



Relación entre manifestaciones neurológicas y severidad de la COVID-19. Hospital San Vicente de Paúl. Ecuador 2021

Relationship between neurological manifestations and severity of COVID-19. San Vicente de Paul Hospital. Ecuador 2021

Katherin Anabel Peñafiel Guerrero^{1*} , Jorge Luis Anaya González¹ 
Mirna Marrero Fleita¹ , Edison Geovanny Rodríguez Cervantes¹ 

¹Universidad Técnica del Norte, Facultad Ciencias de la Salud. Ibarra, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: katy.anabel27@gmail.com

Cómo citar este artículo

Peñafiel Guerrero KA, Anaya González JL, Marrero Fleita M, Rodríguez Cervantes EG. Relación entre manifestaciones neurológicas y severidad de la COVID-19. Hospital San Vicente de Paúl. Ecuador 2021. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(3):e4710. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4710>

Recibido: 7 de Febrero del año 2022
Aprobado: 26 de Mayo del año 2022

RESUMEN

Introducción: El SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, pero el daño producido por este virus también se extiende a otros sistemas, incluido el sistema nervioso, y los mecanismos de infección neurológica pueden ser directos o indirectos.

Objetivo: Determinar la relación entre las manifestaciones neurológicas y la severidad de la enfermedad en pacientes sintomáticos positivos a la COVID-19. Hospital San Vicente de Paúl. 2021.

Material y Métodos: Estudio observacional de corte transversal, empleando el registro de historias clínicas de los pacientes hospitalizados con la COVID-19 y manifestaciones neurológicas, las cuales se clasificaron en manifestaciones del sistema nervioso central y manifestaciones del sistema nervioso periférico.

Resultados: 74,1 % pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, el mayor porcentaje se concentró en pacientes que desarrollaron enfermedad grave (15 [60 %], SNC; 91 [77,1 %], SNP; 125 [65,4 %], SNC y SNP). La presencia conjunta de manifestaciones neurológicas centrales y periféricas se asoció significativamente con la COVID-19 crítica (P valor= 0,011; OR: 2,005). El índice de mortalidad alcanzó 2,69 %.

Conclusiones: Las manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con la COVID-19 son muy frecuentes, y la COVID-19 crítica tiene mayor probabilidad de presentar manifestaciones neurológicas.

Palabras claves:

Manifestaciones neurológicas, COVID-19, SARS-CoV-2, Sistema nervioso, pacientes sintomáticos positivos, sistema respiratorio.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 mainly affects the respiratory system, but the damage caused by this virus also extends to other systems, including the nervous system, and the mechanisms of neurological infection can be direct or indirect.

Objective: To determine the relationship between neurological manifestations and disease severity in symptomatic COVID-19 positive patients at San Vicente de Paul Hospital in 2021.

Material and Methods: A cross-sectional observational study was conducted using medical records of patients hospitalized with COVID-19 and neurological manifestations, which were classified into manifestations of the central nervous system and manifestations of the peripheral nervous system.

Results: The results show that 74,1 % of patients presented neurological manifestations; the highest percentage was concentrated in patients who developed severe disease (15 [60 %], CNS; 91 [77,1 %], PNS; 125 [65,4 %], CNS and PNS). The joint presence of central and peripheral neurological manifestations was significantly associated with critical COVID-19 (P value= 0,011; OR: 2,005). The mortality rate reached 2,69 %.

Conclusions: Neurological manifestations in hospitalized COVID-19 patients are very common, and critical COVID-19 is more likely to have neurological manifestations.

Keywords:

Neurological manifestations, COVID-19, SARS-CoV-2, nervous system, symptomatic positive patients, respiratory system.



INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se identificó el SARS-CoV-2, virus que causa la enfermedad infecciosa COVID-19. La infección se dispersó rápidamente, el primero caso de la COVID-19 en Ecuador se notificó el 29 de febrero de 2020 y el 11 de marzo del 2020 se declaró el Estado de Emergencia Sanitaria en el Sistema Nacional de Salud.⁽¹⁾

El SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio, pero el daño producido por este virus también se extiende a otros sistemas, incluido el sistema nervioso, consecuencia de la capacidad neuroinvasiva y neurotrópica del virus. El SARS-CoV-2 utiliza la proteína de espiga S, que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); dicho receptor está expresado en las células de diferentes órganos, entre ellos, el parénquima pulmonar, epitelios de las vías respiratorias, urinario, renal, mucosa nasal, tracto gastrointestinal, tejidos linfoides, endotelio vascular, órganos reproductivos y sistema nervioso (SN).⁽²⁾ Con respecto a la distribución en el SN, el receptor ECA2 se expresa en neuronas, células gliales, en la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el hipotálamo, la sustancia negra y el tallo cerebral.⁽³⁾

Se desconoce la vía exacta por la que el SARS-CoV-2 ingresa al SN y se han planteado diferentes mecanismos de neuroinvasión para explicar su dinámica cerebral. Los mecanismos de infección del SN pueden ser directos; por vía neuronal o por vía hematogena mediante la infección de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica o por el paso de leucocitos infectados.⁽⁴⁾ Los mecanismos de lesión indirecta abarcan la hipoxia y el daño neurológico inmunomediado por la tormenta de citosinas.⁽⁴⁾ Los síntomas neurológicos se clasifican topográficamente en: manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP).⁽⁵⁾ En una serie de casos en China, 36,4 % presentaron manifestaciones del SNC y SNP, los síntomas más frecuentes del SNC fueron mareos y cefalea; a nivel del SNP, las alteraciones de la percepción del gusto y el olfato.⁽⁶⁾ En un estudio europeo, 85,6 % de los pacientes con la COVID-19 presentaron alteraciones del olfato y 88 % alteraciones del gusto.⁽⁷⁾

Las manifestaciones neurológicas producidas por la infección del SARS-CoV-2 pueden ser signos y síntomas de alerta, su investigación puede motivar a elaborar estrategias de detección temprana que eviten desenlaces fatales y mejoren el pronóstico de los pacientes, en función de que la anosmia y cefalea son síntomas que aparecen en fases tempranas de la enfermedad.⁽⁸⁾

El **objetivo** de este estudio es determinar la relación entre las manifestaciones neurológicas y la severidad de la enfermedad en pacientes sintomáticos positivos a la COVID-19 del Hospital San Vicente de Paúl, así como determinar el índice de mortalidad de la COVID-19 en pacientes con manifestaciones neurológicas a causa del virus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en pacientes con enfermedad por la COVID-19 que presentaron manifestaciones neurológicas y fueron tratados en el Hospital San Vicente de Paúl durante el año 2021.

El Hospital San Vicente de Paúl es una institución de Segundo Nivel de Atención y uno de los hospitales más importantes de la provincia de Imbabura con más de 9 mil pacientes atendidos cada mes; está ubicado en San Miguel de Ibarra, ciudad ubicada al norte de Ecuador. Durante la crisis sanitaria generada a causa del SARS-CoV-2 se lo ha considerado como "casa referente" que recibe a los enfermos de la COVID-19 y alrededor de 300 pacientes son atendidos diariamente.⁽⁹⁾

Se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de la COVID-19, confirmado por laboratorio, mayores de 18 años, con manifestaciones neurológicas y que no tuvieran afecciones previas del sistema nervioso, durante el período de estudio e institución antes declarada. Se descartaron del estudio aquellos pacientes en quienes no estuviera en la historia clínica la información necesaria para el desarrollo de la investigación. En el análisis se incluyó a 334 pacientes que fueron atendidos en el Hospital San Vicente de Paúl con infección de SARS-CoV-2 confirmada por pruebas PCR y con presencia de manifestaciones neurológicas durante 2021.

El diagnóstico confirmado por laboratorio en este estudio hace referencia a pacientes con PCR positivo para SARS-CoV-2, y la severidad de la COVID-19 se determinó sobre la base de los criterios establecidos por la OMS:⁽¹⁰⁾ enfermedad leve, moderada, grave y crítica.

Los datos fueron recolectados de historias clínicas, teniendo en cuenta los síntomas y signos que refirieron los pacientes. Las variables de estudio fueron: manifestaciones neurológicas centrales (cefalea, mareo, síncope, convulsiones, estado de la conciencia) y periféricas (alteración en la percepción del olfato [hiposmia y anosmia], alteraciones en la percepción del gusto [disgeusia, hipogeusia, ageusia], parestesias y mialgias), gravedad de la COVID-19 sobre la base de los criterios de clasificación establecidos por la OMS,⁽¹⁰⁾ saturación de oxígeno al ingreso del paciente al servicio de emergencia utilizando la pulsioximetría, estado al alta hospitalaria (paciente vivo y paciente fallecido) y características de la muestra (edad, sexo, etnia y comorbilidades).

El programa estadístico informático que se utilizó para el procesamiento de datos fue SPSS versión 25.0.

Se desarrollaron tablas de frecuencias para las variables cualitativas y para las cuantitativas se calcularon medias aritméticas y desviaciones estándares.

Los estadísticos que se emplearon entre las variables cualitativas fue Chi Cuadrado (X^2) y entre variables cualitativas y cuantitativas se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Se aplicó la medida de estudio *Odds Ratio* para establecer la probabilidad estadística entre las variables de interés.

El índice de mortalidad de la población de estudio se calculó dividiendo el número de muertes por la COVID-19 con manifestaciones neurológicas para el número de personas con la misma afección patológica, el dato obtenido se multiplicó por 100 para obtener el resultado en porcentaje.

Se estableció el valor de probabilidad $p \leq 0,05$ para significación estadística de los resultados.

La investigación se realizó sobre la base de estándares éticos, legales y jurídicos, protegiendo la vida, la salud y la privacidad de los pacientes. Este estudio se rigió a los principios éticos de las investigaciones médicas en seres humanos, la Declaración de Helsinki.⁽¹¹⁾ Los principios fundamentales de la ética médica (no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia) fueron los pilares para el desarrollo de la investigación. El estudio fue netamente observacional, se relacionaron las variables de interés sin alterar la continuidad de la historia natural de la enfermedad o el manejo terapéutico de los pacientes.

Se solicitó de manera formal el consentimiento institucional informado y permiso de acceso a la información registrada en las historias clínicas de los pacientes con la COVID-19, recalando que el objetivo de la indagación de dichos documentos médico-legales fue estrictamente investigativo y académico.

El estudio fue aprobado previamente por el Comité Científico de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica del Norte.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

Del total de pacientes con manifestaciones neurológicas 144 (43,1 %) representan al género femenino y 190 (56,9 %) al masculino. La media de edad fue 54,50, con una desviación estándar de 16,517, un valor mínimo de 12 y máximo de 102. De acuerdo con la etnia 297 (88,9 %) pacientes fueron mestizos, 24 (7,2 %) indígenas, 10 (3 %) negros, 2 (0,6 %) blancos y 1 (0,3 %) montubio.

Características clínicas		Leve-moderado		Grave		Crítico		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Total		24	7,2	231	69,2	79	23,7	334	100
Comorbilidades	Hipertensión arterial	7	29,2 9,3 _a	50	21,6 66,7 _a	18	22,8 24 _a	75	22,5 100 _a
	<i>Diabetes Mellitus</i>	4	16,7 6,8 _a	43	18,6 72,9 _a	12	15,2 30,3 _a	59	17,7 100 _a
	ECV	2	8,3 16,7 _a	10	4,3 83,3 _a	0	0	12	3,6 100 _a
	ERC	1	4,2 7,1 _a	9	3,9 64,3 _a	4	5,1 28,6 _a	14	4,2 100 _a
	EPOC	0	0	5	2,2 62,5 _a	3	3,8 37,5 _a	8	2,4 100 _a
	Obesidad	5	20,8 14,3 _a	25	10,8 71,4 _a	5	6,3 14,3 _a	35	10,5 100 _a
Manifestaciones Neurológicas	SNC	1	4,2 4 _a	15	6,5 60 _a	9	11,4 36 _a	25	7,5 100 _a
	SNP	12	50 10,2 _a	91	39,4 77,1 _a	15	19 12,7 _a	118	35,3 100 _a
	SNC y SNP	11	45,8 5,8 _a	125	54,1 65,4 _a	55	69,6 28,8 _a	191	57,2 100 _a
Manifestaciones del SNC	Cefalea	12	50 6,1 _a	125	54,1 63,8 _a	59	74,7 30,1 _a	196	58,7 100 _a
	Mareo	3	12,5 11,1 _a	13	5,6 48,1 _a	11	13,9 40,7 _a	27	8,1 100 _a
	Síncope	0	0	3	1,3 100 _a	0	0	3	0,9 100 _a
	Convulsiones	0	0	2	0,9 100 _a	0	0	2	0,6 100 _a
	Alteración del estado de conciencia	0	0	11	4,8 64,7 _a	6	7,6 35,3 _a	17	5,1 100 _a
Manifestaciones del SNP	Alteración de la percepción del olfato	5	20,8 10,9 _a	27	11,5 58,7 _a	14	17,7 30,4 _a	46	13,8 100 _a
	Alteración de la percepción del gusto	2	8,3 9,5 _a	11	4,8 52,4 _a	8	10,1 38,1 _a	21	6,3 100 _a
	Parestesia	0	0	2	0,9 100 _a	0	0	2	0,6 100 _a
	Mialgias	21	87,5 7 _a	211	91,3 69,9 _a	70	88,8 23,2 _a	302	90,4 100 _a

Leyenda: ECV. Enfermedad cardiovascular; ERC. Enfermedad renal crónica; EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC. Sistema Nervioso Central; SNP. Sistema Nervioso Periférico. a. % dentro de cada como comorbilidad/manifestación

En la **Tabla 1**, se presentan las características clínicas de los pacientes. Respecto a las comorbilidades, en los pacientes graves y críticos las más frecuentes fueron la hipertensión arterial (50 [21,6 %], graves; 18 [22, 8 %], críticos) y la *diabetes mellitus* (43 [18,6 %], graves; 12 [15,2 %], críticos); sin embargo, en los pacientes leves-moderados predominó la hipertensión arterial y la obesidad con 29,2 % y 20,8 %, respectivamente. De los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hubo un mayor porcentaje que desarrollaron una enfermedad grave 83,3 %, 64,3 % y 62,5 % de los pacientes respectivamente.

Sobre la base de los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la categorización de la severidad de la COVID-19, ⁽¹⁰⁾ 24 (7,2%) pacientes tuvieron la COVID-19 leve-moderada, 231 (69,2%) la COVID-19 grave y 79 (23,7%) la COVID-19 crítica.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, en todos los casos el mayor porcentaje se concentró en pacientes que desarrollaron un estadio grave (15 [60 %], SNC; 91 [77,1 %], SNP; 125 [65,4 %], SNC y SNP). En la infección leve-moderada los síntomas del sistema nervioso periférico (SNP) fueron los más frecuentes (12 [50 %]), en contraste con la infección grave y crítica donde el conjunto de manifestaciones neurológicas centrales y periféricas tuvo un mayor porcentaje (125 [54,1 %], grave; 55 [69,6 %], crítica).

Las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central (SNC) más comunes fueron la cefalea (193 [58,7 %]), el mareo (27 [8,1 %]) y las alteraciones del estado de conciencia (17 [5,1 %]). Por otro lado, las mialgias (302 [90,4 %]) y las alteraciones de la percepción del olfato (46 [13,8 %]) fueron los síntomas más frecuentes del SNP.

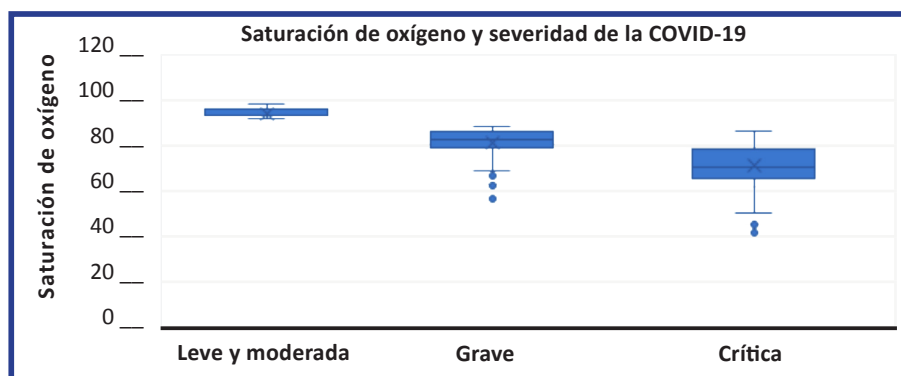


Fig. 1- Saturación de oxígeno y severidad de la COVID-19

La **Fig. 1** presenta la saturación de oxígeno según la gravedad de la COVID-19. La media de saturación de oxígeno de los pacientes con la COVID-19 leve-moderada fue 92,33 con una desviación estándar de 2,25, la media de los pacientes graves fue 80,73 y de los críticos 70,25 con desviaciones estándar de 6,89 y 11,62 respectivamente. En la comparación de medias se obtuvo diferencia significativa entre las medias de saturación de oxígeno de los diferentes estadios de la enfermedad (leve-moderado y grave, $p=0,000$; leve y crítico, $p=0,000$; grave y crítico, $p=0,000$), denotando que son variables inversamente proporcionales.

Relaciones entre variables clínicas y severidad de la COVID-19

La **Tabla 2** muestra la relación entre las variables clínicas de los pacientes y la severidad de la COVID-19.

Tabla 2- Relaciones entre variables clínicas y severidad de la COVID-19							
Variables clínicas		Leve-moderado		Grave		Crítico	
		X ²	p	X ²	p	X ²	p
Manifestaciones Neurológicas	SNC	0,411	0,521	1,063	0,302	2,281	0,131
	SNP	2,436	0,119	5,416	0,020	12,095	0,001
	SNC y SNP	1,361	0,243	2,889	0,089	6,535	0,011
Manifestaciones del SNC	Cefalea	0,804	0,370	6,452	0,011	10,926	0,001
	Mareo	0,679	0,410	6,082	0,014	4,750	0,029
	Síncope	0,234	0,628	1,350	0,245	0,938	0,333
	Convulsiones	0,156	0,693	0,897	0,344	0,630	0,430
	Alteraciones del estado de conciencia	1,387	0,239	0,167	0,683	1,344	0,246
Manifestaciones del SNP	Alteraciones de la percepción del olfato	1,086	0,297	2,740	0,098	1,359	0,244
	Alteraciones de la percepción del gusto	0,184	0,668	2,959	0,085	2,588	0,108
	Parestesia	0,156	0,693	0,897	0,344	0,623	0,430
	Mialgias	0,254	0,614	0,736	0,391	0,392	0,531
Saturación de oxígeno			0,000_a		0,002_a		0,000_a
Mortalidad		0,716	0,397	14,614	0,000	21,798	0,000

α. Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes

Las manifestaciones del SNP en conjunto presentaron una asociación fuerte y estadísticamente significativa con la COVID-19 grave ($p = 0,020$) y crítica ($p = 0,001$), pero la presencia individual de cada síntoma neurológico periférico no tuvo asociación significativa. La presencia agrupada de manifestaciones neurológicas centrales y periféricas se asoció significativamente con el desarrollo de COVID-19 crítica ($p = 0,011$).

La cefalea y el mareo mostraron una asociación significativa y fuerte con la COVID-19 grave (cefalea, $p = 0,011$; mareo, $p = 0,014$) y crítica (cefalea, $p = 0,001$; mareo, $p = 0,029$), a diferencia del resto de manifestaciones del sistema nervioso.

La saturación de oxígeno expuso una asociación estadística significativa en todos los grados de severidad de la COVID-19; leve-moderada ($p = 0,000$), grave ($p = 0,002$) y crítica ($p = 0,000$).

En cuanto a la mortalidad, los grupos de severidad grave y crítico presentaron significancia estadística ($p = 0,000$). La mortalidad fue la variable clínica que mayor fuerza de asociación presentó con respecto a la severidad de la COVID-19. Sin embargo, al asociar las manifestaciones neurológicas con el estado del paciente al alta médica, no existió diferencia significativa (alta médica y SNC $p = 0,089$, SNP $p = 0,404$, SNC y SNP $p = 0,920$).

Odds Ratio entre manifestaciones neurológicas y severidad de la COVID-19

La **Tabla 3** muestra el *Odds Ratio* entre manifestaciones neurológicas y severidad de la COVID-19, con un intervalo de confianza de 95 %.

Tabla 3- Odds Ratio entre manifestaciones neurológicas y severidad de la COVID-19										
Manifestaciones Neurológicas		Leve-moderado			Grave			Crítico		
		OR			OR			OR		
		Valor	IC 95 %		Valor	IC 95 %		Valor	IC 95 %	
			min	max		min	max		min	max
Manifestaciones Neurológicas	SNC	0,518	0,067	4,005	0,646	0,280	1,490	1,921	0,814	4,534
	SNP	1,925	0,836	4,431	1,830	1,096	3,054	0,346	0,187	0,640
	SNC y SNP	0,611	0,265	1,407	0,661	0,410	1,067	2,005	1,170	3,437
Manifestaciones del SNC	Cefalea	0,685	0,298	1,573	0,531	0,325	0,868	2,541	1,446	4,465
	Mareo	1,702	0,474	6,119	0,379	0,171	0,839	2,416	1,071	5,451
	Alteraciones del estado de conciencia	0	0	0	0,808	0,291	2,248	1,823	0,652	5,099
Manifestaciones del SNP	Alteraciones de la percepción del olfato	0,579	0,205	1,636	1,709	0,902	3,240	0,666	0,335	1,323
	Alteraciones de la percepción del gusto	1,392	0,304	6,367	0,465	0,191	1,132	2,098	0,836	5,261
	Mialgias	0,722	0,203	2,569	1,391	0,653	2,965	0,771	0,341	1,743

min. Valor mínimo / max. Valor máximo

La probabilidad de desarrollar sintomatología neurológica periférica es mayor en el grupo grave (OR= 1,830) que en el crítico (OR= 0,346). Los pacientes con la COVID-19 crítico tienen mayor probabilidad de presentar manifestaciones neurológicas centrales y periféricas de manera conjunta (OR= 2,005).

Los pacientes con la COVID-19 crítica tienen casi cinco veces más probabilidad estadística de presentar cefalea (OR= 2,541) y mareo (OR= 2,416) en comparación con los pacientes del estadio grave (cefalea, OR= 0,531; mareo, OR= 0,379)

Dentro de las manifestaciones del SNP, ningún síntoma mostró probabilidad estadística significativa en los grupos de severidad de la enfermedad.

Índice de mortalidad de la COVID-19

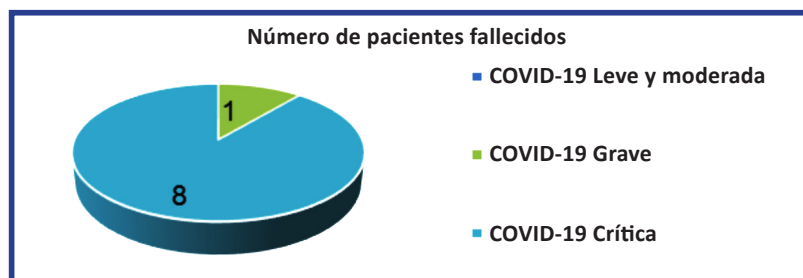


Fig. 2- Número de pacientes fallecidos y severidad de la COVID-19

La **Fig. 2** presenta los pacientes fallecidos por la COVID-19 con manifestaciones neurológicas. El total de fallecidos son 9 (2,7 %), la COVID-19 crítica abarcó el mayor porcentaje de muertes (8 [88,9 %]), a diferencia con la infección leve-moderada que no presentó decesos. El índice de mortalidad en los pacientes con la COVID-19 que presentaron manifestaciones neurológicas fue 2,69 %, siendo más significativo para los pacientes en estadio crítico (10,12 %). No obstante, el número de fallecidos no mostró diferencia significativa entre las manifestaciones del sistema nervioso (Fallecidos y SNC $p = 0,089$, SNP $p = 0,404$, SNC y SNP $p = 0,920$).

DISCUSIÓN

Las manifestaciones neurológicas se presentaron en casi un tercio de los pacientes (74,1 %), dato superior a lo informado por estudio previos, 69,3 % en México⁽¹²⁾, 57,4 % en España,⁽¹³⁾ 36,4 % en China,⁽⁶⁾ 34,7 % en Turquía⁽¹⁴⁾ y 30 % en Italia.⁽¹⁵⁾

Los pacientes con infección grave y crítica tuvieron más probabilidades de desarrollar manifestaciones neurológicas en comparación con la infección leve-moderada, de forma similar a lo publicado en una serie de casos retrospectiva.⁽⁶⁾ La presencia en conjunto de sintomatología neurológica central y periférica predominó sobre los pacientes que presentaron manifestaciones centrales o periféricas de forma aislada.⁽⁶⁾

Los síntomas del SNC informados con mayor frecuencia fueron la cefalea y mareos, semejante a lo que informó una serie de casos de 214 pacientes y una revisión sistemática y metaanálisis de 11 069 pacientes.^(6,16) Sin embargo, en aquel estudio los mareos ocuparon el primero lugar, y en este análisis la cefalea fue el síntoma que predominó. En investigaciones realizadas en China y Perú, los hallazgos fueron análogos a los descritos en el presente estudio, ubicando a la cefalea como síntoma más frecuente del SNC, pero en estos estudios no se describieron mareos.^(3,17) En un estudio mexicano la cefalea y la alteración de estado de conciencia fueron las manifestaciones neurológicas más comunes.⁽¹²⁾

La cefalea y el mareo presentaron una relación significativa con los estadios grave y crítico de la COVID-19, a diferencia de lo expuesto en una serie de casos de 138 pacientes donde solo el mareo presentó relación significativa con la gravedad de la infección⁽¹⁸⁾ y en un estudio de 841 pacientes únicamente la cefalea mostró asociación con la severidad de la COVID-19.⁽¹³⁾ En el estudio de Mao la cefalea y los mareos no mostraron diferencias significativas entre los grados de severidad de la enfermedad.⁽⁶⁾

Con respecto a las manifestaciones del SNP las más comunes en todos los grados de severidad fueron las mialgias y las alteraciones de la percepción del olfato, similar a lo reportado por el estudio peruano de 1 122 pacientes.⁽³⁾ En dos revisiones sistemáticas de 11 028 y 7 559 pacientes, las mialgias también fueron el síntoma neurológico más frecuente.^(19,20) En contraste con una revisión sistemática y una serie de casos retrospectiva de 214 pacientes, en las que las manifestaciones neurológicas periféricas más frecuentes fueron las alteraciones de la percepción del gusto y olfato.^(6,16) Las alteraciones de la percepción del olfato y las mialgias no mostraron diferencia significativa entre los grupos de severidad, similar al estudio de Mao, donde las alteraciones del olfato tampoco mostraron relación significativa con la severidad de la COVID-19.⁽⁶⁾

Los síntomas neurológicos asociados a la COVID-19 podrían explicarse porque el SARS-CoV-2 por medio de la proteína de espiga se fija al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para ingresar a las células.⁽³⁾ A nivel del sistema nervioso, el receptor ECA2 se encuentra en neuronas, células gliales, en la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el hipotálamo, la sustancia negra y el tallo cerebral.⁽³⁾ Los posibles mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2 pueden ser directos, por vía neuronal o por vía hemática; o indirectos, secundarios a la hipoxia y el daño neurológico inmunomediado por la tormenta de citosinas.⁽⁴⁾

La saturación de oxígeno se relaciona significativamente con la severidad de la COVID-19, razón por la cual es uno de los principales criterios para la clasificación de la severidad de la enfermedad.⁽¹⁰⁾

Los pacientes fallecidos con la COVID-19 y manifestaciones neurológicas representaron 2,7 %, cifra levemente inferior a la de un estudio español que reportó 4,1 %, ⁽¹³⁾ pero con gran diferencia a un estudio mexicano y metaanálisis en donde los pacientes fallecidos representan 19,6 % y 27 %, respectivamente.^(12,21) La mortalidad tiene relación significativa con los estadios graves y críticos de la COVID-19, y el índice de mortalidad es mayor en el estadio crítico, sin embargo, la mortalidad no mostró diferencia significativa en relación con las manifestaciones neurológicas, semejante a los resultados publicados en una revisión sistemática y metaanálisis.⁽²¹⁾

Como *Limitaciones* del estudio podemos declarar que presenta un grupo reducido de pacientes con la COVID-19 leve-moderado en comparación con el número de pacientes que forman parte de los estadios graves y severos de la enfermedad, debido a que la base de datos se desarrolló solo con las historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados, y dicha población tiene más probabilidades de tener comorbilidades significativas, lo que podría alterar la relación estadística de este grupo de severidad, también se debe tener en cuenta que se abarcan síntomas y signos complejos de interpretar y existe la posibilidad de que la sintomatología preceda a la enfermedad y durante el período de infección se exacerba o cambia en alguna cualidad y el paciente la refiere.

De todas formas, su presencia o ausencia es lo que se tiene en cuenta en el desarrollo de la investigación y es lo factible al ser un estudio que obtiene la información de una base de datos. Además, los datos son tomados de las historias clínicas y no directamente de los pacientes por los investigadores lo que podría significar un sesgo asociado a la interpretación de datos primarios.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con la COVID-19 son muy frecuentes, la COVID-19 crítica tiene mayor probabilidad de presentar manifestaciones neurológicas centrales y periféricas en conjunto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Actualización de casos de coronavirus en Ecuador [Internet]. Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2022 [Citado 26/01/2022]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/#::~:~:text=>
2. Vega Fernández JA, Suclupe Campos DO, Aguilar Gamboa FR. Neurological damage in SARS-CoV-2 infections. Rev la Fac Med Humana [Internet]. 2021 [Citado 26/01/2022];21(2):387-98. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000200387&lng=es&nrm=iso#B11
3. Mariños Sánchez E, Espino Alvarado P, Rodríguez L, Barreto Acevedo E. Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2020 Feb 2 [Citado 01/01/2021];83(4):243-56. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972020000400243

4. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, ElAbbadin I, ElOuahabi A. COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg* [Internet]. 2020 Aug 1 [Citado 19/11/2021];140:49-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875020311645?via%3Dihub>
5. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Neurological manifestations of COVID-19: A literature review. *Neurol Argentina* [Internet]. 2020 Oct 1 [Citado 01/06/2021];12(4):271-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurologicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689>
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [Citado 19/11/2021];77(6):683-90. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
7. Lechien JR, Chiesa Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Aug 1 [Citado 01/06/2021];277(8):2251-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>
8. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Aug 1 [Citado 26/01/2022];77(8):1018-27. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766766>
9. Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social. Ministro Zevallos recorrió el hospital San Vicente de Paúl y destacó trabajo articulado en Imbabura – Ministerio de Salud Pública [Internet]. Ecuador: Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social; 2020 [Citado 02/08/2021]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ministro-zevallos-recorrio-el-hospital-san-vicente-de-paul-y-destaco-trabajo-articulado-en-imbabura/>
10. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19 27 de mayo de 2020 Orientaciones provisionales [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [Citado 19/11/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>
11. Mazzanti Di Ruggiero MÁ. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Rev Colomb Bioética* [Internet]. 2011 Jan [Citado 26/01/2022];6(1):125-44. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1892/189219032009.pdf>
12. Flores Silva FD, García Grimshaw M, Valdés Ferrer SI, Viguera Hernández AP, Domínguez Moreno R, Tristán Samaniego DP, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 1 [Citado 02/02/2022];16(4):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8031187/>
13. Romero Sánchez CM, Díaz Maroto I, Fernández Díaz E, Sánchez Larsen Á, Layos Romero A, García García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBA COVID registry. *Neurology* [Internet]. 2020 Aug 25 [Citado 01/06/2021];95(8):e1060-70. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/95/8/e1060>
14. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci* [Internet]. 2020 Aug 1 [Citado 02/02/2022];41(8):1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316428/>
15. Luigetti M, Iorio R, Bentivoglio AR, Tricoli L, Riso V, Marotta J, et al. Assessment of neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020 Nov 1 [Citado 02/02/2022];27(11):2322-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.14444>
16. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [Citado 02/02/2022];11:687. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00687/full>
17. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28 [Citado 02/02/2022];71(15):769-77. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/769/5807944>
18. 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* [Internet]. 2020 Mar 17 [Citado 02/02/2022];323(11):1061. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>
19. Wong CKH, Wong JYH, Tang EHM, Au CH, Wai AKC. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Reports* [Internet]. 2020 Nov 13 [Citado 02/02/2022];10(1):1-16. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74988-9>
20. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [Citado 02/02/2022];11:565. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00565/full>
21. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19. *Neurology* [Internet]. 2021 Dec 7 [Citado 29/01/2022];97(23):e2269-81. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/97/23/e2269>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Katherin Anabel Peñafiel Guerrero: Conceptualización; curación de datos; análisis formal; investigación; metodología; software; visualización; redacción; redacción revisión y edición.

Jorge Luis Anaya González: Conceptualización; análisis formal; investigación; metodología; administración del proyecto; supervisión; validación; redacción revisión y edición.

Mirna Marrero Fleita: Análisis formal; investigación; supervisión; validación.

Edison Geovanny Rodríguez Cervantes: Conceptualización; análisis formal; investigación; metodología; administración del proyecto; supervisión; validación.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.