

Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo en un centro de tercer nivel de atención

Aportación original
Vol. 59
Núm. 6

Neurological manifestations in patients with severe COVID-19 in a tertiary care center

Alejandra Albarran-Sanchez^{1a}, Maura Estela Noyola-García^{1b}, Alejandra Calderón-Vallejo^{2c}, Luis Alberto Guízar-García^{1d}, Felipe de Jesús Rosales-Dueñas^{1e}, Corazón de Jesús Barrientos-Flores^{1f}, Nora Hilda Segura-Mendez^{3g}, Diana Andrea Herrera-Sánchez^{3h}, Carlos Cuevas-García⁴ⁱ

Resumen

Introducción: la enfermedad por SARS-CoV-2 denominada COVID-19 originada en China adquirió dimensiones pandémicas. De acuerdo con el reporte situacional de la OMS al 15 de marzo de 2021, la tasa de letalidad global es del 2.2%; en México se han confirmado alrededor de 194 944 defunciones por COVID-19. Estudios en China identificaron que los pacientes con COVID-19 severo, al compararlos con aquellos que cursaron con COVID-19 no severo, presentaron manifestaciones neurológicas más graves.

Objetivo: determinar la frecuencia de síntomas y manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo en un centro de tercer nivel de atención.

Material y métodos: estudio transversal, observacional y analítico, llevado a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo.

Resultados: se analizaron 183 casos, de los cuales 130 eran hombres (71%). La mediana de edad fue de 55 años (RIC: 44-65). Los síntomas neurológicos fueron: cefalea, anosmia y disgeusia. Las manifestaciones neurológicas se presentaron en 27 pacientes, la más frecuente fue la enfermedad vascular cerebral tipo isquémica (EVC) en 12 pacientes (44%) en pacientes con mayor edad, 76.5 frente a 54 años ($p = 0.000$), y con antecedente de enfermedad cardiovascular.

Conclusiones: los síntomas neurológicos más frecuentes fueron cefalea, anosmia y disgeusia. La manifestación neurológica más frecuente fue la EVC isquémica que se presentó en pacientes con COVID-19 severo de mayor edad y con antecedente de enfermedad cardiovascular.

Abstract

Background: The SARS-CoV-2 disease, called COVID-19, emerged in China has acquired pandemic dimensions. According to the WHO situational report of March 15, 2021, the global fatality rate is 2.2%; in Mexico, around 194 944 deaths have been confirmed by COVID-19. Studies in China identified that patients with severe COVID-19, when compared with those who had non-severe COVID-19, presented more severe neurological manifestations.

Objective: To determine the frequency of neurological symptoms and manifestations in patients with severe COVID-19 in a tertiary care center.

Material and methods: A cross-sectional, observational and analytical study was carried out at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, in patients hospitalized with severe COVID-19.

Results: 183 cases were analyzed, of which 130 were men (71%). The median age was 55 years (IQR: 44-65). The neurological symptoms were: headache, anosmia and dysgeusia. Neurological manifestations occurred in 27 patients (16%), the most frequent was ischemic-type cerebrovascular disease (CVD) in 12 (44%), in patients older than 76.5 years vs. 54 years ($p = 0.000$), with history of cardiovascular disease.

Conclusions: The most frequent neurological symptoms were headache, anosmia and dysgeusia. The most frequent neurological manifestation was ischemic CVD that appeared in older patients with severe COVID-19 with a history of cardiovascular disease.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Inmunología y Alergia. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Dirección. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-2693-4031^a](#), [0000-0003-1811-9467^b](#), [0000-0002-6367-9124^c](#), [0000-0001-6914-6815^d](#), [0000-0002-5570-0093^e](#), [0000-0002-7449-5961^f](#), [0000-0003-4958-6236^g](#), [0000-0003-1621-6976^h](#), [0000-0002-3314-5893ⁱ](#)

Palabras clave

Infecciones por Coronavirus
Trastornos Cerebrovasculares
Manifestaciones Neurológicas

Keywords

Coronavirus Infections
Cerebrovascular Disorders
Neurologic Manifestations

Fecha de recibido: 25/05/2021

Fecha de aceptado: 25/08/2021



Comunicación con:
Maura E. Noyola García



Teléfono:
55 5627 6900,
extensión 21909



Correo electrónico:
mnoyola.g@gmail.com

Introducción

La enfermedad por SARS-CoV-2 denominada COVID-19 originada en China adquirió dimensiones pandémicas de acuerdo con el reporte situacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) al 15 de marzo de 2021. A nivel mundial se han reportado 119 603 761 casos confirmados y 2 649 722 defunciones.¹ La tasa de letalidad global es del 2.2% y en México se han confirmado 2 167 729 casos totales y 194 944 defunciones totales por COVID-19.²

La mayoría de las personas que desarrollan caso confirmado de infección por COVID-19 manifiestan síntomas leves, aproximadamente el 14% desarrolla enfermedad severa que requiere hospitalización y de estos el 5% requerirá admisión a la unidad de cuidados intensivos; la edad avanzada y las comorbilidades se han asociado a mayor riesgo de muerte.³ La OMS define al paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (ERAG) como: paciente con infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida ≥ 38 °C y tos, con inicio en los últimos 10 días y que precisa hospitalización.⁴

La enfermedad severa y la muerte se ha observado en pacientes con edad mayor a 75 años (OR: 3.5, IC95%: 2.5-4.8). Las comorbilidades asociadas a mayor riesgo de muerte son: hipertensión (6.0-48%), enfermedades cardiovasculares (10.5%), diabetes (7.3%), enfermedades respiratorias crónicas (6.3%) y cáncer (5.6%).^{5,6,7}

La mortalidad en mayores de 65 años varía según el estudio, pero oscila entre el 8 y el 20%.^{8,9,10} En México, a diferencia de Italia, se observa una tendencia de mayor mortalidad en pacientes de menor edad.² Los factores que aumentan riesgo de ingreso a la UCI fueron un IMC mayor o igual a 35 con un OR: 3.6 (IC95%: 2.5-5.3) < 0.0001 .¹¹ Las comorbilidades asociadas a mayor mortalidad son: hipertensión arterial sistémica (OR: 2.72, IC95%: 1.60,4,64 $p = 0.0002$) diabetes mellitus (OR: 3.68, IC95%: 2-68, 5-03, $p < 0.00001$), enfermedades cardiovasculares (OR: 5.19, IC95%: 3.25, 8.29, $p < 0.00001$), respiratorias (OR: 5.15, IC95%: 2.51, 10.57, $p < 0.00001$)¹¹ y tener un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40 kg/m² (OR ajustado: 5.1, IC95%: 2.3-11.1).^{12,13}

Las manifestaciones neurológicas más comúnmente reportadas en pacientes con COVID-19 se describieron desde los primeros estudios.^{14,15} En Wuhan, China, de 214 pacientes con COVID, el 36.4% (78) de los casos tuvieron síntomas neurológicos. Los pacientes con COVID-19 severo, en comparación con los pacientes no severos, presentaron manifestaciones neurológicas más graves (45.5% frente a 30.2%), como enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica (5.7% frente a 1.08%), alteraciones en el estado

de conciencia (14.8% frente a 2.4%) y manifestaciones musculares, como rabdomiólisis (19.3% frente a 4.8%); asimismo, un paciente presentó hemorragia cerebral y falleció posteriormente por falla respiratoria ($p < 0.05$ en todas las comparaciones).^{14,15} Se observó que la enfermedad cardiovascular en COVID-19 se asoció con un mayor resultado desfavorable (RR: 2.23 [1.71,2.91], $p < 0.001$), tanto con mortalidad (RR: 2.25 [1.53,3.29], $p < 0.001$), como con severidad de la enfermedad (RR: 2.25 [1.51,3.36], $p < 0.001$).¹⁶

El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones neurológicas en los pacientes que se hospitalizaron por COVID-19 severo en un centro de tercer nivel.

Objetivo

Describir la frecuencia de síntomas y manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo en un centro de tercer nivel de atención.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, observacional y analítico, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, los datos fueron obtenidos de los expedientes de pacientes hospitalizados a partir del 1 de marzo al 30 de agosto del año 2020, con diagnóstico de COVID-19 severo usando la clasificación de gravedad descrita por la OMS, con prueba de PCR RT SARS-CoV-2 positiva, de quienes se analizaron las variables demográficas, comorbilidades y la presencia de afección del sistema nervioso central y periférico, referida por síntomas y manifestaciones a su ingreso. Los datos fueron registrados en una base y analizados con el paquete estadístico SPSS v. 25. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud 3601, con número de registro R-2021-3601-034.

Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de normalidad con Kolmogorov-Smirnov, las variables cualitativas se reportaron en frecuencias, las cuantitativas en medianas y los rangos intercuartílicos por su distribución. Asimismo, se realizó un análisis bivariado para variables cualitativas con Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher, y las variables cuantitativas con *U* de Mann-Whitney. Se calculó la razón de momios (OR) en las variables con diferencia significativa en el análisis bivariado. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 183 casos, de los cuales 130 eran hombres (71%) y 53 mujeres (29%). La mediana de edad fue de 55 años (RIC: 44-65) y un IMC de 29.9 kg/m² (RIC: 25.2-

33.7). Las comorbilidades más frecuentes fueron HAS en 76 pacientes (48.4%), DM2 en 61 (37.9%), dislipidemia en 15 (9.4%), prediabetes en 7 (4.3%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 6 (3.8%), antecedente de enfermedad cardiovascular en 4 (2.1), cardiopatía isquémica

Cuadro I Comparación de características clínicas y hallazgos bioquímicos de pacientes con COVID-19 severo con y sin manifestación neurológica de enfermedad cerebrovascular aguda

Características	EVC (n = 12)	Sin EVC (n = 171)	*p
Hombres	7 (58.3)	123 (71.9)	0.290
Edad (en años)	76.5 (70.5-78.2)	54 (43.2-64)	0.000
TAS	133.5 (123-142.2)	129 (111-136.5)	0.142
TAD	88 (74.5-118.7)	70 (65-80)	0.018
FC	91.5 (74.5-118.7)	101 (90-113.5)	0.273
HAS	8 (66.7)	68 (46.6)	0.080
DM2	4 (33.3)	57 (38)	0.682
Dislipidemia	1 (9.1)	14 (9.3)	0.630
EPOC	1 (9.1)	5 (3.3)	0.533
SAHOS	0	3 (2)	0.882
IMC	32.2 (27.1-46.8)	29.8(25.1-33.3)	0.115
Antecedente de IAM	4 (36.4)	8 (5.3)	0.029
Antecedente de EVC	2 (18.2)	2 (1.3)	0.029
Síntomas			
Días de síntomas	8 (4-14)	7(5-10)	0.243
Fiebre	3 (27.3)	118(82.5)	0.001
Tos	2 (18.2)	108 (75.5)	0.001
Disnea	4 (33.3)	104 (73.2)	0.007
Expectoración	1 (9.1)	14 (10)	0.653
Diarrea	0	18 (12.8)	0.280
Odinofagia	1 (9.1)	26 (18.4)	0.452
Dolor torácico	0	16 (11.3)	0.386
Cefalea	0	57 (40.1)	0.011
Anosmia	2 (18.2)	18 (12.7)	0.375
Disgeusia	0	6 (4.2)	0.667
Leucocitos (celx10 ³ /μL)	9.9 (5.9-17.6)	9.4 (6.7-13.7)	0.705
Neutrófilos (celx10 ³ /μL)	7.9 (4.6-14.8)	7.9 (4.7-11.6)	0.654
Linfocitos (celx10 ³ /μL)	0.980 (0.640-1.19)	0.770 (0.560-1.10)	0.375
Hemoglobina (g/dL)	13.4 (11.8-16)	15 (13.3-16.1)	0.227
Dímero D (μg/mL)	1.11 (1-1.2)	1.42 (0.79-2.7)	0.329
Glucosa (mg/dL)	111 (89.5-211)	117 (94-169.7)	0.876
Creatinina (mg/dL)	0.720 (0.81-2.2)	0.93 (0.76-1.3)	0.273
Colesterol (mg/dL)	121 (91.2-127)	130 (104-160)	0.289
LDL (mg/dL)	51 (0-68)	64 (46.2-94.2)	0.057
HDL (mg/dL)	30 (20-419)	24 (16-36)	0.354
Triglicéridos (mg/dL)	93.5 (68.7-162.2)	169 (130-234)	0.012
Ácido úrico (mg/dL)	5.4 (3.7-8)	4.2 (3.1-6.4)	0.376
Proteína C reactiva (mg/dL)	15.2 (4.5-22)	17.8 (6.1-25.7)	0.687
Ferritina (ng/mL)	626.9 (406-1574)	1189 (654-1804)	0.172
INL	8.8 (4.5-12)	10.01 (4.7-17.1)	0.638
Estancia en UCI	4 (44.4)	50 (45.9)	0.477
Días de estancia hospitalaria	7 (4-17)	10 (5-15)	0.684
Ameritó AVM	4 (40)	85 (64.4)	0.589
Muerte	7 (58.3)	86 (51.5)	0.554

mica en 12 (7.5%), EVC en 4 (7.5%), fibrilación auricular en 2 (1.3%) y valvulopatía en 2 (1.3%) (cuadro I).

Los síntomas neurológicos más frecuentes fueron cefalea en 57 pacientes (31.1%), anosmia en 20 (11.0%) y disgeusia en 6 (3.3%) (figura 1). Las manifestaciones neurológicas que se presentaron en 27 pacientes (16%) fueron: la enfermedad vascular cerebral en 12 (44.4%), el evento epiléptico convulsivo en 1 (4%), el síndrome Guillain-Barré en 1 (4%), el síndrome encefálico en 3 (1.7%), la encefalopatía en 5 (18.5%), la exacerbación de miastenia gravis (MG) en 3 (11.1%), la hidrocefalia en 1 (3.7%) y la ruptura de aneurisma con hemorragia grado IV de Fisher en 1 (3.7%) (figura 2). La mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con MG tuvieron un curso severo de la enfermedad, el 87% de ellos ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 73% necesitó ventilación mecánica.

La manifestación neurológica más frecuente fue la EVC tipo isquémico y el grupo que presentó esta manifestación fue el de mayor edad, 76.5 frente a 54 años ($p = 0.000$); en este grupo fueron menos frecuentes los síntomas respiratorios, la fiebre y la cefalea que en el grupo sin EVC, lo

Figura 1 Síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19 severo

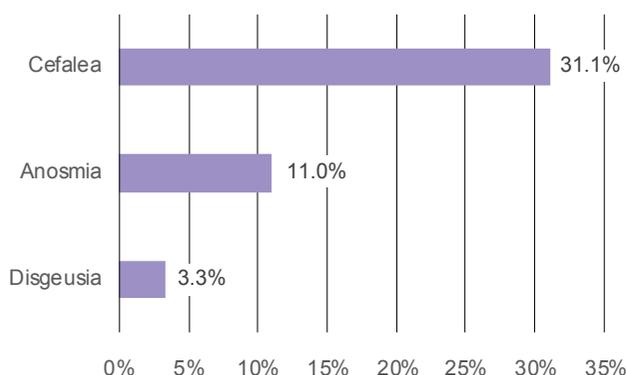
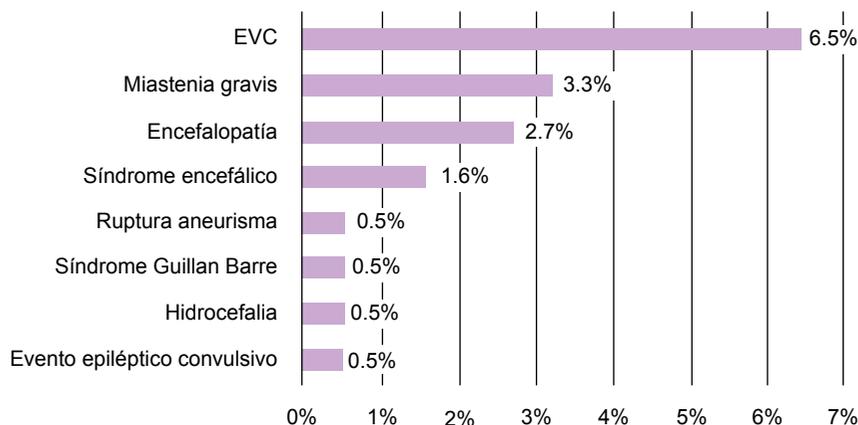


Figura 2 Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo



Cuadro II Asociación de síntomas respiratorios y riesgo de EVC en pacientes con COVID 19 severo

Síntoma	OR (IC95%)	Valor de p
Tos	0.081 (0.016-0.399)	0.007
Disnea	0.182 (0.052-0.639)	0.008
Fiebre	0.091 (0.022-0.376)	0.001
Cefalea	0.895 (0.835-0.959)	0.011

que en análisis de riesgo se observó que estos síntomas no aumentan riesgo de tener EVC ($p < 0.05$) (cuadro II).

Discusión

Las manifestaciones neurológicas tienen un espectro variable de presentación, desde cefalea y alteraciones en sentido del gusto u olfato hasta la enfermedad cerebrovascular tipo isquémico y hemorrágico. En el primer estudio publicado sobre la evaluación de manifestaciones neurológicas en COVID-19 identificamos que estas se presentaron en 78 (36.4%) de un total de 214 pacientes, las manifestaciones más frecuentes fueron derivadas del sistema nervioso central: cefalea, encefalopatía, EVC, entre otras (24.8%); seguidas por las del sistema nervioso periférico: anosmia, disgeusia y miopatías (8.9%).¹⁶ Otros estudios retrospectivos han reportado diferentes incidencias de estas manifestaciones que oscilan entre el 4.3 al 57.4%.^{17,18}

La incidencia de alteraciones del olfato va del 4.9 a 85.6%,¹⁸ la más común es la anosmia, similar a lo identificado en este estudio (11%); la incidencia de alteraciones del gusto ha sido muy variable, pues va del 0.3 al 88.8% referidos como disgeusia y ageusia, siendo que en esta serie fue de 3.8%,¹⁹ y la cefalea se reporta del 0.6 al 70.3%,¹⁹ en nuestro estudio la cefalea fue el síntoma más frecuente (31%).

La enfermedad vascular cerebral aguda se ha asociado en COVID-19 a peor pronóstico debido al aumento de la mortalidad, esto no se observó en este estudio y es muy probable que sea resultado de una población muy homogénea con elevado número de comorbilidades, así como el limitado número de pacientes con EVC. Cabe mencionar que el grupo con EVC fue el de mayor edad, similar al estudio llevado a cabo en Wuhan.¹⁶ En los pacientes que presentaron EVC tipo isquémico, este se asoció a la presencia de múltiples comorbilidades, antecedente de enfermedad aterogénica y elevado riesgo cardiovascular.^{19,20,21} El evento epiléptico convulsivo es más frecuente en niños con COVID-19, mientras que en adultos se presenta como parte del cuadro clínico de encefalitis,^{14,20} en Wuhan se reportó el 0.5% de incidencia, mientras que en España solo un paciente de 841 presentó crisis sintomáticas agudas;¹⁴ en nuestro estudio solo registramos un caso de crisis convulsivas. Reportamos un caso con síndrome de Guillain-Barré (4%), sobre lo cual es difícil precisar la incidencia ya que en la literatura solo existen reportes de casos, y la mayoría de los casos reportados tenían la presentación clínica clásica, como el nuestro.^{20,22,23} En nuestro estudio identificamos la presencia de síndrome encefálico y encefalopatía, similar a lo reportado en otras series.^{11,20}

Se observaron exacerbaciones de miastenia gravis en pacientes con diagnóstico previo, existe poca información del manejo específico en este grupo de pacientes. Se ha visto que la infección por COVID-19 y algunas terapias farmacológicas como azitromicina e hidroxicloroquina se asocian a exacerbación de la enfermedad y a mayor estancia en la UCI, sin embargo aún falta mayor información sobre el tratamiento y pronóstico específico para este grupo. Actualmente, la evidencia es de algunas series de pocos casos,^{24,25} una de las teorías de la exacerbación de la MG en pacientes con COVID-19 es que los anticuerpos que están dirigidos contra las proteínas del SARS-CoV-2 pueden reaccionar de forma cruzada con las subunidades AChR; también, el virus tiene epítomos que son similares a los componentes de la unión neuromuscular y la infección por COVID-19 puede alterar la tolerancia inmunológica.^{26,27,28,29}

Solo hubo un caso de ruptura de aneurisma con hemorragia grado IV de Fisher (3.7%), menor a lo reportado en otras series, pues en Francia se reportaron 28 pacientes con ruptura de aneurisma en contexto de infección por COVID-19 severo. No se ha explorado si la infección por COVID-19 interviene en la formación del aneurisma o en la ruptura del ya existente, es plausible que aumente la inestabilidad del aneurisma secundario a la inflamación sistémica después de la infección, pero esto aún no está claro.^{26,27}

Las manifestaciones del COVID-19 son diversas, y conocer las manifestaciones neurológicas más frecuentes es de gran importancia para dar inicio al tratamiento oportuno, aún falta más información para conocer el pronóstico y el manejo de las secuelas en pacientes con manifestaciones neurológicas en COVID-19 severo. Estos estudios pueden realizarse en el seguimiento de pacientes evaluados en estudios similares al presente.

Las limitaciones de este estudio son: el diseño, ya que la recopilación de información fue a partir de archivos clínicos, y que los hallazgos de este estudio corresponden a una población con alta comorbilidad y severidad de COVID-19, lo que no incluye todo el espectro de la enfermedad; debido a lo anterior, estos datos no pueden aplicarse a todos los pacientes con COVID-19.

Conclusión

Los síntomas neurológicos más frecuentes fueron cefalea, anosmia y disgeusia. La manifestación neurológica más frecuente fue la EVC isquémica que se presentó en pacientes con COVID-19 severo de mayor edad y antecedente de enfermedad cardiovascular.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. World Health Organization. COVID-19. Weekly Epidemiological Update Data as received by WHO from national authorities, as of 21 February 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---23-february-2021>.
2. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES/Informe técnico. COVID-19 /México. Francisco de P. Miranda N° 157, Col. Lomas de Plateros, Demarcación Territorial Álvaro Obregón, C.P. 01480. CDMX. Tel. 800 00 44800 / 55 53 37 18 45.
3. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020 (No. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4). World Health Organization.
4. Organización Mundial de la Salud. (2020). Definiciones de casos de COVID-19 utilizadas en la OMS: actualizadas en el documento titulado vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19, publicado el 16 de diciembre de 2020. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338330>. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus

- disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020:m1091. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
 7. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention: *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
 8. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
 9. CDC COVID-19 Response Team (2020). Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(12):343-346. Disponible en: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
 10. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
 11. 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. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):896-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>
 12. Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(9):1595-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.22913>
 13. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018): metodología y perspectivas [National Health and Nutrition Survey 2018-19: methodology and perspectives. *Salud Pública de Mexico*. 2019;61(6):917-923. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/11095>
 14. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A review. *Front Neurol*. 2020;11:518. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00518>
 15. 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*. 2020;77(6):683-90 doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
 16. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104949 <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949>.
 17. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937.
 18. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3437-70 doi: 10.1007/s10072-020-04801-y.
 19. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, et al. Imaging of neurologic disease in hospitalized patients with COVID-19: An Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology*. 2020;297(2):E270-3. doi: 10.1148/radiol.2020201933.
 20. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
 21. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crc.2020.04.002>
 22. Uncini A, Vallat J-M, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(10):1105-10. doi: 10.1136/jnnp-2020-324491.
 23. Guijarro-Castro C, Rosón-González M, Abreu A, García-Arratibel A, Ochoa-Mulas M. Síndrome de Guillain-Barré tras infección por SARS-CoV-2. Comentarios tras la publicación de 16 nuevos casos. *Neurología*. 2020;35(6):412-5 doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.002.
 24. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):254-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mus.26918> Albarran-Sanchez A et al. COVID-19 y manifestaciones neurológicas
 25. Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP, Zambon AA, Mendonça RH, Souza PVS, et al. Myasthenia gravis and COVID-19: Clinical characteristics and outcomes. *Front Neurol*. 2020;11:1053. doi: 10.3389/fneur.2020.01053.
 26. Aboukais R, Devalckeneer A, Boussemart P, Vromant A, Bricout N, Verdin M-F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with intracranial aneurysm rupture. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;201(106425):106425. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106425.
 27. Muhammad S, Petridis A, Cornelius JF, Hänggi D. Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;87:150-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.015>.
 28. Mas Maresma L, Barrachina Esteve O, Navarro Vilasaró M, Moreno-Ariño M. Miastenia gravis asociada a la infección por SARS-CoV-2: una conjunción de factores [Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection: a conjunction of several factors. *Revista española de geriatría y gerontología*. 2020;55(6):360-361. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.08.004>
 29. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med*. 2020;173(12):1027-8. doi: 10.7326/L20-0845.
-
- Cómo citar este artículo:** Albarran-Sanchez A, Noyola-García ME, Calderón-Vallejo A, Guizar-García LA, Rosales-Dueñas FJ, Barrientos-Flores CJ et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo en un centro de tercer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(6):545-50.