casos, se trataba de datos incompletos en cuanto a la ausencia del reporte de comorbilidades o desenlaces (84 artículos), y finalmente, eliminamos un resultado por ser una encuesta, quedando así, 58 artículos para la síntesis. Los detalles del proceso de selección están en la Figura 1.

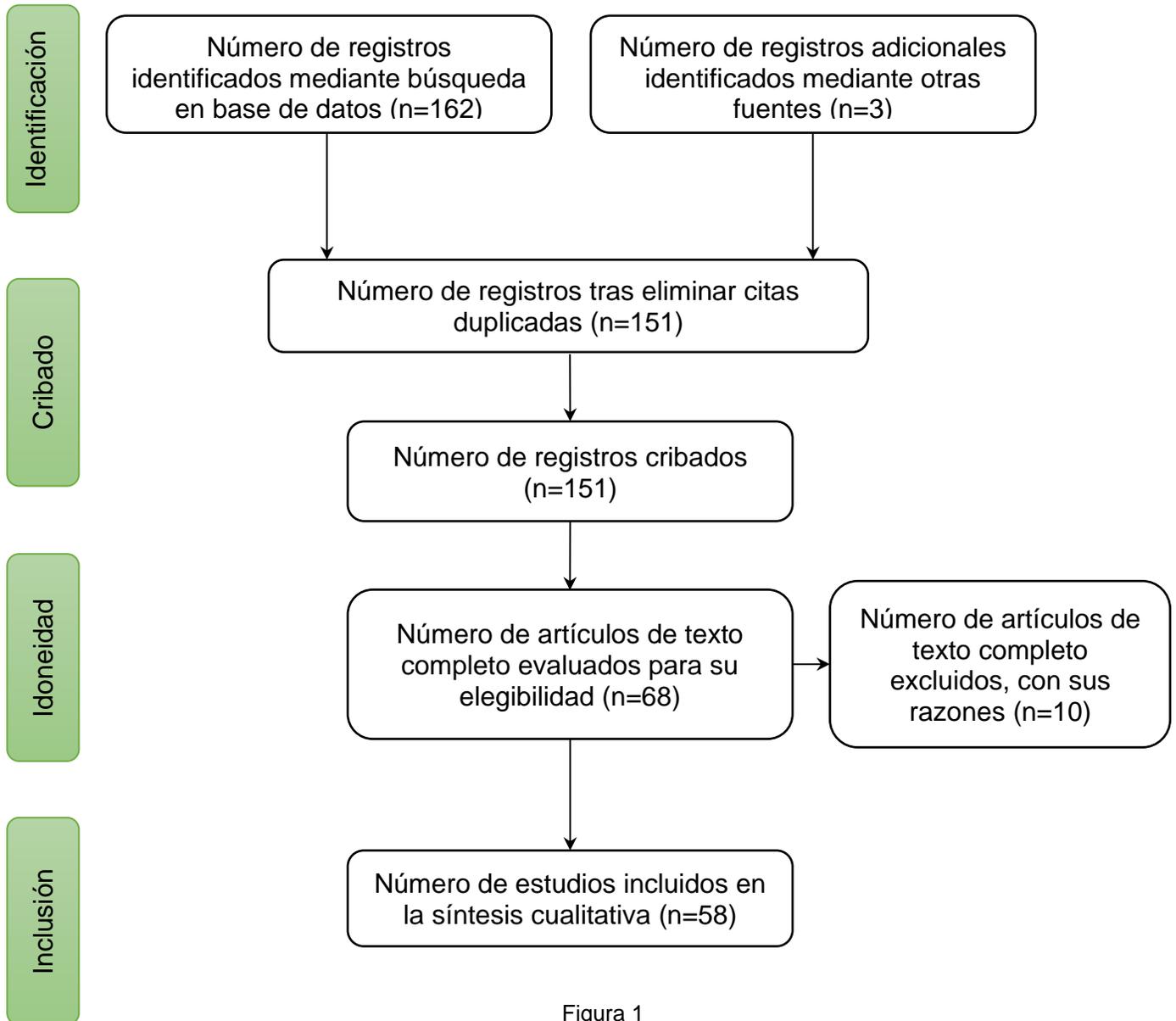


Figura 1

Se llevó a cabo un análisis univariado para descripción de frecuencias de las distintas variables. Posteriormente se realiza un análisis bivariado mediante Chi-cuadrado de todas las variables cualitativas con el fin de establecer una posible relación entre las distintas variables. Por último, mediante el modelo de regresión logística, se lleva a cabo el análisis multivariado para definir en función del desenlace de mortalidad, la correlación que pudiera revelar significancia estadística con un valor  $p < 0.05$  entre distintas variables.

Software utilizado: IBM-SPSS versión 23 (chicago, IL).

#### **4.9 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Esta es la primera revisión sistemática de la literatura complicaciones neurológicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en español, y que además incluye la más amplia gama de manifestaciones con los desenlaces asociados. Al utilizar criterios de inclusión estrictos pudimos garantizar un adecuado análisis entre variables. Al incluir reportes de revistas científicas revisadas por pares, se garantiza el cumplimiento de criterios de publicación estrictos, lo cual sirvió para un mejor análisis de datos al estar estos lo más detallado posible.

Esta revisión puede allanar el camino para futuras investigaciones en el campo de la neurología, dado que el compromiso neurológico podría no solo limitarse a la infección por el virus de la pandemia actual, sino por el contrario, tener una posible vía común con otras infecciones virales.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la mayoría de la evidencia utilizada se basa en solo informes de casos o series pequeñas, lo que limita la generalización de los resultados.

Segundo, muchos informes de casos y series con muchos pacientes (entre 200 y 16.000 pacientes) no se completaron o informaron de forma detallada las comorbilidades y desenlaces por lo cual terminaron siendo excluidos del análisis.

En algunos casos faltó ampliación de estudios para la exclusión de otras causas del compromiso neurológico.

El tiempo que se tuvo en cuenta dada la novedad de la pandemia (diciembre 2019 – mayo 2020), y el curso que ha mantenido no permite establecer posibles complicaciones y secuelas a largo plazo.

Muchos de los estudios iniciales no tuvieron en cuenta las manifestaciones neurológicas lo que limita aún más la obtención de datos y los resultados de esta revisión.

La mayoría de los reportes eran de población europea, solo se encontraron dos reportes en América latina, lo cual limita la aplicabilidad de las conclusiones en diferentes poblaciones, en especial la nuestra.

Por último, si bien no menos importante, debido a los datos disponibles de algunos reportes, no es posible alcanzar conclusiones firmes sobre el efecto causal de COVID-19 para algunos trastornos neurológicos.

**4.5 VARIABLES DE ESTUDIO -OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**
**Tabla 1- (Operacionalización de macrovariables y variables)**

Macrovariable	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Nivel de clasificación
<b>Sociodemográfica</b>	<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento, hasta el momento en que se tomó el dato	Cuantitativa	Razón	< 18 años
					18-49 años
	< 50 años				
<b>Sexo</b>	Calidad de ser hombre o mujer	Cualitativa	Nominal	F	
				M	
<b>Lugar de diagnóstico</b>	País en donde se encontraba el paciente al momento de la consulta y donde se realizó el reporte.	Cualitativa	Nominal	Nombre del país	
<b>Antecedentes</b>	<b>Diabetes Mellitus</b>	Calidad de padecer o no diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	No
					Si
	<b>Hipertensión arterial</b>	Calidad de padecer o no hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	No
					Si
	<b>Cardiopatía</b>	Calidad de padecer o no enfermedad coronaria (de cualquier tipo)	Cualitativa	Nominal	No
Si					
<b>Neurológico</b>	Calidad de padecer o no enfermedad neurológica	Cualitativa	Nominal	Enfermedad cerebrovascular	
				Neuropatía	
				Demencia	

					Parkinson
	<b>Neumopatía</b>	Calidad de padecer o no enfermedad pulmonar (de cualquier tipo)	Cualitativa	Nominal	No Si
	<b>Tabaquismo</b>	Calidad de usar o no tabaco	Cualitativa	Nominal	No Si
	<b>VIH</b>	Calidad de padecer o no infección por virus de inmunodeficiencia humana	Cualitativa	Nominal	No Si
	<b>Obesidad</b>	Calidad de padecer o no obesidad (IMC >30)	Cualitativa	Nominal	No Si
	<b>Manifestación neurológica</b>	<b>ACV</b>	Calidad de padecer un ACV	Cualitativa	Nominal
<b>Síndrome de Guillain Barre</b>		Calidad de padecer un síndrome de Guillain Barre	Cualitativa	Nominal	No Si
<b>Encefalopatía/Alteración de la conciencia, Encefalitis, Meningoencefalitis, Romboencefalitis</b>		Calidad de padecer una Encefalopatía/Alteración de la conciencia, Encefalitis o Meningoencefalitis	Cualitativa	Nominal	No Si
<b>Convulsión/Epilepsia</b>		Calidad de padecer crisis epilépticas	Cualitativa	Nominal	No Si
<b>Neuropsiquiátricos</b>		Calidad de padecer de forma conjunta manifestaciones neurológicas y psiquiátricas	Cualitativa	Nominal	No Si

	<b>Otros síntomas neurológicos</b>	Calidad de padecer otro síntoma neurológico que no se haya mencionado anteriormente independiente de su severidad	Cualitativa	Nominal	No
					Si
					Sin secuela
					Afasia + Hemiparesia
					Cefalea
					Coma
					MRS 4
					NO
					Oscilopsia + ataxia de las extremidades
					Paresia + confusión
					Otra
					Temblor
					Terminal
<b>Secuela</b>	<b>Secuela</b>	Características clínicas neuro-psiquiátricas presentadas por el paciente posteriores a la infección por COVID-19	Cualitativa	Nominal	En curso
					Vivo
<b>Desenlace</b>	<b>Desenlace</b>	Posterior al cuadro agudo cual fue el desenlace posterior a la infección, excluye toda condición previa a esta.	Cualitativa	Nominal	Muerto

## 5. RESULTADOS

A través de la estrategia de búsqueda, se lograron identificar 58 artículos con 82 casos reportados de compromiso neurológico durante la infección por SARS-CoV2.

### 5.1 ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS:

La edad media fue de 56 años (rango de 16-88), el grupo etario más afectado fue el de mayores de 49 años (60.9%), seguido del grupo de 18-49 años (37.8%), solo hubo un caso menor a 18 años y se trató de un adolescente de 16 años hospitalizado por un episodio ansioso severo. El 35.4% (n=29) de los afectados fueron mujeres (tabla 2). Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante el hisopado nasofaríngeo.

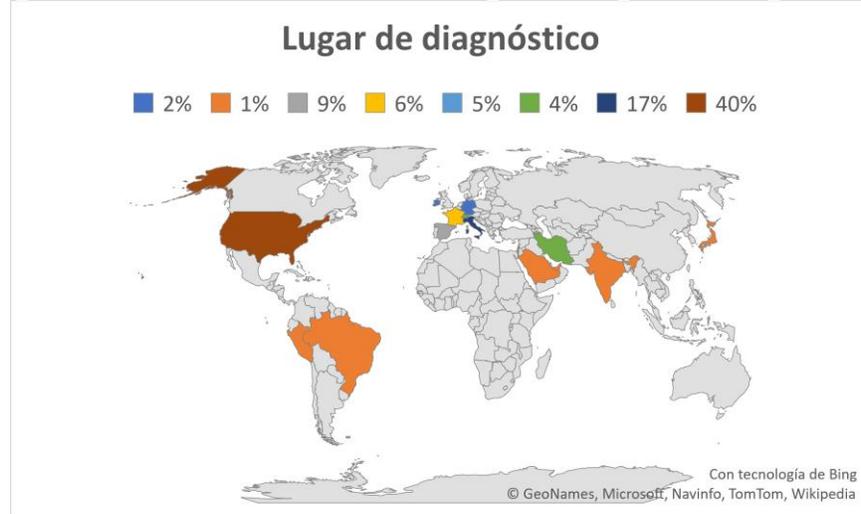
**Tabla 2. Variables demográficas expresadas en frecuencia y porcentaje**

Edad	Frecuencia	Porcentaje
< 18 años	1	1,20%
18-49 años	31	37,80%
> 49 años	50	60,90%
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
M	29	35%
F	53	65%
Lugar de diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Europa	38	46%
Asia	9	11%
Norte América	33	40%
Sur América	2	2%

El grupo etario con más casos corresponde al de mayores de 49 años (n=50), en este grupo se encontró además una mayor carga de comorbilidades (70%) comparado con el grupo de 18-49 años (32.25%). En el único caso de un enfermo menor de 18 años no había comorbilidad previa.

El país con mayor número de casos con complicaciones neurológicas fue Estados Unidos con 33 casos (40.2%), seguido por Italia con 14 casos (17.1%) y España con 7 casos (8.5%). El continente europeo se comporta como el continente más afectado con 38 casos (46.34%). En Suramérica solo se encontraron reportes en de un caso en Perú y Brasil, no se encontraron reportes de complicaciones neurológicas en el continente africano ni Europa oriental. En el medio oriente se encontraron seis reportes (7.31%) divididos en los países de Arabia Saudí, Irán, Israel y Emiratos Árabes. Figura 2, tabla 2.

**Figura 2. Frecuencia de casos según el lugar de diagnóstico**



**5.2 ANÁLISIS DE COMORBILIDADES:**

Las comorbilidades más frecuentes fueron la HTA (39%) y DM2 (20.7%), seguidas por las cardiopatías y las neumopatías (15% y 8.54% respectivamente). Las comorbilidades menos frecuentes fueron en su orden: VIH/Inmunosupresión (1%), tabaquismo (2%) y obesidad (2%). Tabla 3.

**Tabla 3- Principales comorbilidades evidenciadas**

Obesidad	D.M.	H.T.A.	Neurológico
2%	20,70%	39%	6,10%
Cardiopatía	Neumopatía	Tabaquismo	VIH/Inmunosupresión
15%	8,54%	2%	1%

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos: HTA, DM2, obesidad y tabaquismo, estaba presentes en el 68.85% de los casos, de los cuales, 14 (25.92%) sufrieron ACV como complicación neurológica.

Con respecto a la variable de neumopatías (EPOC, asma) se presentó en 7 casos (8.5%), de los cuales 4 (57.1%) se asociaron a encefalopatía como complicación neurológica y uno de los cuales falleció.

De todos los factores de riesgo cardiovascular, la obesidad no se asoció con desenlaces adversos (no muerte ni discapacidad) ni complicaciones tradicionales asociadas (ACV).

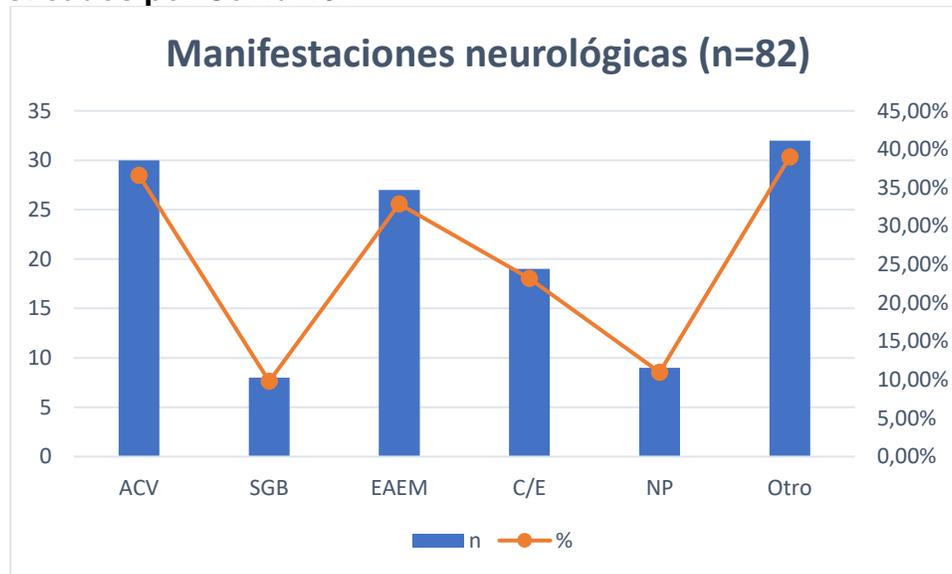
Solo se encontró un registro (1.2%) de inmunodeficiencia asociado a infección por VIH, el cual tuvo un buen desenlace sin secuelas.

De los 12 pacientes con antecedente de cardiopatía, el 50% (n=6) cursaron con encefalopatía y solo uno (8.3%) alcanza desenlace desfavorable (muerte).

### 5.3 ANÁLISIS DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS:

La manifestación neurológica más frecuente fue “*otras*” en las cuales se reportaron únicas como alteración de un nervio craneal o cefalea, y combinadas como cefalea asociada a disgeusia, anosmia, entre otras, sin embargo, el mayor compromiso por manifestación única se debió al ACV en un 36.6% (n=30), seguido por encefalopatía/alteración del estado de conciencia, encefalitis, meningoencefalitis (EA/EM) en un 32.9% (n=27).

**Figura 3. Frecuencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes diagnosticados por Covid-19.**



Las crisis epilépticas (C/E) se presentaron en el 23.2% (n=19) de los casos, la mayoría de las cuales siendo reportadas como de inicio generalizado. Las neuropsiquiátricas (NP) ocurrieron en el 11% (n=9) de los casos y el síndrome de Guillain-Barré (SGB) en 9.8% (n=8). Figura 3, tabla 4.

**Tabla 4. Relación de manifestaciones neurológicas diagnosticadas**

<b>ACV</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Hemorrágico	7	9%
Isquémico	23	28%
<b>S.G.B.</b>		
	8	10%
<b>Encefalopatía</b>		
	27	33%
<b>Convulsión/epilepsia</b>		
	19	23%
<b>Neuropsiquiátrico</b>		
	9	11%
<b>Otros</b>		
III Par	1	1%
VI Par	1	1%
ADEM	1	1%
Anosmia	3	4%
Anosmia + ageusia	1	1%
Ataxia	1	1%
Cefalea	2	2%
Cefalea + mialgia	2	2%
Cefalea + anosmia + disgeusia + disartria + inatención	1	1%
Cefalea + hemianopsia + heminegligencia	1	1%
Corea	1	1%
Crisis miasténica	1	1%
Debilidad generalizada	1	1%
Debilidad en miembros superiores	1	1%
Disfagia + disquinesia	1	1%
VII Par	1	1%
Incontinencia urinaria + ataxia	1	1%
Marcha inestable + diplopía + oscilopsia + ataxia de las extremidades + parestesia en miembro superior derecho + sialorrea al comer y beber + debilidad facial bilateral + reducción de los movimientos de la lengua a ambos lados + nistagmus en todas las direcciones	1	1%
Mialgia	2	2%
Mialgias + cefalea + diplopía	1	1%
Neuropatía motora periférica	1	1%
Ptosis izquierda	1	1%
Otra manifestación Neurológica	4	5%
Zoster V3	1	1%
<b>NO</b>		
	50	61%

**Ataque cerebrovascular:**

De los treinta casos de reportados como ACV, 23 (76.7%) fueron de tipo isquémico y 7 (23.4%) de tipo hemorrágico. De los casos de ACV hemorrágicos, dos (28.6%) ocurrieron en pacientes en terapia con membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), y uno (14.3%) cursó con hemorragia subaracnoidea aneurismática, no había antecedentes de uso de anticoagulantes previos. De los ACV de tipo isquémico, 3 (13%) cursaron con oclusión de gran vaso y fueron tratados con manejo endovascular. Diez pacientes (33.3%) con ACV murieron, de estos, la mayor mortalidad estuvo en el grupo del tipo isquémico con el 80% (n8) de las muertes. De todos los pacientes con ACV que murieron, 8 (80%), no tuvieron ninguna otra sintomatología neurológica adicional, el 20% restante asociaba encefalopatía, estos últimos dos casos con infartos extensos de territorio anterior. Todos los casos de ACV isquémico fueron de un único territorio, 3 de los 7 casos de tipo hemorrágico (43%) presentaron sangrado en varias localizaciones.

De los pacientes fallecidos por ACV, 5 (50%) eran hipertensos únicamente, dos (20%) padecían HTA y DM2, y del total de los fallecidos por ACV, solo 2 (20%) asociaban algún tipo de cardiopatía. Esta variable en el análisis univariado, logra alcanzar una significancia estadística para el desenlace de mortalidad ( $p=0.007$ ). Tabla 5.

**Tabla 5. Variable específica para desenlace**

Variable	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
ACV	0,797	0,175	20,735	1	0,000	2,219	1,575	3,127

**Síndrome de Guillain-Barré:**

Se encontraron 8 casos (9.8%). El 75% (n6) fueron hombres. Uno fallece (12.5%) por falla ventilatoria pese al manejo con inmunoglobulina endovenosa, únicamente asociaba una comorbilidad (HTA) y no tenía manifestaciones neurológicas adicionales. Dos de los afectados (25%) presentaban concomitantemente anosmia. Siete de los ocho pacientes (87.5%) presentaron síntomas respiratorios leves entre una y tres semanas previas al inicio del cuadro de debilidad, un paciente (12.5%) ingreso febril y con síntomas respiratorios activos al momento de consultar por el cuadro sugestivo de SGB. En 5 de los 8 casos (62.5%) se realizaron anticuerpos antigangliósidos, de los cuales solo en un caso se reportó positividad. Se reportaron 3 casos como variantes de Miller Fisher (37.5%) con buen desenlace. En 6 pacientes (75%) se realizaron estudios de electrodiagnóstico, de los cuales en 5 (83.3%) se reportan hallazgos compatibles con compromiso de tipo desmielinizante. En cuanto a la relación con el desenlace de discapacidad o secuela, dos de los 8 afectados (25%) quedaron con discapacidad al seguimiento de la publicación, el resto (62.5%) tuvieron una buena recuperación.

**Encefalopatía/alteración de la conciencia, encefalitis, meningoencefalitis:**

Se encontraron 27 casos con alteración de la conciencia (definidos como encefalitis, meningoencefalitis o encefalopatía), que corresponde al 32.9% del total de la

población. El 70.4% (n=19) de los casos correspondió a episodios de encefalopatía, el 14.8% (n=4) con casos de meningo-encefalitis y 7.4%(n=2) a casos de encefalitis; en los casos de meningo-encefalitis y encefalitis hubo diagnóstico molecular con PCR para SARS-COV-2 confirmatorias. La mortalidad en este grupo de pacientes fue del 18.5% (n=5) y del 6% del total de la población. Se encontró que 11 (40.7%) de los casos de este grupo se asoció con crisis epilépticas/convulsivas, y en este subgrupo se presentaron 3 muertes (11.1%). Dos de los casos debutaron con síntomas neuropsiquiátricos (psicosis y agresividad. En uno de los casos se encontraron títulos positivos para anticuerpos anti-NMDA. También se reportaron la coexistencia de ataxia (1 caso), corea (1 caso), hematoma subdural (1 caso) y lesiones medulares concomitantes (ADEM, 1 caso) en el grupo de encefalopatía.

### **Convulsión/epilepsia:**

Se presentaron 19 casos (23.2%) de crisis epilépticas durante la evolución de la infección en los pacientes infectados con COVID-19. Con una mortalidad en el 26.3% (n=5) de los casos (29.4% del global de mortalidad). El grupo etario más afectado fue el de mayores de 50 años con 15 casos (78.9%), además, este fue el grupo con mayor tasa de mortalidad con cuatro casos. El 94.7% (n=18) de los casos no tenían ningún antecedente de crisis previas ni de sufrir epilepsia. La mayoría de las crisis fueron descritas como de inicio generalizado (89.4%), ocho casos (42.1%) se presentaron en forma de estado epiléptico y en dos de estos casos se requirió manejo con inmunomodulador con inmunoglobulina endovenosa con buen resultado. De estos casos de estado epiléptico, la forma más frecuente fue el estado epiléptico mioclónico con cuatro casos (50%), seguido del estado epiléptico no convulsivo con tres casos (37.5%). De los pacientes que asociaron crisis epilépticas, el 80% de la mortalidad estuvo asociada con el desarrollo de estado epiléptico, con una significancia estadística inicial aceptable ( $p=0.03$ ), sin embargo, en la regresión logística no alcanza la significancia para el análisis en conjunto con el desenlace de mortalidad ( $p=0.129$ , IC95%:0.706-15.505). Tabla 6.

**Tabla 6. Regresión logística (variables que mantuvieron significancia estadística)**

Variables	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
ACV	1,967	0,725	7,361	1	<b>0,007*</b>	7,148	1,726	29,595
Convulsión/Epilepsia	1,196	0,788	2,304	1	0,129	3,308	0,706	15,505
Constante	-3,974	2,178	3,329	1	0,068	0,019		

\*Significancia estadística ( $p < 0.05$ )

### **Síntomas neuropsiquiátricos:**

Se presentaron en el 11% (n=9) de la serie, el 55.5% de los casos no presentaban diagnóstico previo de enfermedad mental. La mayor forma de presentación fueron los episodios psicóticos 44.4%, seguido de ansiedad con dos casos, estados de agitación, mutismo, exacerbación de síntomas obsesivos con un caso cada uno.

Ninguno de estos pacientes tuvo mortalidad asociada. Un caso de debut con episodio psicótico se asoció al debut de una encefalitis anti-NMDA.

**Otros síntomas:**

Se presentó una gran variedad de síntomas neurológicos que fueron menos frecuentes que los arriba descritos y que ocurrieron en un 39% de los casos; en la gran mayoría de artículos se encontraron casos individuales que abarcaban debilidad muscular, disfagia, incontinencia urinaria, parálisis de nervio craneal, ataxia y corea. Se reportan tres casos de anosmia (3.7%), ver tabla 4.

**5.4 ANÁLISIS DE SECUELAS**

El 84% (n=69) no presentó ninguna secuela, el 5% (n=4) presentó otras secuelas neurológicas como problemas de atención, o dificultad para realizar tareas que no tenían un mayor impacto en la vida diaria de los casos, siguiendo en frecuencia el coma se presentó en el 2,4% (n=2) de los casos (Tabla 7), uno de ellos con desenlace mortal y uno se encontraba en curso al momento de la publicación, por lo que no se puede establecer una relación directa la presentación de secuelas con un posible impacto en el desenlace.

**Tabla 7. Principales hallazgos relacionados con secuelas neurológicas por Covid -19.**

Secuela	Frecuencia	Porcentaje
Afasia + Hemiparesia derecha	1	1%
Cefalea	1	1%
Coma	2	2%
mRS 4	1	1%
Oscilopsia + ataxia de las extremidades	1	1%
Paresia+ Confusión	1	1%
Otras	4	5%
Temblor	1	1%
Terminal	1	1%
Sin secuela	69	84%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100%</b>

mRS (escala de Rankin modificada)

**5.5 ANÁLISIS DESENLACE**

En cuanto a la variable de desenlace, el 67,1% (n=55) de los casos sobrevivieron, 20,7% (n=17) fallecieron y 12,2% estaban en curso (n=10) (Tabla 8), dada la mortalidad atribuida a la infección por SARS-CoV2 que es variable dependiendo de la severidad y del requerimiento o no de ventilación mecánica, puede ser tan alta como del 40%, aunque en términos generales se aceptan cifras brutas de 3.7% (169). Adicionalmente, en los casos de muerte, se observó mayor prevalencia de comorbilidades (82.3%), especialmente HTA (70.6%) y DM2 (41.2%). Solo 3 (17.6%) de los fallecidos no tenían antecedentes patológicos; de estos, solo uno era menor de 50 años.

Las cifras de mortalidad fueron mucho más altas en el género masculino (76.5% vs 13.5%).

**Tabla 8. Principales hallazgos relacionados con el desenlace de los sujetos**

Desenlace	Frecuencia	Porcentaje
En curso	10	12%
Muerto	17	21%
Vivo	55	67%
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100%</b>

En cuanto al análisis bivariado, las variables que inicialmente alcanzaron significancia estadística fueron la edad ( $p=0.016$ ), diabetes mellitus ( $p=0.028$ ), hipertensión ( $p=0.005$ ) y ACV ( $p=0.009$ ). Factores de riesgo para el desenlace de mortalidad visto en grandes series observacionales como la obesidad y las neumopatías, no tuvieron correlación significativa en esta revisión. Tabla 9.

**Tabla 9. Análisis bivariado (todas las variables frente a desenlace).**

Variables	Puntuación	gl	Sig.
<b>Edad</b>	5,764	1	<b>0,016*</b>
Sexo	2,060	1	0,151
Obesidad	0,624	1	0,429
<b>D.M.</b>	4,803	1	<b>0,028*</b>
<b>H.T.A.</b>	7,963	1	<b>0,005*</b>
Neurológico	1,690	1	0,194
Cardiopatía	1,240	1	0,266
Neumopatía	0,160	1	0,689
Tabaquismo	0,821	1	0,365
VIH/Inmunosupresión	0,308	1	0,579
<b>ACV</b>	6,761	1	<b>0,009*</b>
S.G.B.	0,351	1	0,553
Encefalopatía/Alteración de la conciencia, Encefalitis, Meningoencefalitis	0,045	1	0,832
Convulsión/Epilepsia	0,132	1	0,717
Neuropsiquiátricos	2,727	1	0,099
Otros síntomas neurológicos	0,877	1	0,349
Secuela	0,352	1	0,553

\*Significancia estadística ( $p < 0.05$ )

## 6. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática confirma los datos de reportes observacionales en los que se reporta que la infección por SARS-CoV-2 no es solo una enfermedad respiratoria, sino más bien un continuo de manifestaciones sistémicas, así como complicaciones neurológicas (los cuales no son raros). Se han reportado ACV tanto isquémico como hemorrágico, síndrome de Guillain-Barré y sus variantes, encefalitis, crisis epilépticas, entre otras, lo que enfatiza la importancia de la vigilancia neurológica. En un análisis de 214 casos de COVID-19 en Wuhan, China, 78 (36.4%) tuvieron complicaciones neurológicas. Los pacientes con infección severa eran más propensos a tener manifestaciones neurológicas como alteración de la conciencia y debilidad muscular (45.5% vs. 30,2% en no grave). Las manifestaciones involucraron tanto al sistema nervioso central como al periférico (153).

El compromiso en mayores de 50 años es significativamente mayor en este reporte al compararse con reportes de las grandes series observacionales, donde la mayor frecuencia de afectación es en personas jóvenes, aunque se mantiene la tendencia de mayor complicación y mortalidad en el grupo de mayor edad (170,171).

En cuanto a la obesidad, su frecuencia en el presente análisis fue baja (2%) y no se asoció con desenlaces desfavorables ni con la presentación de ACV; este es un resultado importante de remarcar dado que se ha comprobado una asociación directa entre el mayor índice de masa corporal (IMC) y un desenlace desfavorable. Un estudio de un hospital de Nueva York se encargó de la estratificación del IMC por edad en más de tres mil pacientes con COVID-19 y encontraron que la prevalencia de IMC>30 en casos de COVID-19 era igual al resto de la población. Hay que resaltar que los pacientes menores de 60 años con un IMC >30 tenían el doble de probabilidades de ingresar en la hospitalización general, comparados con los pacientes no obesos. Este efecto no se observó en los mayores de 60 años (172).

En un análisis de 124 pacientes con COVID-19 de la UCI en un hospital de francés, se encontró que el 47,5% de los pacientes en UCI tenía obesidad (IMC>30). Se comparó con registros previos por enfermedad respiratoria, encontrando obesidad en el 25,8%, similar a la prevalencia general de Francia. En este estudio además se observó una necesidad de ventilación mecánica mayor en función del IMC, alcanzando el 90% con IMC>35 (173).

En un informe del centro de investigación de cuidados intensivos de Reino Unido que incluye 2.621 pacientes en las UCI de pacientes con COVID-19, el 30,7% de los contagiados tenían un IMC 30-40. En pacientes con neumonía no COVID ingresados durante los años 2017-2019, las prevalencias fueron 23,4%. Además, se encontró que entre los pacientes COVID-19, con IMC>30 necesitaban soporte ventilatorio con mayor frecuencia que aquellos con un IMC menor, en consonancia con los datos del estudio francés. Respecto al pronóstico, la posibilidad de supervivencia era mayor en pacientes con IMC <30 (174).

Además de la obesidad, también encontramos una baja frecuencia de tabaquismo (2%), el cual es un factor de riesgo universalmente reconocido para el desarrollo de

enfermedad cardiovascular y fenómenos protrombóticos, sin embargo, sólo uno de los dos sujetos con este antecedente presentó ACV y este mismo sujeto tenía otras comorbilidades asociadas. En dos series la relación del tabaco y la infección concluyó con una peor evolución.

Serie de Guan (1.099 casos): 16,9% de los enfermos graves y 25% de los críticos fumaban al tiempo del diagnóstico, el riesgo relativo para deterioro y gravedad fue de 1.4 (IC 95%: 0,98–2,00) y necesitar ventilación mecánica 2,4 veces mayor (IC 95%: 1,43–4,04) con relación a los no fumadores (62).

Serie de Liu (75 casos): el tabaquismo se asoció definitivamente con una peor evolución, fue un factor independiente de progresión de la enfermedad (OR=14,28; IC 95%: 1,58–25,00;  $p=0,018$ ) (175).

Pese a que no es el factor de riesgo más importante para el contagio por COVID-19 o una evolución desfavorable, la evidencia se inclina en favor de la vulnerabilidad del grupo de fumadores en comparación con los no fumadores.

En los 7 casos (8.5%) con antecedente de neumopatías (asma o EPOC), el 57.1% asociaron encefalopatía como complicación neurológica adicional y hubo una muerte en este grupo. Una revisión sistemática encontró una baja prevalencia de EPOC en casos graves y críticos (4,5% y 9,7%, respectivamente), pero fue la condición que demostró una mayor asociación con la enfermedad grave (OR 6,42, IC95% 2,44 – 16,9) y el ingreso en UCI (OR 17,8, IC 95% 6,56 – 48,2) (176). Similares resultados se observaron en otra revisión sistemática, con una peor evolución clínica en los casos con EPOC (OR 5,3; CI 95% 2,6-10,8) (177). Estos datos se mantienen luego de realizar ajustes analíticos por edad y consumo de tabaco (HR 2,7, IC 95% 1,4–5) (178).

La HTA (39%) y DM2 (20.7%) fueron las comorbilidades más frecuentes en el análisis. La hipertensión arterial es un factor de riesgo reconocido para ACV, especialmente en el subtipo de pequeño vaso (179), el cual fue el más frecuentemente encontrado en esta búsqueda, contrario a una revisión reciente donde el mayor compromiso fue de gran vaso (13% vs 71%) (180).

Se ha logrado documentar una posible relación entre la severidad de la infección por SARS-CoV-2 y el pobre control de presión arterial (181), aunque el papel de los IECAS sigue en discusión, la literatura más reciente con respecto a su uso no derivó en un mayor riesgo de adquirir la infección por SARS-CoV-2 (182,183).

La Asociación Americana del Corazón (AHA) demostró que los sujetos infectados con SARS-CoV-2 y antecedente de hipertensión arterial en manejo con antihipertensivos del grupo IECAS/ARAS tenían concentraciones séricas menores de marcadores inflamatorios como PCR (proteína C reactiva) y procalcitonina. Ante estos hallazgos se aconseja el uso de este grupo de medicamentos como parte del tratamiento de pacientes con hipertensión arterial preexistente e infección por Covid-19 (184).

En esta revisión, el ACV fue la complicación neurológica más frecuente, ocurriendo en el 36.6% de los sujetos. El tipo isquémico al igual en pacientes no COVID fue el

más frecuente y también asoció una mayor mortalidad, esto último pudiendo estar dado por la mayor frecuencia de aparición. El OR para el desenlace de mortalidad al padecer ACV fue de 2.21 (IC95%:1.575-3.127).

En el grupo de sujetos con ACV hemorrágico se encontraron dos casos de sangrado asociado al uso de membrana extracorpórea, cabe destacar que la hemorragia intraparenquimatosa múltiple es una complicación relativamente frecuente en este contexto (3.6%) (185). Se encontraron tres casos de oclusión de gran vaso que fueron llevados a trombectomía mecánica, lo que demuestra que el manejo en pacientes con esta presentación tiene el mismo manejo que aquellos no infectados siempre y cuando se cuente con todas las medidas de bioseguridad disponibles, para esto, se ha desarrollado un protocolo de atención como “código protegido” (186). Llama la atención la elevada mortalidad en este grupo de pacientes, sobre todo al tener en cuenta que en la mayoría de los casos (80%) el ACV fue la única complicación neurológica, lo cual hace pensar que en este grupo de pacientes la severidad es mayor, independientemente de la severidad del compromiso pulmonar.

El resultado de la frecuencia de ACV en la presente revisión es algo inferior a la encontrada en la revisión de Ghannam y cols. en la que se reporta compromiso cerebrovascular en el 49% de la serie (187), sin embargo, no se analizan de variables potencialmente influyentes como factores de riesgo cardiovascular y otros síntomas asociados. En la serie italiana de Lodigiani y cols. esta frecuencia fue menor (21%), aunque el compromiso por ACV se agrupó en forma de complicaciones trombóticas, por lo tanto, el compromiso es aún menor en esta serie (188). Los adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular han demostrado un riesgo mayor de sufrir complicaciones cerebrovasculares cuando enferman por COVID-19 que el resto de la población (189). Un estudio retrospectivo de 221 pacientes en Wuhan informa que 11 pacientes (5%) sufrieron ACV isquémico; uno (0,5%), trombosis de senos venosos; y uno (0,5%), una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo para ACV fueron: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer COVID-19 grave, historia previa de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, marcadores inflamatorios y procoagulantes elevados (proteína C reactiva y dímero D) (189). En este estudio se reporta una mortalidad del 38%. En la serie de Mao y cols. se describen cinco pacientes con ACV (80% isquémicos), todos enfermos graves, con aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación multiorgánica (153). Se considera que el aumento de la presión arterial, la trombocitopenia y los trastornos de la coagulación, son factores que contribuyen al aumento del riesgo de ACV en enfermos con COVID-19.

Al inicio de la pandemia se desconocía el mecanismo exacto por el cual los pacientes afectados eran más pronos a complicaciones tromboembólicas, y dichos eventos se consideraron como parte del espectro de la sepsis que incluye a otro tipo de infecciones. Sin embargo, más recientemente se acepta que la activación endotelial por parte de la liberación de mediadores inflamatorios (IL-6) juegan un papel fundamental para el desarrollo de una coagulopatía que incluso puede

terminar en CID, como parte del seguimiento del nivel de gravedad en estos pacientes se aceptan como biomarcadores útiles como el dímero D y el fibrinógeno, los cuales han demostrado tener valor pronóstico (101,103).

Se encontró que casi una tercera parte de los afectados presentó alteración de la conciencia (32.9%), la mayor parte de los casos asociado a crisis o estado epilépticos, en general con buen desenlace comparado con otras series. Las crisis subclínicas son otro factor asociado a la encefalopatía tanto por ser causal como producto. Se ha detectado edema cerebral en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 (152). En el estudio de Mao y cols. 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentaron alteración de la esfera mental, siendo del 2.4% en enfermos leves (153). El tratamiento es sintomático e incluye control de la fiebre, tratamiento de la hipoxia o el uso de medicación antiepiléptica en caso de diagnóstico electroclínico de crisis.

Otras complicaciones durante el brote de MERS-CoV incluyen al Síndrome de Guillain Barré (SGB), encefalitis del tallo encefálico (190), y hemorragia intracraneal (atribuida a trombocitopenia y a CID) (191). En una serie de 70 pacientes con MERS en Arabia Saudí en 2014, el 8,6% presentaron crisis epilépticas (192). Un reporte de 23 casos de MERS-CoV describe cuatro pacientes con SGB; el periodo de latencia del inicio de los síntomas neurológicos fue 7-26 días tras la aparición de los síntomas respiratorios. Un caso de SGB asociado a una coinfección por coronavirus 229E y OC43 se ha descrito en un paciente pediátrico (193). En los casos de esta revisión se encontró un desenlace favorable en la mayoría de los casos, esto dado a que la mayoría presentó formas desmielinizantes respaldadas por electrodiagnóstico.

El síntoma más común en los enfermos de COVID-19 en China es la cefalea. En la serie de Guan y colaboradores (62) de más de 1.000 contagiados, el 13,6% reportó cefalea. Aunque no hay mayores detalles clínicos, la intensidad de la cefalea era descrita como leve, además, no hay reporte de preexistencia de cefaleas primarias como migraña o tipo tensión. En esta misma serie, 15% de los pacientes reportaba mialgias, 13,7% de los cuales tenían elevación de creatincinasa (CK) (el 19% en los casos graves), y se reportaron dos casos de rabdomiólisis (0,2%) en pacientes con COVID-19 no grave. También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la CK y fallo múltiple de órganos como complicación tardía de la COVID-19 en otras series (194). En esta revisión, solo se documentó un caso de cefalea como síntoma principal, tal vez se pudo haber presentado en una mayor proporción y tomarse como un componente dentro del "malestar general".

## 7. CONCLUSIONES

Las manifestaciones neurológicas fueron variadas, sin embargo, cabe resaltar que en el curso de la pandemia se ha logrado establecer el valor de estas dentro de la infección por SARS-CoV2, lo que puede ser un limitante en los estudios iniciales ya que pudieron no tomarse en cuenta estos síntomas.

Queda en evidencia que el compromiso neurológico en los infectados por el nuevo coronavirus es más frecuente de lo que inicialmente se pensó y que puede contribuir a desenlaces desfavorables, especialmente cuando se presenta ACV.

El personal médico debe estar alerta ante el mínimo cambio del estado neurológico, comenzando por el nivel de conciencia, pues estos pacientes, aunque si bien en nuestra revisión tuvieron buenos desenlaces, pueden asociar otros problemas como es el caso del estado epiléptico no convulsivo, lo que desencadena en una estancia prolongada y mayor probabilidad de complicaciones.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta la asociación potencial de infección por COVID-19 en todo paciente que consulta por clínica neurovascular e implementar la atención mediante el uso del código ACV protegido.

Dada la alta mortalidad que se presenta en los casos de ACV, se hace necesario una mayor vigilancia en aras de garantizar que se minimice el riesgo de complicaciones en estos pacientes, las cuales incluyen la identificación y el manejo de la disfagia, en especial en este grupo de pacientes con signos de dificultad respiratoria, la movilización precoz y el acceso a terapias de reperfusión tanto farmacológica como endovascular.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS | Neumonía de causa desconocida – China. World Health Organization. World Health Organization [Internet]. 2020 [Citado 10 jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/es/>
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. World Health Organization [Internet]. 2020 [Citado 10 jun 2020]. World Health Organization; Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020;395(10224):565–574.
4. Wuhan. Wikipedia. Wikimedia Foundation [Internet]. 2020 [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Wuhan>
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020;395(10223):470–473.
6. China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. *South China Morning Post* [Internet]. 2020 [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>
7. Davidson H. First Covid-19 case happened in November, China government records show – report. *The Guardian*. *Guardian News and Media* [Internet]. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/13/first-covid-19-case-happened-in-november-china-government-records-show-report>
8. Novel Coronavirus (2019-nCov). Situation report – 1. World Health Organization [Internet]. 2020 [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
9. Situación COVID-19 en Colombia, reporte diario al 24 de julio de 2020. Ministerio de salud [Internet]. 2020 [Citado 25 jul 2020]. Disponible en: <https://covid19.minsalud.gov.co/>
10. PAHO/OMS. Cumulative confirmed and probable COVID-19 cases reported by countries and territories in the Americas, as of 24 July 2020 Updated as of 3PM. World Health Organization [Internet]. 2020 [Citado 25 jul 2020]. Disponible en: <https://ais.paho.org/phis/viz/COVID19Table.asp>
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
12. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio*. 2020;24(3):187-192.

13. Munster VJ, Koopmans M, Doremalen NV, Riel DV, Wit ED. A Novel Coronavirus Emerging in China — Key Questions for Impact Assessment. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):692–694.
14. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infez Med*. 2020;28(1):3-5.
15. Rodríguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. *Infez Med*. 2020;28(1):3-5.
16. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 7 - 27 January 2020. World Health Organization [Internet]. 2020. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019--ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5\\_2020](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200127-sitrep-7-2019--ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2020).
17. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):418–423.
18. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *American Journal of Clinical Pathology*. 2020;153(4):420–421.
19. World Health Organization. List of Blueprint priority diseases. World Health Organization [Internet]. 2018. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: <http://origin.who.int/blueprint/priority-diseases/en/>.
20. Villamil-Gómez WE, Sánchez Á, Gelis L, Silvera LA, Barbosa J, Otero-Nader O, et al. Fatal human coronavirus 229E (HCoV-229E) and RSV-Related pneumonia in an AIDS patient from Colombia. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;Feb 6:101573.
21. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;17(3):181–192.
22. Cunha CB, Cunha BA. Impact of Plague on Human History. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2006;20(2):253–272.
23. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera. *Edinb Med J*. 1856;1:668-670.
24. Cerda L Jaime, Valdivia C Gonzalo. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Rev. chil. infectol*. 2007; 24(4):331-334.
25. Monto AS, Fukuda K. Lessons From Influenza Pandemics of the Last 100 Years. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 1;70(5):951–957.
26. Barry JM. How the Horrific 1918 Flu Spread Across America. *Smithsonian Magazine* [Internet]. 2017. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: <https://www.smithsonianmag.com/history/journal-plague-year-180965222/>.
27. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization [Internet]. 2020. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news->

- room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov).
28. World Health Organization. Communicating risk in public health emergencies: a WHO guideline for emergency risk communication (ERC) policy and practice. World Health Organization [Internet]. 2020. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/risk-communication/guidance/download/en/>. 2017.
  29. Day M. Covid-19: surge in cases in Italy and South Korea makes pandemic look more likely. *Bmj*. 2020;25;368:m751.
  30. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:101623.
  31. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):577–582.
  32. Bwire GM, Paulo LS. Coronavirus disease-2019: is fever an adequate screening for the returning travelers? *Tropical Medicine and Health*. 2020;48(14).
  33. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(5):e102-e107.
  34. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *Journal of Travel Medicine*. 2020;27(2):1-4.
  35. Cetron M, Landwirth J. Public health and ethical considerations in planning for quarantine. *Yale J Biol Med*. 2005;78:329-334.
  36. Watts CH, Vallance P, Whitty CJM. Coronavirus: global solutions to prevent a pandemic. *Nature*. 2020;578(7795):363.
  37. WHO. Current WHO phase of pandemic alert for Pandemic (H1N1) 2009. World Health Organization [Internet]. 2009. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/disease/swineflu/phase/en/>. 2009.
  38. WHO. Pandemic Influenza Preparedness and Response: A WHO Guidance Document. Geneva: World Health Organization [Internet]. 2009. [Citado 01 jul 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic\\_guidance\\_04\\_2009/en/](https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_guidance_04_2009/en/)
  39. WHO. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. World Health Organization [Internet]. 2020. [Citado 01 jul 2020]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-COVID-19>. 2020.
  40. Parodi SM, Liu VX. From Containment to Mitigation of COVID-19 in the US. *Jama*. 2020;323(15):1441-1442.

41. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2020;14(02):125–128.
42. Ferguson N, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Imperial College COVID-19 Response Team. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID- 19 mortality and healthcare demand. Imperial College London [Internet]. 2020 [citado 17 abr 2020]. Disponible en: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>
43. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet*. 2020;395(10231):1225–1228.
44. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nature*. 2020;579(7797):18–19.
45. Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH-H, Jiang J-F, Zhu H-C, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282–285.
46. Saif LJ. Animal coronavirus vaccines: lessons for SARS. *Dev Biol (Basel)*. 2004;119:129-140.
47. Instituté auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie: infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal [Internet]. Bélgica; 2020 [citado 17 abr 2020]. Disponible en: [http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/\\_documents/Conseilurgent provisoire04-2020\\_SciCom2020-07\\_Covid-19petitsanimauxdomestiques\\_27-03-20\\_001.pdf](http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgent provisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf)
48. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS–coronavirus 2. *Science*. 2020;368(6494):1016–1020.
49. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv* [Internet]. 2020. [citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1>
50. Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, Kim E-H, Park S-J, Yu K-M, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020 May 13;27(5):704-709.e2.
51. Hung LS. The SARS Epidemic in Hong Kong: What Lessons have we Learned? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003;96(8):374–378.
52. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; Feb;12;ciaa149.
53. Doremalen NV, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. 2020; *N Engl J Med* 2020 Apr 16;382(16):1564-1567.
54. Chin A, Chu J, Perera M, Hui K, Yen H-L, Chan M, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe* 2020 May 01;1(1) e10.

55. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. *bioRxiv* [Internet]. 2020. [citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.08.982637v1>
56. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610-1612.
57. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of Airborne Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus and Environmental Contamination in SARS Outbreak Units. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191(9):1472–1477.
58. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(4):335–337.
59. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*. 2020;174(7):722-725.
60. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women With COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(7):799–805.
61. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020 Mar 26;323(18):1848-1849.
62. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–1720.
63. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
64. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization [Internet]. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
65. Lancet T. COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*. 2020;395(10228):922.
66. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 22 [Internet]. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAV E/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2022.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2013%20de%20abril%20de%202020.pdf>

67. Folgueira M, Munoz-Ruiperez C, Alonso-Lopez M, Delgado R. SARS-CoV-2 infection in Health Care Workers in a large public hospital in Madrid, Spain, during March 2020. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20055723v1>
68. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246–251.
69. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
70. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020;395(10226):809–815.
71. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Feasibility of controlling 2019-nCoV outbreaks by isolation of cases and contacts. 2020;Apr;8(4):e488-e496.
72. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(12):1177–1179.
73. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20031815v1>
74. Traini MC, Caponi C, Ferrari R, Socio GVD. A study of SARS-CoV-2 epidemiology in Italy: from early days to secondary effects after social distancing. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20055392v1>
75. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X, Bella A, Manso MD, Fabiani M, et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20056861v1>
76. Huang LL, Shen SP, Yu P, Wei YY. [Dynamic basic reproduction number based evaluation for current prevention and control of COVID-19 outbreak in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Apr 10;41(4):466-469.
77. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;93:201–204.
78. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(6):656–657.

- 79.-Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, Doremalen NV, Pérez-Pérez L, Schulz J, et al. Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1>
80. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 Recovered Patient Cohort and Their Implications. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020] Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v1>
81. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.
82. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate – a word of caution. *Swiss Medical Weekly*. 2020;150:w20203.
83. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update. *European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic-eighth-update>
84. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(3).
85. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *The Lancet*. 2020;395(10228):931–934.
86. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *International Journal of Peptides*. 2012;2012:1–8.
87. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Experimental Physiology*. 2008;93(5):613–621.
88. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364–374.
89. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454.
90. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11(8):875–879.

91. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020;395(10229):1033–4.
92. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF T cells and inflammatory CD14 CD16 monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.945576v1>
93. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):1.
94. Poll TVD, Veerdonk FLVD, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(7):407–20.
95. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
96. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741.
97. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188–195.
98. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;Volume 15:323–335.
99. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 14;41(3):185-191.
100. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420(6917):885–891.
101. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;Apr 3;1-4.
102. Jiang H, Liu L, Guo T, Wu Y, Ai L, Deng J, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. *Annals of Hematology*. 2019;98(7):1721–1732.
103. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1116–1120.
104. Wang J, Tang K, Feng K, Lv W. High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19. *SSRN Electronic Journal [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3551767>

105. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open*. 2020;3(6).e2011834.
106. Bannister-Tyrrell M, Meyer A, Faverjon C, Cameron A. Preliminary evidence that higher temperatures are associated with lower incidence of COVID-19, for cases reported globally up to 29th February 2020. *BioRxiv preprint [Internet]*. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20036731v1.article-info>
107. Lipsitch M. Seasonality of SARS-CoV-2: Will COVID-19 go away on its own in warmer weather? – Center for Communicable Disease Dynamics [Internet]. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://ccdd.hsph.harvard.edu/will-covid-19-go-away-on-its-own-in-warmer-weather/>
108. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 14. Centro Nacional de Epidemiología [Internet]. 2020. [Citado 01 may 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAV E/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2014.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2024%20marzo%20de%202020.pdf>
109. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610.
110. Moskowitz D, Johnson F. The Central Role of Angiotensin I-Converting Enzyme in Vertebrate Pathophysiology. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2004;4(13):1431–1452
111. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):259–60.
112. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Scientific Reports*. 2017;7(1).
113. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062.
114. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4).
115. Patel VB, Parajuli N, Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clinical Science*. 2013;126(7):471–482.
116. Zhang W, Xu Y-Z, Liu B, Wu R, Yang Y-Y, Xiao X-Q, et al. Pioglitazone Upregulates Angiotensin Converting Enzyme 2 Expression in Insulin-

- Sensitive Tissues in Rats with High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis. *The Scientific World Journal*. 2014;2014:1–7.
117. Chodavarapu H, Grobe N, Somineni HK, Salem ESB, Madhu M, Elased KM. Rosiglitazone Treatment of Type 2 Diabetic db/db Mice Attenuates Urinary Albumin and Angiotensin Converting Enzyme 2 Excretion. *PLoS ONE*. 2013;8(4).
  118. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(5):436–8.
  119. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335–7.
  120. Martin-Loeches I, Lemiale V, Geoghegan P, McMahon MA, Pickkers P, Soares M, et al. Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. *Critical Care*. 2019;23(1).
  121. Han Y, Jiang M, Xia D, He L, Lv X, Liao X, et al. COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster. *Clinical Immunology*. 2020;214:108413.
  122. Wang J, Li X, Cao G, Wu X, Wang Z, Yan T. COVID-19 in a Kidney Transplant Patient. *European Urology*. 2020;77(6):769–70.
  123. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, et al. SARS Cov-2 infection in a renal-transplanted patient: A case report. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1882–1884.
  124. D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transplantation*. 2020;26(6):832–4.
  125. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: A therapeutical hypothesis. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(7):1947–8.
  126. Lupia T, Scabini S, Pinna SM, Perri GD, Rosa FGD, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;21:22–7.
  127. ThrombosisUK. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 [Internet]. Disponible en: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>
  128. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8.
  129. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020;2(2):100118.
  130. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2163–4.

131. Mcmichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):2005–11.
132. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases*. 2020;18(20 marzo).
133. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity*. 2020;28(6):1005
134. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respiratory Investigation*. 2019;57(4):376–379.
135. Jia, X.; Yin, C.; Lu, S.; Chen, Y.; Liu, Q.; Bai, J.; Lu, Y. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. *Preprints 2020*, 2020020315.
136. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2 de marzo de 2020;48(0):E004.
137. Desforges M, Coupanec AL, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14.
138. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12:386.
139. Foley JE, Lapointe J-M, Koblik P, Poland A, Pedersen NC. Diagnostic Features of Clinical Neurologic Feline Infectious Peritonitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1998;12(6):415–23.
140. Desforges M, Coupanec AL, Brison É, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and Neurotropic Human Respiratory Coronaviruses: Potential Neurovirulent Agents in Humans. *Advances in Experimental Medicine and Biology Infectious Diseases and Nanomedicine I*. 2014;807:75–96.
141. Andries K, Pensaert MB. Virus isolated and immunofluorescence in different organs of pigs infected with hemagglutinating encephalomyelitis virus. *Am J Vet Res*. 1980 Feb;41(2):215-8.
142. Arbour N, Côté Geneviève, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ. Acute and Persistent Infection of Human Neural Cell Lines by Human Coronavirus OC43. *Journal of Virology*. 1999;73(4):3338–3350.
143. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Glutamate Excitotoxicity Is Involved in the Induction of Paralysis in Mice after Infection by a Human Coronavirus with a Single Point Mutation in Its Spike Protein. *Journal of Virology*. 2011;85(23):12464–73.
144. Dubé M, Coupanec AL, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *Journal of Virology*. 2018;92(17).e00404-18.
145. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death

- in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *Journal of Virology*. 2008;82(15):7264–75.
146. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(5):497–498.
  147. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of Coronavirus in the Central Nervous System of a Child With Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1):e73-6.
  148. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005 Sep;14(3):113-119.
  149. Lau K-K, Yu W-C, Chu C-M, Lau S-T, Sheng B, Yuen K-Y. Possible Central Nervous System Infection by SARS Coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(2):342–344.
  150. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(3):415–24.
  151. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43(4):495–501.
  152. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–422.
  153. 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;77(6):683-690.
  154. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;ciaa330.
  155. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siaty DRD, Horoi M, Bon SDL, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–2261.
  156. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020 Mar 21;12(3):e7352.
  157. 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;11(7):995–998.
  158. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):552–555.

159. Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2013;12(5):498–513.
160. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(7):705–6.
161. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444–8.
162. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2009;100(2):88–91.
163. Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology*. 1982;32(3):292–295.
164. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 1992;7(2):153–158.
165. Burks J, Devald B, Jankovsky L, Gerdes J. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science*. 1980;209(4459):933–934.
166. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Origoni AE, et al. Coronavirus Immunoreactivity in Individuals With a Recent Onset of Psychotic Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2009;37(1):101–107.
167. MINISTERIO DE SALUD, RESOLUCIÓN NÚMERO 8430 DE 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
168. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
169. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(6):1011–1019.
170. Lechien J, Chiesa-Estomba C, Place S, Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mat. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*. 2020 Apr 30;10.1111.
171. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
172. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(15):896–7.

173. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020;28(7):1195–9.
174. INARC. Report on 2249 patients critically ill with COVID-19. INARC [Internet]. 2020. [citado 14 abr 2020]. Disponible en: <file:///C:/Users/user/Desktop/ICNARC%20COVID-19%20report%202020-04-04.pdf.pdf>
175. Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan M-L, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9):1032–8.
176. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *medRxiv preprint* [Internet]. 2020. [citado 14 abr 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.15.20035360v1>
177. Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv preprint* [Internet]. 2020. [citado 14 abr 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037572v1>
178. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):2000547.
179. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H, Jeong SM. Cerebral small vessel disease and stage 1 hypertension defined by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines. *Hypertension*. 2019;73(6):1210-1216.
180. Ortiz M., Valencia N, Moreno E, Zafra M, Espinel L, Villarreal D. ACV y covid-19: una revisión de los estudios observacionales publicados en época de pandemia. *Acta Neurol Colomb*. 2020; 36(2): 63-74.
181. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1313.
182. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino Sr RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1.
183. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1.
184. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes In COVID-19 patients with hypertension: a single center retrospective study. *Hypertension*. 2020 Apr 29.
185. Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Journal of Clinical Neurology*. 2015;11(4):383-389.
186. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the

- coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke*. 2020 Jun;51(6):1891-1895.
187. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological Involvement of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. 2020;Jun 19;1-19.
  188. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020;191:9–14.
  189. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020 Jul 2;svn-2020-000431
  190. Kim J-E, Heo J-H, Kim H-O, Song S-H, Park S-S, Park T-H, et al. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *Journal of Clinical Neurology*. 2017;13(3):227-233.
  191. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2016;2016:1–6.
  192. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. 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 Diseases*. 2014;29:301–306.
  193. Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet S, Haydar A. A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2015;10(3):280-281.
  194. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1618–1620.
  195. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, Bhimraj A, et al. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? *Neurocritical Care*. 2020; May 28;1-5.
  196. Balestrino R, Rizzone M, Zibetti M, Romagnolo A, Artusi CA, Montanaro E, et al. Onset of Covid-19 with impaired consciousness and ataxia: a case report. *Journal of Neurology*. 2020;May 27;1-2.
  197. Byrnes S, Bisen M, Syed B, Huda S, Siddique Z, Sampat P, et al. COVID-19 encephalopathy masquerading as substance withdrawal. *Journal of Medical Virology*. 2020;May 27;10.1002/jmv.26065.
  198. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(5):e789.

199. Panariello A, Bassetti R, Radice A, Rossotti R, Puoti M, Corradin M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:179–81.
200. Afshar H, Yassin Z, Kalantari S, Aloosh O, Lotfi T, Moghaddasi M, et al. Evolution and resolution of brain involvement associated with SARS- CoV2 infection: A close Clinical – Paraclinical follow up study of a case. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;43:102216.
201. Alolama M, Rashid A, Garozzo D. COVID-19 associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage. A case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Jul;162(7):1495-1499.
202. Zayet S, Abdallah YB, Royer PY, Toko-Tchiundzie L, Gendrin V, Klopfenstein T. Encephalopathy in patients with COVID-19: ‘Causality or coincidence?’ *Journal of Medical Virology*. 2020 May 19;10.1002/jmv.26027.
203. Haddad S, Tayyar R, Risch L, Churchill G, Fares E, Choe M, et al. Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient. *IDCases*. 2020 May 16;21:e00814.
204. Deliwala S, Abdulhamid S, Abusalih MF, Al-Qasmi MM, Bachuwa G. Encephalopathy as the Sentinel Sign of a Cortical Stroke in a Patient Infected With Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Cureus*. 2020 May 14;12(5):e8121.
205. Alkeridy WA, Almaghlouth I, Alrashed R, Alayed K, Binkhamis K, Alsharidi A, et al. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID -19. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(7):1382–4.
206. Wong PF, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E, et al. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clinical Medicine*. 2020;20(3):293–4.
207. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:55–8.
208. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, Demars Y, Russo E, Schmidhauser M, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Neurology*. 2020 May 7;10.1111/ene.14298.
209. Kajani R, Apramian A, Vega A, Ubhayakar N, Xu P, Liu A. Neuroleptic malignant syndrome in a COVID-19 patient. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020 May 18;S0889-1591(20)30838-2.

210. Ovejero S, Baca-García E, Barrigón ML. Coronavirus infection as a novel delusional topic. *Schizophrenia Research*. 2020 May 8;S0920-9964(20)30261-9.
211. Huarcaya-Victoria J, Herrera D, Castillo C. Psychosis in a patient with anxiety related to COVID-19: A case report. *Psychiatry Research*. 2020;289:113052.
212. Colizzi M, Bortoletto R, Silvestri M, Mondini F, Puttini E, Cainelli C, et al. Medically unexplained symptoms in the times of COVID-19 pandemic: A case-report. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020;5:100073.
213. Epstein D, Andrawis W, Lipsky AM, Ziad HA, Matan M. Anxiety and Suicidality in a Hospitalized Patient with COVID-19 Infection. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*. 2020;(Vol 7 No 5):1.
214. Zayet S, Klopfenstein T, Kovács R, Stancescu S, Hagenkötter B. Acute Cerebral Stroke with Multiple Infarctions and COVID-19, France, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9).
215. Gunasekaran K, Amoah K, Rajasurya V, Buscher MG. Stroke in a young COVID-19 patient. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020 May 22;hcaa177.
216. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology*. 2020;267(8):2185–92.
217. Heman-Ackah SM, Su YS, Spadola M, Petrov D, Chen HI, Schuster J, et al. Neurologically Devastating Intraparenchymal Hemorrhage in COVID-19 Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Series. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E147-E151.
218. Goldberg MF, Goldberg MF, Cerejo R, Tayal A. Cerebrovascular Disease in COVID-19. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(7):1170–1172.
219. Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(7):e124-e127.
220. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;jnnp-2020-323522.
221. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691.
222. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:115–119.

223. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):e60.
224. Lushina N, Kuo JS, Shaikh HA. Pulmonary, Cerebral, and Renal Thromboembolic Disease Associated with COVID-19 Infection. *Radiology*. 2020;:201623.
225. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes and New Infections*. 2020;35:100669.
226. Fernández-Domínguez J, Ameijide-Sanluis E, García-Cabo C, García-Rodríguez R, Mateos V. Miller–Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19). *Journal of Neurology*. 2020 May 26;1-2.
227. Riva N, Russo T, Falzone YM, Strollo M, Amadio S, Carro UD, et al. Post-infectious Guillain–Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a case report. *Journal of Neurology*. 2020 May 26;1-3.
228. Su XW, Palka SV, Rao RR, Chen FS, Brackney CR, Cambi F. SARS-CoV -2–associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle & Nerve*. 2020;62(2):E48-E49.
229. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV -2 pandemic: A case report and review of recent literature. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2020;25(2):204–207.
230. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(5):e785.
231. Coen M, Jeanson G, Almeida LAC, Hübers A, Stierlin F, Najjar I, et al. Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:111–112.
232. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, Pedro-Murillo ES, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* Apr 2020, 10.1212/WNL.0000000000009619.
233. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020. [citado 01 jun 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766765>
234. Karimi N, Razavi AS, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2020;22(3).

235. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*. 2020;78:109–112.
236. Sohal S, Mansur M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases*. 2020;20:e00782.
237. Balloy G, Leclair-Visonneau L, Péréon Y, Magot A, Peyre A, Mahé P-J, et al. Non-lesional status epilepticus in a patient with coronavirus disease 2019. *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(8):2059–2061.
238. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2020;7(7):1240–1244.
239. Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurological Sciences*. 2020;41(7):1651–1653.
240. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020 May 21;10.1212/WNL.0000000000009829.
241. Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, Khalil A, Morra ME, Islam SMS. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *Journal of Medical Virology*. 2020; Jun 2;10.1002/jmv.26113.
242. Mukherjee D, Sarkar P, Dubey S, Ray BK, Pandit A, Lahiri D. Ataxia as a presenting manifestation of COVID -19: Report of a single case. *medRxiv [Internet]*. 2020. [citado 14 abr 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.24.20103648v1>
243. de Freitas Ferreira ACA, Romão TT, Silva Macedo Y, Pupe C, Nascimento OJ. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *European Journal of Neurology*. 2020; May 24;10.1111/ene.14361.
244. Franceschi A, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome as a Manifestation of COVID-19 Infection. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(7):1173–1176.
245. Goh Y, Beh DL, Makmur A, Somani J, Chan AC. Pearls and Oysters: Facial nerve palsy as a neurological manifestation of Covid-19 infection. *Neurology*. 2020 May 21;10.1212/WNL.0000000000009863.
246. Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;414:116888.
247. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica*. 2020;162(7):1491–1494.

248. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020 May 1;10.1212/WNL.00000000000009700.
249. Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S. COVID 19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(6):1119–1120.
250. Zhang T, Rodricks MB, Hirsh E. COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis: A Case Report. *medRxiv* [Internet]. 2020. [citado 14 may 2020]. Disponible en:<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20068148v1.full.pdf>

# 8.1. ANEXOS

**Anexo 1. Formato de Tamización de estudios.**

Nombre	Autor/Año	Hc Clara	Dx	Pruebas Dx Descritas	Comorb.	Descenlace	Diseño
1.	Radmanes h y cols. 2020	1	1	1	2	1	
2.	Graham y cols. 2020	1	1	1	2	1	
3.	Pilotto y cols. 2020	1	1	1	2	1	
4.	Yang y cols. 2020	2	1	1	1	2	
5.	Jaina y cols. 2020	2	1	1	2	1	
6.	Cummings y cols 2020	2	1	1	2	1	
7.	Varatharaj y cols. 2020	1	1	1	2	1	
8.	Lechien y cols. 2020	1	1	1	2	1	2
9.	Docherty y cols. 2020	1	1	1	2	1	2
10.	Zhu y cols. 2020	1	1	1	2	1	
11.	Borges y cols. 2020	1	1	1	1	1	2
12.	Chen y cols. 2020	1	1	1	1	1	
13.	Yang y cols. 2020	1	1	1	1	1	
14.	Wei Xu y cols. 2020	1	1	1	1	1	
15.	Wang y cols. 2020	1	1	1	1	2	
16.	Chen y cols. 2020	1	1	1	1	1	
17.	Huang y cols. 2020	2	1	1	2	1	2
18.	Hepburn y cols. 2020 (195)	1	1	1	1	1	

19.	Balestrino y cols. 2020 (196)	1	1	1	1	1	
20.	Byrnes y cols. 2020 (197)	1	1	1	1	1	
21.	Dixon y cols. 2020 (198)	1	1	1	1	1	
22.	<b>Cercy y cols. 2020</b>	2	1	1	1	1	2
23.	Panariello y cols. 2020 (199)	1	1	1	1	1	
24.	Afshar y cols. 2020 (200)	1	1	1	1	1	
25.	Al-olama y cols. 2020 (201)	1	1	1	1	1	
26.	Zayet y cols. 2020 (202)	1	1	1	1	1	
27.	Haddad y cols. 2020 (203)	1	1	1	1	1	
28.	<b>Ward y cols. 2020</b>	2	1	1	1	1	2
29.	Deliwala y cols. 2020 (204)	1	1	1	1	1	
30.	<b>Ovali y cols. 2020</b>	2	1	1	2	1	
31.	<b>Chaumont y cols. 2020</b>	2	1	1	2	1	
32.	Alkeridy y cols. 2020 (205)	1	1	1	1	1	
33.	<b>Huang y cols. 2020</b>	2	1	1	2	1	
34.	Wong y cols. 2020 (206)	1	1	1	1	1	
35.	<b>BJØRN y cols. 2020</b>	2	1	1	2	1	

36.	Pilotto y cols. 2020	1	1	1	2	1	
37.	Duong y cols. 2020	2	1	1	2	1	
38.	Moriguchi y cols. 2020 (207)	1	1	1	1	1	
39.	Ye y cols. 2020	2	1	1	2	2	
40.	Zhou y cols. 2020	2	1	1	2	1	
41.	Bernard-Valnet y cols. 2020 (208)	1	1	1	1	1	
42.	Filatov y cols. 2020 (156)	1	1	1	1	1	
43.	Poyiadji y cols. 2020	1	1	1	2	1	
44.	French y cols 2020	1	1	1	1	1	
45.	Liu y cols. 2020	2	1	1	2	1	
46.	Kajani y cols. 2020 (209)	1	1	1	1	1	
47.	Hu y cols. 2020	1	2	1	2	1	
48.	Lasevoli y cols. 2020	1	1	1	2	1	
49.	Ovejero y cols. 2020 (210)	1	1	1	1	1	
50.	Huarcaya-Victoria y cols. 2020 (211)	1	1	1	1	1	
51.	Liu y cols. 2020	1	1	1	2	2	
52.	Colizzi y cols. 2020 (212)	1	1	1	1	1	
53.	Zhang y cols. 2020	2	1	1	1	2	

54.	Epstein y cols. 2020 (213)	1	1	1	1	1	
55.	Nguyen y cols. 2020	1	1	1	2	1	
56.	Bo y cols. 2020	2	1	1	2	1	
57.	Yang y cols. 2020	1	2	1	2	1	
58.	Zulkifli y cols. 2020	1	1	1	1	2	
59.	Zayet y cols. 2020 (214)	1	1	1	1	1	
60.	Venketasu bramanian y cols. 2020	1	1	1	2	1	
61.	V. Jillella y cols. 2020	1	1	1	2	1	2
62.	Gunasekaran y cols. 2020 (215)	1	1	1	1	1	
63.	Morassi y cols. 2020 (216)	1	1	1	1	1	
64.	Heman-Ackah y cols. 2020 (217)	1	1	1	1	1	
65.	Merkler y cols. 2020	1	2	1	2	1	
66.	Goldberg y cols. 2020 (218)	1	1	1	1	1	
67.	Larson y cols. 2020	2	2	1	2	1	
68.	Valderrama y cols. 2020 (219)	2	2	1	2	1	
69.	Wang y cols. 2020	1	1	1	2	1	
70.	TUNÇ y cols. 2020	1	1	1	1	2	

71.	Muhamma d y cols. 2020	1	1	1	1	2	
72.	Berekashvi li y cols. 2020	2	1	1	2	2	
73.	Garacia y cols. 2020	2	1	1	1	2	
74.	Gonzalez- Pinto y cols. 2020	2	1	1	2	1	
75.	Beyrouti y cols. 2020	1	1	1	1	2	
76.	Al Saiegh y cols. 2020 (220)	1	1	1	1	1	
77.	Hughes y cols. 2020 (221)	1	1	1	1	1	
78.	Avulaa y cols. 2020 (222)	1	1	1	1	1	
79.	Oxley y cols. 2020 (223)	1	1	1	1	1	
80.	Zhang y cols. 2020	1	1	1	1	2	
81.	Lodigiani y cols. 2020	2	1	1	1	1	2
82.	Lushina y cols. 2020 (224)	1	1	1	1	1	
83.	Liebeskind y cols. 2020	1	1	1	2	1	
84.	Morassi y cols. 2020	2	1	1	2	1	
85.	Aggarwal y cols. 2020	2	1	1	2	1	
86.	Klok y cols. 2020	2	1	1	2	1	
87.	Zhai y cols. 2020	2	1	1	2	1	
88.	Sharifi- Razavi y	1	1	1	1	1	

	cols. 2020 (225)						
89.	Assini y cols. 2020	1	1	2	2	2	
90.	La tos y cols. 2020	1	1	1	2	2	
91.	Bigaut y cols. 2020	1	1	1	2	1	
92.	Fernández - Domíngue z y cols. 2020 (226)	1	1	1	1	1	
93.	Riva y cols. 2020 (227)	1	1	1	1	1	
94.	Cambi y cols 2020 (228)	1	1	1	1	1	
95.	Gigli y cols. 2020	1	1	1	2	2	
96.	Juliao y cols. 2020	2	1	1	1	1	
97.	Pfefferkorn y cols. 2020	2	2	1	1	1	
98.	Arnaud y cols. 2020	2	1	1	1	1	
99.	Ottviani y cols. 2020	1	1	1	2	1	
100.	Scheidl y cols. 2020 (229)	1	1	1	1	1	
101.	Marta- enguita y cols. 2020	1	1	1	1	2	
102.	Alberti y cols. 2020 (230)	1	1	1	1	1	
103.	Coen y cols. 2020 (231)	1	1	1	1	1	
104.	Padroni y cols. 2020	1	1	1	2	1	
105.	Virani y cols. 2020	1	1	1	1	2	

106.	Benito-León y cols. 2020 (232)	1	1	1	1	1	
107.	Toscano y cols. 2020	1	1	1	1	2	
108.	Camdessanhe y cols. 2020	1	1	1	2	1	
109.	Sedaghat y cols. 2020	1	1	1	2	2	
110.	Zhao y cols. 2020	2	1	1	2	1	
111.	Beltrán y cols. 2020	1	2	1	1	1	
112.	Hornuss y cols. 2020	1	1	1	2	1	
113.	H. Yan, y cols. 2020	1	1	1	2	2	2
114.	Pallanti 2020	1	1	1	1	2	2
115.	Politi y cols. 2020 (233)	1	1	1	1	1	
116.	Lechien y cols. 2020	2	1	1	2	1	
117.	Karimi y cols. 2020	1	1	1	2	1	
118.	Speth y cols. 2020	1	1	1	2	2	
119.	Lee y cols. 2020	1	1	1	2	1	
120.	Tsivgoulis y cols. 2020	2	2	1	1	1	
121.	Benezit y cols. 2020	1	2	1	2	1	
122.	Anand y cols. 2020	1	1	1	2	2	
123.	Salari y cols. 2020	1	1	1	1	2	
124.	Karimi y cols. 2020 (234)	1	1	1	1	1	

125.	Vollono y cols. 2020 (235)	1	1	1	1	1	
126.	Lu y cols. 2020	1	1	1	1	2	
127.	Sohal y cols. 2020 (236)	1	1	1	1	1	
128.	Galanopoulou y cols. 2020	1	1	1	1	2	
129.	Garazzino y cols. 2020	1	1	1	2	1	
130.	Balloy y cols. 2020 (237)	1	1	1	1	1	
131.	Somani y cols. 2020 (238)	1	1	1	1	1	
132.	Fasano y cols. 2020 (239)	1	1	1	1	1	
133.	Rábano-Suárez y cols. 2020 (240)	1	1	1	1	1	
134.	Logmin y cols. 2020	1	1	1	1	2	
135.	Elgamasy y cols. 2020 (241)	1	1	1	1	1	
136.	Munz y cols. 2020	1	1	1	2	2	
137.	Nepal y cols. 2020	2	1	1	1	2	
138.	Mukherjee y cols. 2020 (242)	1	1	1	1	1	
139.	Manganelli y cols. 2020	1	1	1	1	1	
140.	De Freitas y cols. 2020 (243)	1	1	1	1	1	

141.	Chaudhry y cols. 2020	1	2	1	2	1	
142.	Cilia y cols. 2020	1	1	1	2	1	
143.	Franceschi y cols. 2020 (244)	1	1	1	1	1	
144.	Goh Y y cols. 2020 (245)	1	1	1	1	1	
145.	Antonini y cols. 2020	2	1	1	2	2	
146.	Delly y cols. 2020 (246)	1	1	1	1	1	
147.	Zanin y cols. 2020 (247)	1	1	1	1	1	
148.	Dinkin y cols. 2020 (248)	1	1	1	1	1	
149.	Kaya y cols. 2020	1	1	1	2	1	
150.	Abdelnour y cols. 2020 (249)	1	1	1	1	1	
151.	Zhang y cols. 2020 (250)	1	1	1	1	1	

1= SI    2=NO

**Anexo 2: Formato de extracción de datos de estudios (Variables sociodemográficas y comorbilidades)**

Edad	SEXO	Lugar De Diagnostico	Obesidad	D.M.	H.T.A.	Neurológico	Cardiopatía	Neumopatía	Tabaquismo	VIH/ Inmunosupresión
30	F	Irán	No	No	No	No	No	No	No	No
78	F	Italia	No	No	Si	No	No	No	No	No
72	M	EE. UU	No	Si	Si	No	Si	No	No	No
59	M	Francia	No	No	No	No	No	No	No	No
49	F	Inglaterra	No	No	No	No	No	No	No	No
73	F	Inglaterra	No	Si	Si	No	No	No	No	No
54	M	Italia	No	No	No	No	No	No	No	No
63	M	España	No	No	No	No	No	No	No	No
88	F	España	No	No	Si	No	No	No	No	No
76	M	España	No	No	No	No	No	No	No	No
73	F	Alemania	No	No	Si	No	No	No	No	No
54	F	Italia	No	No	No	No	No	No	No	No
36	M	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
71	F	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
69	M	Irlanda	No	Si	Si	No	No	Si	No	No
40	F	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
74	F	España	No	No	Si	No	No	No	No	No
60	M	Italia	No	No	No	No	No	No	No	No
72	M	EE. UU	No	No	Si	No	Si	No	No	No
54	F	Alemania	No	No	No	No	No	No	No	No
71	M	Italia	No	No	Si	No	No	No	No	No
70	M	Suiza	No	No	No	No	No	No	No	No
50	M	España	No	No	No	No	No	Si	No	No
39	M	España	No	No	No	No	No	No	No	No
53	M	India	No	Si	Si	No	No	No	No	No
39	M	Brasil	No	No	No	No	No	No	No	No
48	M	EE. UU	Si	No	No	No	No	No	No	No
67	F	EE. UU	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No

27	M	Singapur	No	No	No	No	No	No	No	No
56	F	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
76	M	EE. UU	No	No	Si	No	Si	Si	No	No
82	M	EE. UU	No	No	No	No	Si	Si	No	No
73	M	EE. UU	No	Si	Si	No	No	No	No	No
36	M	EE. UU	No	No	No	No	No		No	No
59	F	Gales	No	No	No	No	No	No	No	No
23	M	Italia	No	No	No	No	No		No	No
39	F	Irán	No	No	No	No	No	No	No	No
36	M	EAU	No	No	No	No	No	No	No	No
25	F	Italia	No	No	No	No	No	No	No	No
30	F	Irlanda	No	No	No	No	No	No	No	No
30	M	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
47	F	España	No	No	No	No	No	No	No	No
38	F	Perú	No	No	No	No	No	No	No	No
16	M	Italia	No	No	No	No	No	No	No	No
34	M	Israel	No	Si	No	No	No	No	Si	No
68	M	Francia	Si	No	No	No	No	No	No	No
39	M	Francia	No	No	No	No	No	No	No	No
41	M	EE. UU	No	No	No	No	Si	No	No	Vih
37	F	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
73	M	Arabia Saudí	No	Si	Si	No	Si	No	No	No
40	M	Inglaterra	No	No	Si	No	No	No	No	No
24	M	Japón	No	No	No	No	No	No	No	No
64	F	Suiza	No	No	No	No	No	No	No	No
67	F	Suiza	No	No	No	No	No	No	No	No
74	M	EE. UU	No	No	No	ECV + Parkinson	Si	Si	No	No
84	M	Francia	No	Si	Si	No	Si	No	No	No
74	M	Francia	No	No	No	No	Si	No	No	No
40	F	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No

64	M	Italia	No	No	No	No	Si	No	Si	No
75	M	Italia	No	Si	Si	No	No	No	No	No
82	M	Italia	No	Si	Si	AIT	No	No	No	No
76	M	Italia	No	Si	Si	ECV	Si	No	No	No
57	M	Italia	No	No	Si	No	No	No	No	No
57	M	Italia	No	No	No	No	No	No	No	No
58	F	EE. UU	No	Si	No	No	No	No	No	No
46	M	EE. UU	No	No	Si	No	No	Si	No	No
64	M	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
52	M	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
31	M	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
62	F	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
59	M	Inglaterra	No	Si	Si	No	No	No	No	No
73	M	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
83	F	EE. UU	No	Si	Si	Neuropatías	No	No	No	No
80	F	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
88	F	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
33	F	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
37	M	EE. UU	No	No	No	No	No	No	No	No
39	M	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
44	M	EE. UU	No	Si	No	No	No	No	No	No
49	M	EE. UU	No	Si	No	ECV	No	No	No	No
82	M	EE. UU	No	No	Si	No	No	No	No	No
79	M	Irán	No	No	No	No	No	No	No	No

EE. UU= Estados Unidos de América. EAU= Emiratos Árabes Unidos.

**Anexo 3- (Variables de manifestaciones neurológicas, secuela y desenlace por caso)**

ACV	S.G.B.	Encefalopatía/Alteración de la Conciencia, Encefalitis, Meningoencefalitis	Convulsión/ Epilepsia	Neuropsiquiátricos	Otros Síntomas Neurológicos	Secuela	Desenlace
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	Si	No	No	No	Muerto
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	Si	No	No	No	Muerto
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	Si	Si	No	No	No	Vivo
No	No	Si	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	Si	No	No	No	Vivo
No	No	Si	Si	No	No	No	Vivo
No	No	No	No	No	No	No	Vivo
No	No	No	No	No	III Par	No	Vivo
No	No	No	No	No	VI Par	No	Vivo
No	No	No	No	No	Neuropatía Motora Periférica	No	Vivo
No	No	Si	No	No	ADEM	No	En Curso
No	Si	No	No	No	No	Si	Vivo
No	Si	No	No	No	Anosmia	No	En Curso
No	Si	No	No	No	No	Si	Vivo
No	Si	No	No	No	Anosmia	No	Vivo
No	Si	No	No	No	No	No	Muerto
No	Si	No	No	No	No	No	Vivo
No	Si	No	No	No	No	No	Vivo
No	Si	No	No	No	No	No	Vivo
No	No	No	No	No	Ataxia	No	Muerto
No	No	No	No	No	No	No	Vivo

No	No	Si	No	No	No	No	Vivo
No	No	Si	No	No	No	No	Vivo
No	No	No	No	No	VII Par	No	Vivo
No	No	No	No	No	Crisis MG	No	Vivo
No	No	Si	Si	No	No	No	Vivo
No	No	Si	Si	No	Debilidad Generalizada	No	Muerto
No	No	Si	No	No	Incontinencia Urinaria Y Ataxia	No	Vivo
Isquémico	No	Si	No	No	Corea	No	En Curso
No	No	Si	Si	No	Mialgia + Cefalea	No	Muerto
No	No	Si	No	Si	Disfagia + Disquinesia	No	En Curso
No	No	Si	Si	No	Mialgia + Cefalea + Diplopía	No	Vivo
Hemorrágico	No	Si	No	No	Mialgia + Cefalea	No	Vivo
No	No	No	No	No	Anosmia	No	Vivo
No	No	No	No	Si	No	No	Vivo
No	No	No	No	Si	No	Temblor	Vivo
No	No	No	No	Si	No	No	Vivo
No	No	No	No	Si	No	No	Vivo
No	No	No	No	Si	Anosmia + Ageusia	No	Vivo
No	No	No	No	Si	No	No	Vivo
No	No	Si	No	No	No	No	Vivo
No	No	Si	No	No	Cefalea+ Anosmia + Disgeusia + Disartria + Inatención	No	Vivo
No	No	Si	Si	No	III Par	No	Vivo
Isquémico	No	Si	No	No	Mialgia	Paresia + Confusión	Vivo

No	No	Si	No	No	Debilidad Miembros Superiores	No	Vivo
No	No	Si	No	No	Ataxia + Diplopía + Oscilopsia + Ataxia De Las Extremidades + Hipoestesia + Sialorrea + Debilidad Facial Bilateral + Varios Pares	Oscilopsia + Ataxia De Las Extremidades	Vivo
No	No	Si	Si	No	Cefalea	Coma	Muerto
No	No	Si	No	Si	Mialgia	Si	Vivo
No	No	Si	No	Si	Cefalea + Hemianopsia + Heminegligencia	Cefalea	Vivo
No	No	Si	No	No	Cefalea	No	En Curso
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	Coma	En Curso
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Isquémico	No	No	Si	No	No	MRS 4	Vivo
Hemorrágico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Hemorrágico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Hemorrágico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Hemorrágico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	No	En Curso
Isquémico	No	No	No	No	No	Afasia+ Hemiparesia + Derecha	Vivo

Hemorrágico	No	No	No	No	Confusión	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	Si	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	Si	No	No	No	Terminal	Muerto
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Isquémico	No	Si	No	No	No	No	Muerto
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	No	En Curso
Isquémico	No	No	No	No	No	No	En Curso
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Vivo
Isquémico	No	No	No	No	No	No	Muerto
Hemorrágico	No	Si	No	No	No	No	En Curso

**Anexo 4 (Variables comorbilidades discriminadas cada una por frecuencia y porcentaje)**

<b><u>OBESIDAD</u></b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>NO</b>	80	98%
<b>SI</b>	2	2%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>D.M</u></b>		
<b>NO</b>	65	79%
<b>SI</b>	17	21%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>H.T.A.</u></b>		
<b>NO</b>	50	61%
<b>SI</b>	32	39%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>NEUROLÓGICO</u></b>		
<b>AIT</b>	1	1%
<b>ECV</b>	2	2%
<b>Parkinson</b>	1	1%
<b>Neuropatías</b>	1	1%
<b>NO</b>	77	94%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>CARDIOPATÍA</u></b>		
<b>NO</b>	70	85%
<b>SI</b>	12	15%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>NEUMOPATÍA</u></b>		
<b>NO</b>	75	91%
<b>SI</b>	7	9%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>TABAQUISMO</u></b>		
<b>NO</b>	80	98%
<b>SI</b>	2	2%
<b>Total</b>	82	100%
<b><u>VIH/INMUNOSUPRESIÓN</u></b>		
<b>NO</b>	81	99%
<b>VIH</b>	1	1%
<b>Total</b>	82	100%

