



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**CITOQUÍMICO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y COMPLICACIONES
NEUROLÓGICAS DE PACIENTES CON COVID-19 DE UN HOSPITAL NACIONAL**

Línea de investigación:

Genética y bioquímica

Tesis para optar el Título de Especialista en Bioquímica Clínica

Autor:

Quispe Aranda, David German

Asesor:

Hurtado Concha, Arístides
(ORCID: 0000-0003-2384-4735)

Jurado:

Cruz Gonzales, Gloria Esperanza
Checa Chávez, Elena Ernestina
Calderón Cumpa, Luis Yuri

Lima - Perú

2022

Referencia:

Quispe, D. (2022). *Citoquímico de líquido cefalorraquídeo y complicaciones neurológicas de pacientes con Covid-19 de un hospital nacional*. [Tesis de segunda especialidad, Universidad Nacional Federico Villarreal]. Repositorio Institucional UNFV. <https://hdl.handle.net/20.500.13084/6273>



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada (CC BY-NC-ND)

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede generar obras derivadas ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE TECNOLOGÍA MÉDICA

**CITOQUÍMICO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE PACIENTES CON COVID-
19 DE UN HOSPITAL NACIONAL**

Línea de Investigación:

Genética y bioquímica

Tesis para optar el Título de Especialista en Bioquímica Clínica

Autor

Quispe Aranda, David German

Asesor

Hurtado Concha, Arístides
(ORCID: 0000-0003-2384-4735)

Jurado

Cruz Gonzales, Gloria Esperanza

Checa Chávez, Elena Ernestina

Calderón Cumpa, Luis Yuri

Lima – Perú

2022

Índice

Resumen.....	2
Abstract.....	3
I. Introducción.....	4
1.1 Descripción y formulación del problema.....	5
1.2 Antecedentes.....	7
1.3 Objetivos.....	12
1.4 Justificación.....	12
II. Marco Teórico.....	14
2.1 Bases teóricas sobre el tema de Investigación.....	14
III. Método.....	19
3.1 Tipo de Investigación.....	19
3.2 Ámbito Temporal -Espacial.....	19
3.3 Variables.....	19
3.5 Instrumentos.....	21
3.6 Procedimientos.....	21
3.7 Análisis de datos.....	22
3.8 Consideraciones éticas.....	23
IV. Resultados.....	24
V. Discusión de resultados.....	27
VI. Conclusiones.....	29
VII. Recomendaciones.....	30
VIII.Referencias.....	31
IX. Anexos.....	37

RESUMEN

Objetivo: El presente trabajo tuvo como objetivo describir las alteraciones del examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en un Centro de Emergencia de Lima. **Método:** Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo, para lo cual se recopilaron datos del examen citoquímico de muestras procesadas entre los meses de julio a diciembre del 2020. **Resultados:** 94 muestras de líquido cefalorraquídeo fueron evaluadas de estos 30 cumplieron con los criterios de elegibilidad. En cuanto a las complicaciones neurológicas; 13 (43%) líquidos provenían de pacientes con encefalopatías. Entre las características físicas más resaltantes se observa que en general 14 (47%) líquidos fueron incoloros y 21 (70%) tuvieron un aspecto transparente. Entre los parámetros bioquímicos encontramos que la glucosa en líquido cefalorraquídeo de 9 (30%) pacientes con encefalopatía tenían valores mayores de 70 mg/dl y las proteínas totales en los líquidos cefalorraquídeos que fueron mayor de 45mg/dl fueron 6(20%) correspondientes a pacientes con encefalopatías. Entre las características citológicas, el recuento leucocitario de líquidos cefalorraquídeo de pacientes con encefalopatía fue de 10(33%) los que eran menores de 5 cel/ul. **Conclusiones:** Las muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológicas tienen un bajo recuento de leucocitos menos de 5 células/ul y las características físicas que más resaltan son líquidos incoloros y de aspecto transparente, además se observaron más casos de hiperproteínorraquia e hiperglucorraquia en estos pacientes, finalmente se determinó que el síndrome neurológico que se encontró en mayor dimensión fue la encefalopatía en pacientes COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, líquido cefalorraquídeo, citoquímico.

ABSTRACT

Objective: The present work had as objective to describe the alterations of the cytochemical examination of cerebrospinal fluid of COVID-19 patients with neurological complications, treated at an Emergency Center in Lima. **Method:** An observational, cross-sectional and descriptive study was carried out, for which data were collected from the cytochemical examination of samples processed between the months of July and December 2020. **Results:** 94 samples of cerebrospinal fluid were evaluated, of these 30 met the eligibility criteria. Regarding neurological complications; 13 (43%) liquids came from patients with encephalopathies. Among the most outstanding physical characteristics, it is observed that in general 14 (47%) liquids were colorless and 21 (70%) had a transparent appearance. Among the biochemical parameters, we found that the glucose in the cerebrospinal fluid of 9 (30%) patients with encephalopathy had values greater than 70 mg/dl and the total proteins in the cerebrospinal fluid that were greater than 45mg/dl were 6 (20%) corresponding to patients with encephalopathies. Among the cytological characteristics, the leukocyte count of cerebrospinal fluid of patients with encephalopathy was 10 (33%) those who were less than 5 cells/ul. **Conclusions:** Cerebrospinal fluid samples from COVID-19 patients with neurological complications have a low leukocyte count of less than 5 cells/ul and the physical characteristics that stand out the most are colorless liquids with a transparent appearance, in addition, more cases of hyperproteinorraquia and hyperglycorrachia in these patients, it was finally determined that the neurological syndrome that was found in greater dimension was encephalopathy in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, cerebrospinal fluid, cytochemical.

I. INTRODUCCIÓN

Los síntomas más habituales de la infección por el virus SARS-CoV-2 incluyen fiebre, fatiga, tos seca y disnea; y en casos graves se presenta síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica y trastorno de la coagulación, síntomas que se acuñan colectivamente como COVID-19. Algunos pacientes que dan positivo al SARS-CoV-2 no presentan síntomas clínicos (Zhang et al., 2020). Algunos pacientes pueden culminar en una tormenta de citoquinas que resulta en un síndrome de dificultad respiratoria aguda (Al Saiegh et al., 2020).

Se conoce que el SARS-CoV-2 tiene tendencia a invadir el sistema nervioso central, pero la fisiopatología de este virus neuroinvasor aún se conoce de manera incompleta, por lo que es importante seguir explorando el impacto de este virus en el sistema nervioso, ya que las manifestaciones neurológicas de COVID-19 no se han estudiado con rigurosidad (Asadi-Pooya & Simani, 2020). La invasión al SNC podría ocurrir, porque el SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como el de las neuronas y las células gliales, por tanto ser vulnerables a la infección por el virus (Zhou et al., 2020). Las manifestaciones neurológicas de COVID-19 no son causadas por efectos citopáticos directos sino por mecanismos indirectos mediados por el sistema inmunitario que se dirigen a varios elementos desconocidos del sistema nervioso, se conoce de la presencia incrementada de autoanticuerpos, en especial contra autoantígenos desconocidos en el cerebro, en el LCR de pacientes con COVID-19 (Lucchese, 2020).

Las manifestaciones neurológicas asociadas con COVID-19, pueden ser la presentación inicial de un proceso sistémico, como inflamación exacerbada que resulta en endotelitis, tormenta de citocinas y activación de microglías, en lugar de una invasión del SNC por SARS-CoV-2. Esta inflamación del sistema nervioso central puede asociarse con manifestaciones

neurológicas de enfermedad (Farhadian et al., 2020). El reconocimiento temprano, investigación y manejo de casos relacionados con COVID-19 de la enfermedad neurológica es un desafío que tiene como fin el conocimiento complementario de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes (Paterson et al., 2020). Las anomalías en la resonancia magnética cerebral, como el realce leptomeníngeo, y el aumento de los marcadores inflamatorios en el LCR son frecuentes en pacientes con manifestaciones neurológicas relacionadas con COVID-19 (Lersy et al., 2021).

1.1 Descripción y formulación del problema

Al día 9 setiembre de 2021 el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) informa que tenemos 2'158,493 casos confirmados, con 3,691 pacientes hospitalizados por la COVID-19 a nivel nacional, de los cuales 1,084 se encuentran hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo con ventilación mecánica y la cifra de fallecidos asciende a 198,621 (MINSA, s. f.). Clínicamente parece que la enfermedad afecta más a varones (50-60%) de edad media, con enfermedades de base y el periodo de incubación esta alrededor de 5 días con un máximo de 12 a 13 días (Trilla, 2020)

La Infección por SARS-CoV-2 se asocia con un amplio espectro de síndromes neurológicos: encefalopatías, eventos cerebrovasculares y neuropatías, como el Síndrome de Guillain Barré, afectando a todo el neuroeje, incluida la vasculatura cerebral (Neumann et al., 2020). La alta incidencia de encefalomiелitis diseminada aguda con cambios hemorrágicos, es frecuente en estos pacientes (Espíndola et al., 2021). Los trastornos cerebrovasculares graves severos, además del accidente cerebrovascular primario temprano, en una fase posterior, puede observarse microhemorragias, microinfartos, relacionadas al SARS-CoV-2, directamente con las células endoteliales de los vasos cerebrales (Keller et al., 2020). Es posible que un paciente sin ningún factor de riesgo significativo, pueda desarrollar la formación y rotura de un

aneurisma (Al Saiegh et al., 2020)

Infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) se caracterizan típicamente por una pleocitosis linfocítica del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se ha descrito una presentación de pleocitosis neutrofílica en LCR, pero se desconoce su importancia pronóstica y clínica, el 25% de los pacientes con causas virales confirmadas tiene pleocitosis neutrofílica en LCR (Jaijakul et al., 2017). Los escasos estudios citoquímicos del LCR en pacientes infectados por SARS-CoV-2 son en su mayoría anormales, con recuentos elevados de leucocitos y proteínas (Miller et al., 2020). En la actualidad la evaluación del impacto del análisis del líquido cefalorraquídeo, es esencial para optimizar la atención al paciente por lo que debe ser solicitado de manera oportuna, pues el manejo de las complicaciones neurológicas relacionadas con la infección son fundamentales para mejorar el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos (Wu et al., 2020). Es necesario por lo tanto realizar más estudios para caracterizar mejor las afecciones neurológicas en el contexto de COVID-19 y para comprender mejor qué perfiles y estudios de LCR pueden ayudar en el diagnóstico de esta enfermedad (Miller et al., 2020).

Ante los datos expuestos, cabe hacerse la pregunta

Pregunta general

¿Cómo serán los resultados del examen citoquímico de Líquido Cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas, en un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?

Preguntas específicas

¿Cuáles son las características físicas del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?

¿Cuáles son las características citológicas líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?

¿Cuáles son las características químicas del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?

¿Cuáles son las complicaciones neurológicas, motivo de la extracción del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19, atendidos en Emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?

1.2 Antecedentes

Investigaciones internacionales

Espíndola (2021) en su investigación: “*Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insight into mechanisms of disease development*”, realizado en Brasil. Analizo el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y su relación con manifestaciones neurológicas. Trabajo con 58 pacientes que fueron agrupados según su principal presentación neurológica. El LCR de pacientes con enfermedades inflamatorias neurológicas se caracterizó por pleocitosis y niveles elevados de proteína total. En este trabajo se concluyó que los pacientes con manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 tenían perfiles de LCR diversos, incluso dentro de la misma condición clínica.

Edén (2021), en su trabajo titulado “*CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms. A Case Serie*”, realizado en el Hospital Universitario Sahlgrenska-Suecia. Exploro si los pacientes hospitalizados con síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2 y síntomas neurológicos tienen evidencia de infección, inflamación y lesión del SNC, para ello evaluó el recuento de glóbulos blancos que fueron normales en todos (<3 células / μL), es decir la respuesta de los glóbulos blancos típicas de las infecciones virales del SNC

estaban ausentes. Estas características distinguen a COVID-19 de otras infecciones virales del SNC y plantean cuestiones fundamentales sobre la patobiología del SNC de la infección por SARS-CoV-2.

Lewis (2021), realizó la investigación “*Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature*” realizado en Department of Neurology, NYU Langone Medical Center-USA, quien estudio 430 pacientes, determinó que 321 pacientes tuvieron síntomas a nivel del SNC y 109 pacientes en el sistema nervioso periférico. Hubo 29/409 pacientes que tenían un recuento de leucocitos en el LCR de 21 a 100 células / μl . Con respecto a las proteínas en LCR 160/397 (40%) se observó que tenían un aumento de proteína > 60 mg/dL. La hiperproteinorraquia puede ser indicativa de la presencia de inflamación o lesión axonal y puede reflejar la existencia de anticuerpos intratecal.

Neumman (2020), en su trabajo titulado: “*Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms*”, realizado en Alemania, presentó las características neurológicas junto con los hallazgos del análisis de LCR de 30 pacientes con COVID-19, siendo los diagnósticos más frecuentes: encefalopatía (11), eventos cerebrovasculares (5), y neuropatía (poli) (9) incluyendo un síndrome de Miller-Fisher y dos síndromes de Guillain-Barré. El LCR de los pacientes en su mayoría mostró un recuento de glóbulos blancos normal o ligeramente aumentado (≤ 8 / μl) en 28 casos. La proporción de albúmina en sangre en LCR fue normal en la mayoría de los casos.

Paterson (2020), realizó la investigación “*The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and Laboratory findings Brain*”, desarrollado en University College London Hospitals, donde encontró que de 43 pacientes del estudio correspondían a : encefalopatías(n=10), síndromes inflamatorios del SNC (n=12), encefalitis (n=2), encefalomiелitis aguda diseminada (n=9), miелitis aislada (n=1) e ictus isquémicos (n=8)

asociados a un estado protrombótico. Llama la atención la alta incidencia de encefalomiелitis diseminada aguda, en particular con cambios hemorrágicos. Estas complicaciones no se relacionaron con la gravedad de la enfermedad respiratoria COVID-19.

En el trabajo de Oliveira et al (2019), titulado “*Headache and pleocytosis in CSF associated with COVID-19: Case report. Neurological Sciences*”, realizado en Brasil, indico que aunque la presentación clínica del COVID-19 es predominantemente respiratoria, más del 35% de los pacientes presentan síntomas neurológicos. Presento el caso de una mujer anciana cuyo análisis de LCR demostró un recuento celular de 21 células/ mm³ (80% de linfocitos y 20% de monocitos), 34 mg/dl de proteína y 79 mg/dl de glucosa. Mejoró después de 4 días. Este informe llama la atención sobre la participación meníngea del SARS-Cov-2.

El trabajo de investigación de Bellon (2020) titulado “*Cerebrospinal fluid features in SARS-CoV-2 RT-PCR positive patients. Clinical Infectious Diseases*” hecho en Suiza, nos describe la información de forma retrospectiva de 31 pacientes de los cuales se recopilaron datos epidemiológicos y biológicos, el estudio del LCR en resumen mostró: recuento de leucocitos normal. Las células predominantes fueron linfocitos. Se observaron macrófagos en el 60% del LCR. Los niveles de proteína y albúmina en el LCR aumentaron en un 39% y un 23% respectivamente. De confirmarse por otros grupos, estos hallazgos podrían orientar estrategias terapéuticas hacia medicamentos antiinflamatorios, en lugar de antivirales, con respecto a los relacionados con covid-19 y manifestaciones neurológicas.

Molano et al. (2020), en su investigación: “*Encefalitis viral por COVID-19: Reporte de caso*”, realizado en Colombia, da a conocer sobre el caso de un paciente varón de 57 años, el citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró: aspecto ligeramente turbio, color límpido, hematíes 21/mm³, leucocitos 5/mm³, PMN 85% y MN 15%. Como se ha descrito en la mayoría de reportes de casos o como suele verse en cuadros virales, inflamatorios o

degenerativos. El diagnóstico debe considerar con la pandemia actual, y se basa principalmente en los antecedentes de exposición sumados a la alteración neurológica y hallazgos del LCR compatible con infección viral o aislamiento del microorganismo por técnicas de amplificación genómica.

Investigaciones Nacionales

Schultz (2021), en su investigación titulada “***Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: Reporte de casos***”, trabajo hecho en Lima, reporto un paciente varón de 14 años, el análisis citoquímico de LCR fue normal: Transparente, proteínas: 24 mg/dL, glucosa: 64 mg/dL y leucocitos: 4/mm³, (MN 100%). Otro caso que informó fue de un paciente varón de siete años, se le realizó un estudio de LCR que describía: aspecto transparente, proteínas: 59 mg/dl, glucosa: 67 con leucocitos 25/mm³, MN (100%), con sospecha de encefalopatía viral.

Segura-Chávez (2021) en su trabajo: “***Síndrome de Guillain Barré e infección por SARS-CoV-2: Reporte de dos casos en Perú***”, realizado en Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (Lima), describió un primer caso de un varón de 35 años que inició enfermedad con debilidad en miembro superior izquierdo y miembros inferiores. El LCR reporto: proteínas:141 mg%, células: 03 x campo. El segundo caso fue de un Varón de 46 años que inició enfermedad con debilidad en miembros inferiores que limitó la marcha y bipedestación en los primeros 4 días, luego comprometió también miembros superiores. Refirió que 10 días previos al inicio de la debilidad cursó con cefalea, tos seca y alza térmica durante 7 días. En su LCR se observó: proteínas:228 mg%, células: 03 x campo.

Barreto (2020), en su trabajo: “***Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: Primer reporte de casos en Perú***”, realizado en el Hospital Nacional E. Rebagliati-Essalud (Lima), describió un reporte de dos casos de pacientes peruanos con encefalitis aguda concurrente a

COVID-19. El primer paciente tenía 53 años, resultado del citoquímico del LCR: 4 células/mm³ (linfo-mononucleares), proteínas 180 mg/dl y glucosa 69mg/dL. El caso 2 era una paciente mujer de 48 años, citoquímico del LCR 120 células/mm³ (90% de linfo-mononucleares), hiperproteíorraquia (73,4 mg/dL) y normogluorraquia (84mg/dL). Hubo hiperproteíorraquia en ambos pacientes sin consumo de glucosa, como suele evidenciarse en cuadros virales e inflamatorios.

Torres (2020) en su *“Tesis meningoencefalitis por SARS-COV-2 en un adulto joven asintomático respiratorio: reporte de caso”*, realizado en Trujillo, presentó un caso de un Varón de 26 años residente de Lima. Aproximadamente una semana antes del ingreso, el paciente presentó síntomas de inicio insidioso como cefalea y síntomas generales como hiporexia y astenia. El estudio del LCR revela un líquido de aspecto cristal de roca, Proteínas 147 mg/dl, glucosa 39 mg/dL, Polimorfonucleares 2%, Linfocitos 98%, Leucocitos 12 células/uL. Las características del LCR en el paciente son sugestivas de una infección viral lo que coincide con los reportes encontrados.

Sánchez (2020) en su investigación *“Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins”*, realizada en Lima, describió en un estudio observacional-descriptivo- transversal, donde trabajo con una muestra de 1122 pacientes de los cuales 354 (31,5%) presentaron alguna manifestación neurológica, en tanto que 26,9% mostraron síntomas del sistema nervioso central (SNC) y 8,4% del sistema nervioso periféricos (SNP). El síntoma más frecuente del SNC fue cefalea y como patologías: encefalopatía, ataque cerebro-vascular, isquémico, crisis epiléptica, hemorragia cerebral y encefalitis . El autor concluyo que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden presentar sintomatología neurológica y sus manifestaciones deben ser consideradas en atención oportuna e integral de casos.

1.3 Objetivos

Objetivo General.

Determinar las alteraciones del examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.

Objetivos Específicos.

Describir las características físicas del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.

Analizar las características citológicas del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.

Identificar las características químicas del del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.

Identificar las complicaciones neurológicas, motivo de la extracción del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19, atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.

1.4 Justificación

El motivo que lleva a investigar los hallazgos citoquímicos en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de pacientes infectados por SARS-CoV-2 (COVID-19) con complicaciones neurológicas, atendidos en el Centro de Emergencia de Lima Metropolitana es para caracterizar mejor a los pacientes con esta condición clínica. Además, en la búsqueda

científica académica en Perú y Latinoamérica, no encontramos mucha evidencia publicada sobre este tema. Destacar cual de estas características químicas y celulares del LCR nos podrían dar mayores luces para comprender los mecanismos virales posibles de lesiones cerebrales en pacientes peruanos, y quizás poder predecir la gravedad de las alteraciones neurológicas, guiando en la clasificación de pacientes y medir la acción de las intervenciones clínicas en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos podrían orientar estrategias terapéuticas hacia medicamentos antiinflamatorios o antivirales, con respecto a las manifestaciones neurológicas relacionadas con COVID-19. Es decir que los resultados de esta investigación tendrían un impacto positivo en la mejora del servicio de salud pues a todos pacientes con diagnóstico de COVID-19 se les sugeriría solicitar un examen de LCR para evaluar posibles complicaciones neurológicas teniendo como referencia los resultados de su examen citoquímico de fluido espinal. Con esto se podría evitar futuras atenciones de pacientes y quizás hasta se podría detectar de manera precoz alguna alteración neurológica.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Bases teóricas sobre el tema de Investigación

Examen Citoquímico de líquido cefalorraquídeo

Examen físico - Examen citológico. Según la guía H-56A tiene como propósito, procesar, almacenar e informar resultados de muestras de fluidos corporales para la caracterización de inflamatorios, infecciosos, neoplásicos y alteraciones inmunes. También discute variables pre-analíticas y pos-analíticas relacionadas con análisis celulares de fluidos corporales. Esta directriz describe métodos manuales y automatizados para enumerar componentes: físicos, celulares e identificar elementos normales y anormales. También estudios adicionales que pueden usarse para pruebas de fluidos corporales en el laboratorio clínico (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018).

Examen químico. Estos exámenes se basan en la guía del CLSI C49, que proporciona orientación a los laboratorios clínicos para la aplicación adecuada de los procedimientos de medición químicos para las pruebas de fluidos corporales y para informar los resultados. Esta guía se centra principalmente en la práctica recomendada para la verificación de los procedimientos de medición en fluidos corporales (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018, p. 56).

Complicaciones neurológicas

Encefalopatía. La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a las COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presentan factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas. Pacientes con daño neurológico previo y

síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia , que es un factor de riesgo de encefalopatía. Esta encefalopatía puede deberse a causas tóxicas y metabólicas y al efecto de la hipoxia o los fármacos (Peña et al., 2021).

Síndrome de Guillain-Barré. El mecanismo fisiopatológico clásico visto en el SGB es el daño autoinmunitario postinfeccioso. En el contexto de una infección por SARS-CoV-2, lo que refuerza la posibilidad de este mecanismo autoinmunitario es la ausencia del virus en el líquido cefalorraquídeo de gran parte de los pacientes con SGB posterior a la infección por SARS-CoV-2, además de la respuesta aparentemente beneficiosa a la inmunoglobulina endovenosa administrada. El mimetismo molecular necesita un epítipo inmunológico que sea compartido entre el virus y el huésped. Por lo tanto, últimamente se ha postulado que hay similitudes en la proteína pico del SARS-CoV-2 que tiene gran importancia en el anclaje del virus a los gangliósidos de membrana, y los glucolípidos del nervio periférico, con lo que produciría una neuropatía autoinmunitaria (Barreto-Acevedo et al., 2020).

Accidente cerebrovascular. Lesión en el cerebro ocasionada por la interrupción de la irrigación sanguínea. Varios mecanismos podrían estar en relación con el aumento del ACV en pacientes con COVID-19. El estado de hipercoagulabilidad se ha identificado como un perfil clínico frecuente en las formas más severas de la infección, lo que se asocia a niveles altos de dímero D y fibrinógeno como resultado de una respuesta inflamatoria sistémica severa que es inducida por la infección y que lleva a disfunción endotelial y fenómenos de microtrombosis. Además, se han encontrado niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19 (Carod Artal, 2020).

Líquido Cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es uno de los tres principales elementos que contiene el cráneo y contribuye con 10% del volumen intracraneal. La capacidad total de la cavidad cerebroespinal en el adulto es de 1,600 a 1,700 ml^{1,2}. El volumen de LCR varía de 50 a 70 ml en lactantes, hasta 75 a 270 ml en el adulto dividido entre el sistema ventricular (25%), canal espinal (20 a 50%) y espacio subaracnoideo (25 a 55%)^{3,7}. Por su parte, el volumen del fluido en el intersticio cerebral se estima en 100 a 300 ml. El volumen del LCR no es constante, pero sufre variaciones por diferentes motivos; puede reducirse por cambios fisiológicos en hiperventilación o compresión abdominal, en 10 y 28%, respectivamente⁶. Respecto a sus funciones, el LCR ejerce efecto protector tanto al cerebro como a la médula espinal, ya que mantiene a la masa encefálica en suspensión para disminuir su peso. Además, realiza funciones de nutrición y transporte de sustancias del metabolismo cerebral (Pérez-Neri y Aguirre-Espinosa, 2015).

COVID-19

El virus SARS-COV-2, se llamó inicialmente 2019-nuevo coronavirus (2019-nCoV) tras su aparición, hasta que el Grupo de Estudio Coronaviridae del Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al virus coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) basado en el análisis filogenético, el 11 de febrero de 2020. El mismo día, la OMS nombró la enfermedad causada por la enfermedad causada por el nuevo coronavirus Disease 2019 (COVID-19), en alineación con las mejores prácticas de la OMS para nombrar nuevas enfermedades infecciosas humanas ("WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020", s.f.)

SARS-COV-2

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario de sentido positivo envueltos de tamaño 80-220 nm de diámetro. La envoltura tiene picos de 20 nm de longitud en forma de corona que se asemejan a la corona del sol bajo microscopía electrónica, de ahí su nombre coronavirus. El virus puede causar enfermedades tanto en animales como en humanos. Lleva el genoma más grande entre los virus de ARN conocidos actualmente. Los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronaviridae en la familia Coronaviridae y el orden Nidovirales. Cuatro coronavirus son endémicos en humanos. Dos coronavirus humanos epidémicos son el SARS-CoV y el MERS-CoV. Dentro de la partícula del coronavirus, una nucleoproteína (N) envuelve el genoma del ARN para formar una estructura tubular en espiral. El SARS-CoV-2 se aisló por primera vez de una muestra de lavado broncoalveolar, y también se detectó ARN del virus en hisopos nasofaríngeos y de garganta, así como en sangre, heces, orina y saliva (Park, 2020).

Neurotropismo del SARS-COV-2

Los virus respiratorios también pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) e inducir diversas enfermedades neurológicas (neurovirulencia). Las hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basan en las siguientes evidencias: plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por otros virus respiratorios, evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies, modelos animales de infección del SNC por coronavirus humanos, existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus y pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas. Su entrada al sistema nervioso, según se ha hipotetizado, ocurre

a través del bulbo olfatorio, y el virus se disemina posteriormente a áreas específicas del sistema nervioso central, fundamentalmente el tálamo y el tallo cerebral (Busto et al., 2020).

Manifestaciones neurológicas.

En concordancia con las propiedades neurotrópicas propuestas para el SARS-CoV-2, se presentan casos clínicos, documentados desde los primeros estudios realizados, donde se exponen las afectaciones neurológicas de dicha afección, las cuales son más frecuentes en casos de infección grave y empeoran el pronóstico de los pacientes. Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios de autopsias han mostrado la presencia de tejido celular cerebral. Dentro de las manifestaciones del SNC se encuentran mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y epilepsia (Busto et al., 2020).

III. MÉTODO

3.1 Tipo de Investigación

El presente estudio es cuantitativo, de tipo aplicativo -transversal, ya que las muestras y los datos serán procesadas solo una vez (Sampieri Hernández et al., 2017). Es un estudio descriptivo-retrospectivo por que se selecciona una serie de cuestiones y se mide cada una de ellas independientemente, para así describir lo que se investiga y es no experimental por que no existe manipulación de las variables por parte del investigador (Sampieri Hernández et al., 2017).

3.2 Ámbito Temporal y Espacial

La presente investigación se desarrolló en el Centro de Emergencia de Lima Metropolitana (CELIM) o Laboratorio de Emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-EsSALUD, durante los meses de julio a diciembre del 2020.

3.3 Variables

Citoquímico de líquido cefalorraquídeo

Complicaciones neurológicas

3.4 Población y muestra

Población

La población estuvo constituida por 94 muestras de líquido cefalorraquídeo extraídas por punción lumbar de pacientes que se atendieron en el Centro de Emergencia de Lima Metropolitana, cuyos resultados se encontraban en la base de datos digital (programa Microsoft ACCES) del laboratorio de emergencia – CELIM.

Muestra

Debido a que son pocas las muestras de líquido cefalorraquídeo que se evaluaron por análisis citoquímico durante el periodo del estudio, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, por lo que no aplico cálculo del tamaño de muestral, siendo 30 las muestras que fueron clasificadas según los criterios de elegibilidad, es decir que fueron muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19 y con alteraciones neurológicas, que llegaron al Laboratorio de Emergencia, entre abril y setiembre del año 2020 que cumplieron los criterios de inclusión.

Criterios de elegibilidad

Pacientes con una prueba directa que confirme la presencia del SARS-CoV-2 a través de un hisopo nasofaríngeo (PCR / Antigénica).

Primera muestra de líquido cefalorraquídeo que llegó al laboratorio, obtenida por punción lumbar de pacientes con COVID-19 que presentaron síntomas neurológicos.

Criterios de exclusión

Muestras de líquido cefalorraquídeo con datos incompletos en los indicadores físicos, bioquímicos y celulares del examen citoquímico.

Muestras con reporte de presencia de coágulo.

Si punción lumbar fue terapéutico (es decir, quimioterapia intratecal) o estudio de diseminación de linfoma u otra neoplasia de origen hematológica.

Muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes que tengan solo una descripción diagnóstica.

3.5 Instrumentos

Se usó la ficha de recolección de datos y Formato de Registro de información de las Historias clínicas de pacientes con las características del presente estudio. Para poder obtener la información de los datos físicos, indicadores bioquímicos y celulares del examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo se transcribirán en una ficha de recolección de datos virtual (anexo A) por cada paciente. Así mismo los datos demográficos edad y sexo, u otro dato clínico relevantes obtendrán del sistema de gestión hospitalaria y del sistema digital de acreditación para poder completar la ficha.

3.6 Procedimientos

Toma de la muestra y envío al laboratorio

La muestra de líquido cefalorraquídeo se obtiene por punción lumbar, que consiste en obtener muestra de líquido por punción directa de la región lumbar, introduciendo una aguja entre dos huesos lumbares (vértebras) para extraer una muestra de líquido cefalorraquídeo, su objetivo es diagnóstico, aunque en casos seleccionados puede ser terapéutico. Luego la muestra

biológica es transportada al laboratorio acompañado de su solicitud de análisis donde están incluidos los datos completos del paciente.

Proceso del LCR en el laboratorio

Cuando la muestra llega al laboratorio, al área de proceso correspondiente se procedió a realizar el examen citoquímico, proceso estandarizado según protocolos establecidos por las guías internacionales del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI): H-56A y C49-A. Estos procesos implican detalladamente describir: las características físicas y cuantificar indicadores bioquímicos: glucosa y proteínas, así como la cuantificación de los indicadores celulares: recuento de leucocitos y recuento celular diferencial (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018). Una vez realizado el examen citoquímico solicitado por el médico se procedió a colocar los resultados obtenidos del examen citoquímico en un registro digital que se encuentra en laboratorio de emergencia – CELIM.

Recolección de los datos

Para poder obtener la información de los datos físicos, indicadores bioquímicos y celulares del examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo se transcribió en una ficha de recolección de datos (anexo A) por cada paciente. Así mismo los datos demográficos edad y sexo, u otro dato clínico relevantes se obtuvieron del sistema de gestión hospitalaria y del sistema digital de acreditación y así se completó la ficha.

3.7 Análisis de datos

Los datos posteriormente fueron ingresados a Microsoft Excel para luego ser importados al software SPSS para sus respectivos análisis y creación de gráficos. De acuerdo al diseño de investigación que he planteado, Se realizaron los análisis descriptivos de las variables de interés. Para nuestras variables cuantitativas como edad, recuento de leucocitos, glucosa

proteínas, se realizaron los cálculos de medidas de tendencia central como media, mediana y medidas de dispersión como desviación estándar y rango intercuartílico. Para nuestras variables cualitativas como sexo y algunas variables cuantitativas que decidieron trabajarse en categorías se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Considerando el análisis exploratorio de la data secundaria, realizaremos según la distribución de normalidad y se aplicara los estadísticos paramétricos o no paramétricos. Todas las estimaciones se realizaron empleando intervalos de confianza al 95%.

3.8 Consideraciones éticas

La investigación no presenta ningún riesgo para los sujetos involucrados, la extracción de los datos secundarios no tendrá información sensible y menos información personal como nombres o códigos que permitan alguna identificación del sujeto, asignaremos códigos internos para fines del estudio. Por lo tanto, la confidencialidad de los participantes en el estudio está garantizada. Como se ha indicado en la sección de procedimientos, he planteado usar los registros de los resultados de los exámenes citoquímicos de líquido cefalorraquídeo o de ser necesario las historias clínicas de pacientes con COVID-19, que fueron evaluados en el periodo abril – setiembre del 2020.

IV. RESULTADOS

Un total de 94 muestras de líquido cefalorraquídeo fueron evaluadas, de estos 30 cumplieron con los criterios de elegibilidad: inclusión.

Tabla 1

Características demográficas (n = 30)

	n (30)	%
Características demográficas		
Sexo		
Femenino	13	43
Masculino	17	57
Edad		
56-66 años	11	37
Complicaciones neurológicas		
Encefalopatía	13	43
Tumor encéfalo	7	23
Hemorragia Intra Cerebral	6	20
Hidrocefalia	2	7
Esquizofrenia	2	7

En la tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19, a quienes se les analizó el líquido cefalorraquídeo. Se observó que 17 (57%) líquidos fueron de pacientes del sexo masculino y 11 (37%) pertenecen a pacientes entre los 56 a 66 años como rango de edad de mayor promedio en estudio como dato resaltante. En cuanto a las características clínicas o complicaciones neurológicas; 13 (43%) líquidos provenían de pacientes con encefalopatías, así mismo 7 (23%) líquidos provenían de pacientes con diagnóstico de tumor de encéfalo, 6 (20%) líquidos con diagnóstico de hemorragias, finalmente 4 (13%) líquidos provenían de pacientes con esquizofrenia e hidrocefalia.

Tabla 2*Características del líquido cefalorraquídeo (n =30)*

		Encefalopatía (n =13)		Tumor Cerebral (n = 7)		Hemorragia Intracerebral (n =6)		Esquizofrenia (n =2)		Hidrocefalia (n =2)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Características físicas											
Color	Incoloro	9	30	2	7	1	3	1	3	1	3
	Amarillo	3	10	2	7	1	3	1	3	1	3
	Rojo	1	3	3	10	4	13	0	0	0	0
Aspecto	Transparente	12	40	3	10	2	7	2	7	2	7
	Ligeramente turbio	0	0	2	7	2	7	0	0	0	0
	Turbio	1	3	2	7	2	7	0	0	0	0
Características bioquímicas											
Glucosa (mg/dl)											
	Menor de 40	1	3	2	7	1	3	0	0	1	3
	40 - 70	3	10	4	13	1	3	1	3	1	3
	Mayor de 70	9	30	1	3	4	13	1	3	0	0
Proteínas (mg/dl)											
	Menor de 15	1	3	1	3	0	0	0	0	0	0
	15 - 45	6	20	1	3	1	3	1	3	0	0
	Mayor de 45	6	20	5	17	5	17	1	3	2	7
Características citológicas											
Recuento de leucocitos (células/ul)											
	Menor de 5	10	33	6	20	2	7	2	7	1	3
	Mayor de 5	3	10	1	3	4	13	0	0	1	3

Entre las características físicas más resaltantes se observa que en general 14 (47%) líquidos fueron incoloros y 21 (70%) tuvieron un aspecto transparente, correspondientes a encefalopatías como complicación neurológica más frecuente en los dos casos de descripción de características físicas.

Entre los parámetros bioquímicos encontramos que la glucosa en líquido cefalorraquídeo de 9 (30%) pacientes con encefalopatía tenían valores mayores de 70 mg/dl, los pacientes con tumor cerebral 4 (13%) tenían los niveles de glucosa entre 40 y 70 mg/dl finalmente los pacientes con hemorragia intracerebral fueron 4(13%) los que tenían valores mayores de 70 mg/dl. Las proteínas totales en los líquidos cefalorraquídeos que fueron mayor de 45mg/dl fueron 6(20%) correspondientes a pacientes con encefalopatía luego los pacientes con hemorragia y tumor cerebral fueron de 5(17%) respectivamente.

Entre las características citológicas, el recuento leucocitario de líquidos cefalorraquídeo de pacientes con encefalopatía fue de 10(33%) los que eran menores de 5 cel/ul. Por otra parte, la información recabada sobre los pacientes con tumor cerebral arroja que 6 (20%)tenían menos de 5 cel/ul y en pacientes con hemorragia los pacientes con valores de 4 (13%) tenían más de 5 cel/ul.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio describe las características físicas, citológicas y bioquímicas de líquido cefalorraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia altamente especializado.

Al comparar esta investigación con el de Neumann et al. (2020) donde asocia infección por SARS-CoV-2 con síndromes neurológicos se encontró similitud en cuanto al diagnóstico de encefalopatías en estos pacientes como síndrome más común hallado.

Espíndola et al. (2021) y Keller et al. (2020), describieron una alta incidencia de encefalomiелitis diseminada aguda con cambios hemorrágicos en estos pacientes, en este trabajo se detectó Hemorragia Intracerebral como uno de los 3 diagnósticos principales, esto trae acotación la posibilidad que un paciente sin ningún factor de riesgo, pueda desarrollar la formación y rotura de un aneurisma como lo describe en su trabajo Al Saiegh et al. (2020).

Al comparar los resultados con lo que indica Jaijakul et al., (2017), en su trabajo donde indica que el 25% de pacientes con infecciones virales del sistema nervioso central (SNC) se caracterizan típicamente por una pleocitosis linfocítica o neutrofílica del líquido cefalorraquídeo (LCR), nosotros no pudimos determinar esto pues en la mayoría de los casos de estudio los pacientes COVID-19 con alteraciones neurológicas no tenían más de 5 células/ul por lo que no se le realizó el estudio diferencial citomorfológico.

Miller et al. (2020) en su trabajo menciona que los escasos estudios citoquímicos del LCR en pacientes infectados por SARS-CoV-2 son en su mayoría anormales, resultados con los que este trabajo no se relaciona, pues a diferencia del presente trabajo este autor encontró recuentos elevados de leucocitos, en cuanto a las proteínas si tuvimos similitud en el estudio hallándose en las dos investigaciones hiperproteínorraquia.

Este trabajo presenta como limitación el tamaño muestral, que fue de 30 muestras de líquido cefalorraquídeo que se obtuvieron mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, clasificadas rigurosamente según los criterios de elegibilidad, ahora si bien la muestra puede ser poco representativa, pero hay que tener en cuenta que se realizó en pleno apogeo de la pandemia COVID-19, donde los estudios fueron realizándose día a día, para que la comunidad científica comenzara a detallar un bagaje de conocimientos, que hasta la fecha se tiene sobre el virus.

VI. CONCLUSIONES

- Las características físicas más resaltantes de las muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológica fueron líquidos incoloros y de aspecto transparente.
- Se observo que las muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológicas tienen un bajo recuento de leucocitos menos de 5 células/ul y las características físicas que más resaltan son líquidos incoloros y de aspecto transparente.
- Los pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas tienen hiperproteinorraquia y con respecto a la glucosa es más característico observar hiperglucorraquia en estos pacientes.
- La complicación neurológica que se encontró en mayor dimensión fue la encefalopatía en pacientes COVID-19, relacionándose con estudios antes descritos.

VII. RECOMENDACIONES

- Hacer estudios posteriores con mayor número de muestras analizadas, siguiendo los criterios de elegibilidad recomendados (criterios de inclusión y exclusión).
- Realizar el estudio citológico: recuento diferencial en equipos automatizados hematológicos (canal BF, para poder obtener más datos como recuento de células de alta fluorescencia (células atípicas o células sospechosas de malignidad)
- Cuantificar analítos inmuno-bioquímicos de inflamación para poder determinar concentraciones propias a nivel intratecal es decir en líquido cefalorraquídeo.

VIII. REFERENCIAS

- Al Saiegh, F., Ghosh, R., Leibold, A., Avery, M. B., Schmidt, R. F., Theofanis, T., Mouchtouris, N., Philipp, L., Peiper, S. C., Wang, Z.-X., Rincon, F., Tjounmakaris, S. I., Jabbour, P., Rosenwasser, R. H., & Gooch, M. R. (2020). Status of SARS-cov-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 91(8), 846-848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>
- Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 413, 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
- Barreto-Acevedo, E., Mariños, E., Espino, P., Troncoso, J., Urbina, L., & Valer, N. (2020). Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: Primer reporte de casos en Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 83(2), 116-122. <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3754>
- Bellon, M., Schweblin, C., Lambeng, N., Cherpillod, P., Vazquez, J., Lalive, P. H., Schibler, M., & Deffert, C. (2020). Cerebrospinal fluid features in SARS-cov-2 RT-PCR positive patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the infectious diseases' society of America*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1165>
- Busto, J. E. B. Del, Castellón, R. L., Pedroso, M. D. M., Labrada, R. R., & Pérez, L. C. V. (2020). Infección por el SARS-cov-2: De los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2), 855.
- Carod Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70(09), 311. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2018). Analysis of Body Fluids in Clinical Chemistry—C49: approved guide line. CLSI.

- De Oliveira, F. A. A., Palmeira, D. C. C., & Rocha-Filho, P. A. S. (2020). Headache and pleocytosis in CSF associated with COVID-19: Case report. *Neurological sciences : Official Journal of the Italian neurological society and of the Italian society of Clinical Neurophysiology*, 41(11), 3021-3022. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04694-x>
- Edén, A., Kanberg, N., Gostner, J., Fuchs, D., Hagberg, L., Andersson, L.-M., Lindh, M., Price, R. W., Zetterberg, H., & Gisslén, M. (2021). CSF Biomarkers in patients with COVID-19 and neurologic symptoms: A Case Series. *Neurology*, 96(2), e294-e300. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010977>
- Espíndola, O. M., Brandão, C. O., Gomes, Y. C. P., Siqueira, M., Soares, C. N., Lima, M. A. S. D., Leite, A. C. C. B., Torezani, G., Araujo, A. Q. C., & Silva, M. T. T. (2021). Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *International Journal of infectious diseases*: 102, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.044>
- Farhadian, S., Glick, L. R., Vogels, C. B. F., Thomas, J., Chiarella, J., Casanovas-Massana, A., Zhou, J., Odio, C., Vijayakumar, P., Geng, B., Fournier, J., Bermejo, S., Fauver, J.A. (2020). Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. *BMC Neurology*, 20(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01812-2>
- Jaijakul, S., Salazar, L., Wootton, S. H., Aguilera, E., & Hasbun, R. (2017). The clinical significance of neutrophilic pleocytosis in cerebrospinal fluid in patients with viral central nervous system infections. *International Journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International society for infectious diseases*, 59, 77-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.010>

- Keller, E., Brandi, G., Winklhofer, S., Imbach, L. L., Kirschenbaum, D., Frontzek, K., Steiger, P., Dietler, S., Haeberlin, M., Willms, J., Porta, F., Waeckerlin, A., Huber, M., Abela, I. A., Lutterotti, A., Stippich, C., Globas, C., Varga, Z., & Jelcic, I. (2020). Large and Small Cerebral vessel involvement in Severe COVID-19: Detailed Clinical Work up of a Case Series. *Stroke*, 51(12), 3719-3722. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031224>
- Lersy, F., Benotmane, I., Helms, J., Collange, O., Schenck, M., Brisset, J.-C., Chammas, A., Willaume, T., Lefebvre, (2021). Cerebrospinal Fluid Features in patients with Coronavirus Disease 2019 and neurological manifestations: correlation with brain magnetic resonance imaging findings in 58 Patients. *The Journal of infectious diseases*, 223(4), 600-609. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa745>
- Lewis, A., Frontera, J., Placantonakis, D. G., Lighter, J., Galetta, S., Balcer, L., & Melmed, K. R. (2021). Cerebrospinal fluid in COVID-19: A systematic review of the literature. *Journal of the neurological sciences*, 421, 117316. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117316>
- Lucchese, G. (2020). Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 indicate autoimmunity. *The Lancet. Microbe*, 1(6), e242. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30147-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30147-6)
- Miller, E. H., Namale, V. S., Kim, C., Dugue, R., Waldrop, G., Ciryam, P., Chong, A. M., Zucker, J., Miller, E. C., Bain, J. M., Willey, J. Z., Doyle, K., Boehme, A., Claassen, J., Uhlemann, A.-C., & Thakur, K. T. (2020). Cerebrospinal analysis in patients with COVID-19. *Open forum infectious diseases*, 7(11), ofaa501. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa501>
- MINSA. (s.f.). Sala situacional COVID 19- Peru. 2021. MINSA. <https://www.gob.pe>

- Molano Franco, D., Valencia, A., Nieto, V., Robayo, I., & Osorio-Perdomo, D. (2020). Encefalitis viral por COVID-19: Reporte de caso. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.005>
- Neumann, B., Schmidbauer, M. L., Dimitriadis, K., Otto, S., Knier, B., Niesen, W.-D., Hosp, J. A., Günther, A., Lindemann, S., Nagy, G., Steinberg, T., Linker, R. A., Hemmer, B., & Bösel, J. (2020). Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Journal of the neurological sciences*, 418, 117090. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117090>
- Park, S. E. (2020). Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-cov-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and Experimental Pediatrics*, 63(4), 119-124. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>
- Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreanu, L., Vivekanandam, Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: Clinical, radiological and laboratory findings. *Brain: A Journal of Neurology*, 143(10), 3104-3120. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
- Peña, S. L., Bello Quezada, M. E., & Segura Lemus, V. (2021). Manifestaciones Neurológicas y COVID-19. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*, 4(2), 69-80. <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i2.9772>
- Pérez-Neri, I., & Aguirre-Espinosa, A. C. (2015). Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. *Archivos de Neurociencias*, 20(1), 60-64. <https://doi.org/10.31157/archneurosciencesmex.v20i1.72>

- Sampieri Hernández, Collado Fernandez, & Baptista, L. (2017). Metodología de la Investigación (6ta ed.). Mcgraw-Hill Interamericana.
- Sánchez, E. M., Alvarado, P. E., Rodriguez, L., & Acevedo, E. B. (2020). Open Journal Systems. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 83(4), 243-256. <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i4.3890>
- Schult-Montoya, S. C., Pichilingue-Torres, P. R., Vásquez-Vidal, W. L., Rodríguez-Mujica, E. O., Juárez-Luna, M., Schult-Montoya, S. C., Pichilingue-Torres, P. R. & Juárez-Luna, M. (2021). Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: Reporte de casos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 38(2), 352-357. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6781>
- Segura-Chávez, D., Ordinola-Calle, D., Tagle-Lostaunau, I., Aquino-Peña, F., & Sifuentes-Monge, J. (2021). Síndrome de Guillain Barré e infección por SARS-cov-2: Reporte de dos casos en Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 84(1), 58-63.
- Torres, S. (2020). *Tesis meningoencefalitis por SARS-COV-2 en un adulto joven asintomático respiratorio: reporte de caso*. [Tesis de pregrado]. Universidad Privada Antenor Orrego
- Trilla, A. (2020). Oneworld, onehealth: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Medicina clinica*, 154(5), 175-177. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.002>
- WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-ncov on 11 February 2020. (s. F.). Recuperado 29 de septiembre de 2021, de <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., Liu, C., & Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Zhang, J., Chai, C., Li, L., Qu, M., Duan, H., Ren, L., & Zhao, H. (2020). COVID-19 with pleural effusion: A case study analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 9(5), 3710-3715. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1720>
- Zhou, Z., Kang, H., Li, S., & Zhao, X. (2020). Understanding the neurotropic characteristics of SARS-cov-2: From neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Journal of Neurology*, 267(8), 2179-2184. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>

IX. ANEXOS

Anexo A: Ficha de Recolección de Datos

Investigador principal: *Lic. David German Quispe Aranda*

Código de muestra: Edad: Género: M F

Fecha de recolección de datos:/...../..... Hora:.....

Complicación neurológica:

EXAMEN CITOQUIMICO de LÍQUIDO CEFALORROQUIDEO

Fecha en que se procesó el examen.....

CARACTERISTICAS FISICAS

ANTES DE CENTRIFUGAR

Color:..... Aspecto:..... Coágulo:.....

POST-CENTRIFUGADO (SOBRENADANTE)

Color: Aspecto: Sedimento (botón):

EXAMEN QUIMICO

Glucosa..... mg/dl Proteínas..... mg/dl

EXAMEN CITOLOGICO

Recuento de leucocitos: /ul

Recuento diferencial:

Polimorfonucleares (PMN).....%

Mononucleares (MN).....%

Observaciones:

.....

.....

Firma del investigador

Anexo B: Cuadro de recolección de datos general

OBS	EDAD	SEXO	SIN CENTRIFUGAR		BIOQUIMICA		CITOLOGICO			DIAGNOSTICO
			color	aspecto	glucosa	proteínas	leucocitos/ul	PMN%	MN%	
1	47	M	I	TP	41	74	11	10	90	HIDROCEFALIA
2	17	M	X	TP	55	43	0	0	0	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
3	48	F	X	TB	5	48	45	67	33	MALFORMACION ARTERIOVENOSA VASOS CEREBRALES
4			R	LT	4	68	20	100	0	
5	57	F	I	TP	51	50	0	0	0	ENCEFALOPATIA VIRAL
6	56	M	I	TP	55	27	0	0	0	ENCEFALOPATIA VIRAL
7	57	M	I	TP	78	47	3	0	0	ENCEFALOPATIA
8	76	M	R	LT	RA	55	1	0	0	ESTENOSIS ESPINAL
9	3	M	I	LT	5	57	2000	10	90	LLA
10	54	M	I	TP	68	19	0	0	0	ENCEFALOPATIA
11	69	F	R	TB	133	86	2	0	0	HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
12			R	TB	65	127	2	0	0	
13			R	TB	25	98	1200	20	80	
14			R	TB	RA	301	53	75	25	
15			R	TB	RA	RA	18	85	15	
16			R	TB	RA	RA	18	10	90	
17			R	TB	83	68	6	0	0	
18			R	TB	56	223	153	90	10	
19	43	F	X	TP	94	23	0	0	0	ENCEFALOPATIA VIRAL
20	44	F	I	TP	93	28	0	0	0	LLA
21			I	TP	RA	RA	0	0	0	
22	36	F	R	TB	81	86	5	0	0	ENCEFALOPATIA
23	35	M	I	TP	88	32	0	0	0	SFILIS LATENTE
24	55	M	X	LT	RA	69	72	10	90	CRIPTOCOCOCIS

25	67	M	I	TP	35	33	0	0	0	TBC SNC
26			R	LT	65	35	0	0	0	
27	57	M	I	TP	45	36	215	52	48	TUMOR BENIGNO HIPOFISIS
28	66	M	X	TP	63	37	10	0	0	HSA
29	57	F	I	TP	71	14	2	0	0	ENCEFALOPATIA
30			R	TB	61	74	0	0	0	TUMO MALIGNO ENCEFALO
31			R	TB	72	116	7	0	0	
32	54	M	R	TB	RA	RA	2	0	0	
33	77	F	I	TP	71	206	80	55	45	ENCEFALOPATIA VIRAL
34			I	TP	98	31	2	0	0	
35	23	F	R	TB	RA	216	0	0	0	LLA
36			I	TP	94	21	2	0	0	
37	35	M	I	TP	67	19	1	0	0	LLA
38	60	F	R	LT	74	87	280	96	4	HSA
39	61	M	X	TP	100	101	6	40	60	ENCEFALOPATIA
40			I	TP	57	15	0	0	0	
41	14	M	I	TP	52	RA	1	0	0	LLA
42	3	F	I	TP	49	13	2	0	0	LLA
43	46	F	I	TP	77	16	1	0	0	ENCEFALOPATIA
44			I	RA	58	68	2	0	0	
45	16	M	I	RA	58	90	0	0	0	LLA
46	47	F	I	TP	RA	23	0	0	0	LMA
47			A	TP	35	585	0	0	0	
48	51	M	R	TB	56	236	2	0	0	HIDROCEFALIA
49			A	TP	21	240	250	5	95	ENCEFALOPATIA
50			R	TB	40	45	1	0	0	
51			R	LT	40	86	5	0	0	
52	22	M	R	TB	4	196	30	20	80	
53	57	M	A	TP	38	70	1	0	0	TUMOR HIPOFISIS

54			I	TP	48	RA	0	0	0	
55	30	F	I	TP	68	15	0	0	0	TUMOR MALIGNO LOBULO TEMPORAL
56	67	M	I	TP	71	58	2	0	0	HSA
57	44	M	I	TP	70	5.6	0	0	0	TUMOR MALIGNO CEREBRO
58	15	M	I	TP	61	17	0	0	0	EPILEPSIA
59			I	TP	59	36	1	0	0	LLA
60			R	TP	61	33	2	0	0	
61	16	M	R	TB	54	RA	0	0	0	
62			R	TB	10	880	400	95	5	HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
63			R	TB	41	401	182	80	20	
64			R	LT	84	421	320	65	35	
65			A	LT	RA	RA	0	0	0	
66			R	TB	RA	RA	0	0	0	
67	65	F	R	TB	33	334	28	25	75	
68			R	TB	146	74	3	0	0	
69	54	M	A	TP	151	129	1	0	0	
70	51	F	A	TP	57	414	0	0	0	DIABETES INSIPIDA - EZQUIZOFRENIA
71			A	LT	25	289	255	60	40	TUMOR ENCEFALO
72			A	LT	42	272	400	100	0	
73			A	LT	RA	RA	2	0	0	
74			A	TP	90	6.4	13	55	45	
75	35	F	I	TP	75	13	3	0	0	
76	21	F	I	TP	48	25	5	0	0	LLA
77	22	M	R	LT	110	181	15	33	67	HSA
78	71	M	I	TP	67	RA	1	0	0	SINDROME GUILLAIN BARRE
79	73	M	I	TP	76	34	0	0	0	ENCEFALOPATIA
80	57	M	I	TP	63	142	0	0	0	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
81	21	F	R	LT	75	34	45	90	10	POLINEUROPATIA
82	53	M	I	TP	69	180	4	0	0	ENCEFALITIS AGUDA

83	71	F	I	TP	54	18	0	0	0	LINFOMA NO HODKIN
84	40	M	I	TP	57	25	0	0	0	LLA
85	32	F	I	TP	50	30	0	0	0	CEFALEA AGUDA
86	32	F	I	TP	93	19	0	0	0	ESQUIZOFRENIA
87	65	M	I	TP	79	22	1	0	0	ENCEFALOPATIA
88	31	M	A	LT	48	RA	547	0	100	LLA
89			A	LT	51	RA	120	10	90	
90			A	TP	53	36	25	80	20	
91			I	TP	RA	RA	0	0	0	
92			R	LT	56	35	2	0	0	
93			I	TP	50	23	2	0	0	
94			I	TP	56	30	4	0	0	

Anexo C. Cuadro de recolección de datos específico

OBS	Edad	genero	color	aspecto	glucosa	proteínas	leucocitos	PMN%	MN%	DIAGNOSTICO
1	57	F	I	TP	71	14	2	0	0	ENCEFALOPATIA
2	46	F	I	TP	77	16	1	0	0	ENCEFALOPATIA
3	73	M	I	TP	76	34	0	0	0	ENCEFALOPATIA
4	57	F	I	TP	51	50	0	0	0	ENCEFALOPATIA
5	56	M	I	TP	55	27	0	0	0	ENCEFALOPATIA
6	36	F	R	TB	81	86	5	0	0	ENCEFALOPATIA
7	54	M	I	TP	68	19	0	0	0	ENCEFALOPATIA
8	22	M	A	TP	21	240	250	5	95	ENCEFALOPATIA
9	61	M	X	TP	100	101	6	40	60	ENCEFALOPATIA
10	65	M	I	TP	79	22	1	0	0	ENCEFALOPATIA
11	43	F	X	TP	94	23	0	0	0	ENCEFALOPATIA
12	77	F	I	TP	71	206	80	55	45	ENCEFALOPATIA
13	57	M	I	TP	78	47	3	0	0	ENCEFALOPATIA
14	54	M	R	TB	61	74	0	0	0	TUMOR ENCEFALO
15	57	M	R	LT	65	35	0	0	0	TUMOR ENCEFALO
16	35	F	A	LT	25	289	255	60	40	TUMOR ENCEFALO
17	57	M	A	TP	38	70	1	0	0	TUMOR ENCEFALO
18	44	M	I	TP	70	5.6	0	0	0	TUMOR ENCEFALO
19	54	M	R	TB	146	74	3	0	0	TUMOR ENCEFALO
20	30	F	I	TP	68	15	0	0	0	TUMOR ENCEFALO
21	22	M	R	LT	110	181	15	33	67	HEMORRAGIA_INTRACEREBRAL
22	66	M	X	TP	63	37	10	0	0	HEMORRAGIA_INTRACEREBRAL
23	67	M	I	TP	71	58	2	0	0	HEMORRAGIA_INTRACEREBRAL
24	60	F	R	LT	74	87	280	96	4	HEMORRAGIA_INTRACEREBRAL

25	69	F	R	TB	133	86	2	0	0	HEMORRAGIA_INTRACEREBRAL
26	65	F	R	TB	10	880	400	95	5	HEMORRAGIA_INTRACEREBRAL
27	51	F	A	TP	57	414	0	0	0	ESQUIZOFRENIA
28	32	F	I	TP	93	19	0	0	0	ESQUIZOFRENIA
29	47	M	I	TP	41	74	11	10	90	HIDROCEFALIA
30	51	M	A	TP	35	585	0	0	0	HIDROCEFALIA

Anexo D. Matriz de consistencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS DE ESTUDIO	HIPÒTESIS	VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	METODOLOGIA
<p>Pregunta general</p> <p>¿Cómo serán los resultados del examen citoquímico de Líquido Ceforraquídeo de pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas, en un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?</p> <p>Preguntas específicas</p> <p>¿Cuáles son las características físicas del líquido ceforraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?</p> <p>¿Cuáles son las características citológicas líquido ceforraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?</p> <p>¿Cuáles son las características químicas del líquido ceforraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en</p>	<p>Objetivo General.</p> <p>Determinar las alteraciones del examen citoquímico de líquido ceforraquídeo de pacientes COVID-19 con complicaciones neurológicas, atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>Describir las características físicas del líquido ceforraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.</p> <p>Analizar las características citológicas del líquido ceforraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.</p> <p>Identificar las características químicas del del líquido ceforraquídeo en pacientes con COVID-19 con complicaciones</p>	No aplica	<p>Citoquímico de líquido ceforraquídeo</p> <p>Complicaciones neurológicas</p>	<p>Color de LCR</p> <p>Aspecto de LCR</p> <p>Recuento leucocitario en LCR</p> <p>Recuento diferencial leucocitario en LCR</p> <p>Determinación de glucosa en LCR</p> <p>Determinación de proteínas en LCR</p>	<p>Enfoque. Cuantitativo, relacionada por las mediciones de las variables citoquímico de líquido ceforraquídeo de pacientes con complicaciones neurológicas</p> <p>Alcance: tipo y nivel Se plantea ejecutar un estudio analítico, retrospectivo de tipo aplicativo-transversal</p> <p>Diseño Se plantea ejecutar un estudio descriptivo no experimental</p> <p>Población La población está constituida por 300 muestras de líquido ceforraquídeo extraídas por punción lumbar de pacientes que se atendieron en el Centro de Emergencia de Lima Metropolitana.</p> <p>Muestra Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, se trabajó con 30 muestras.</p> <p>Instrumento Se usará la ficha de recolección de datos y Formato de Registro de información de las Historias clínicas de pacientes</p>

<p>emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?</p> <p>¿Cuáles son las complicaciones neurológicas, motivo de la extracción del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19, atendidos en Emergencia de un Hospital Nacional en Lima-Perú, 2020?</p>	<p>neurológicas atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.</p> <p>Identificar las complicaciones neurológicas, motivo de la extracción del líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19, atendidos en un Centro de Emergencia de Lima, 2020.</p>				
--	--	--	--	--	--