

Aplicación de registro y reporte automático de parámetros fisiológicos para la trazabilidad psicofisiológica en personas post COVID-19

Juan Sebastián Moreno Escobar

Trabajo Dirigido

Tutor

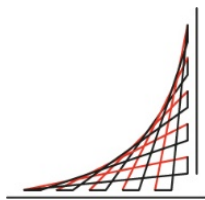
Prof. Dr. Carlos Andrés Cifuentes García

Cotutor

Prof. Dra. Marcela Cristina Múnera Ramírez



**Universidad del
Rosario**



**ESCUELA
COLOMBIANA
DE INGENIERÍA
JULIO GARAVITO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA COLOMBIANA DE INGENIERÍA JULIO GARAVITO
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA
BOGOTÁ D.C
2021**

Agradecimientos

Agradezco inicialmente al equipo de investigación en la Corporación de Rehabilitación Club de Leones Cruz del Sur, Chile, que concibió inicialmente el proyecto en que se encuentra enmarcado el presente trabajo, especialmente a Patricio Barria y a Karim Baleta por la invitación a participar y la colaboración atenta que ha permitido desarrollarlo satisfactoriamente.

Agradezco a mis compañeros de carrera con quienes hemos crecido en equipo, de quienes he obtenido numerosos aprendizajes y en quienes he encontrado un apoyo en los momentos más desafiantes de la carrera.

Por último, agradezco a todos los profesores de la Universidad del Rosario y la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito que a lo largo de estos años, nos han brindado sus conocimientos, no solo científicos, académicos e ingenieriles sino también humanos; por inspirarnos, retarnos, y sembrar en nosotros el deseo de erigir el país a través de la ingeniería. Agradezco especialmente a los tutores que dirigieron este trabajo el Dr Carlos Cifuentes y la Dra. Marcela Múnera por la atención y guía que me han brindado durante el desarrollo del mismo.

Resumen

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus del SARS-CoV-2 que presenta síntomas de neumonía viral. Se ha observado que el SARS-CoV-2 presenta capacidades neurotrópicas que junto con la respuesta inflamatoria se han hipotetizado como los desencadenantes de diversos síntomas neurológicos y neuropatológicos observados en los pacientes que padecen COVID-19, como cefalea, mareo, fatiga, patología cerebrovascular, trastornos del gusto y olfato, estados mentales alterados, entre otros. En pacientes que han sobrevivido a la COVID-19, se han reportado manifestaciones psicológicas a largo plazo como ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático. Sin embargo, se desconocen las secuelas neuropsicológicas y las secuelas sobre el sistema nervioso autónomo posteriores a la infección por SARS-CoV-2.

El presente trabajo hace parte de un proyecto general que busca desarrollar una herramienta para identificar las secuelas neuropsicológicas y sobre el sistema nervioso autónomo en pacientes que se han recuperado de COVID-19. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar una aplicación de escritorio que permita un seguimiento clínico instrumentado de las variables psicofisiológicas en múltiples pacientes.

La aplicación se desarrolló en lenguaje Python 3.8, con base en los requerimientos acordados por los colaboradores del proyecto general. Se definieron 6 objetos, para procesar 7 bioseñales: electrocardiografía (ECG), respiración (RESP), actividad electrodérmica (EDA), temperatura (TEMP), espectroscopia en el infrarrojo cercano (fNIRS), fotopletismografía (PPG), y electromiografía (EMG). Para cada objeto se definió diferentes métodos con el fin de extraer características de relevancia psicofisiológica desde las señales: ECG (frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca), RESP (frecuencia respiratoria), EDA (conductancia basal, amplitud, tiempo de elevación y tiempo de recuperación media), TEMP (máxima, media y mínima), fNIRS (saturación de oxígeno), PPG (frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca) y EMG (media del valor RMS). Se desarrolló la interfaz de usuario con 3 ventanas: la ventana principal que permite registrar y visualizar los pacientes junto con sus datos, una ventana para adicionar medidas (adquisiciones de bioseñales, lecturas de signos vitales y pruebas psicológicas) sobre los pacientes, y una ventana para observar dichas medidas. Se validó la interfaz procesando las señales adquiridas de un voluntario sano, y particularmente se validó la detección de complejos QRS en el procesamiento de ECG, y la detección de respiraciones en el procesamiento de RESP.

Se logró almacenar correctamente la información del voluntario y se extrajeron satisfactoriamente las características de las bioseñales adquiridas. Por otro lado, la detección de complejos QRS en ECG obtuvo una sensibilidad del 97.50 %, una precisión del 99.00 % y un valor-F1 del 98.24 % en la base de datos MIT/BIH Arrhythmia (n=109461 latidos). La detección de respiraciones obtuvo una sensibilidad del 94.78 %, precisión del 92.02 % y valor-F1 del 93.38 % en la base de datos BDIMC (n=7381 respiraciones).

En conclusión se logró desarrollar una aplicación de escritorio que permite almacenar y visualizar los datos de múltiples pacientes, adicionar medidas en cuanto a pruebas psicológicas, adquisiciones de bioseñales y lecturas de signos vitales. La aplicación también permite el procesamiento y extracción de características desde las bioseñales adquiridas.

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	II
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Motivación	1
1.2. Proyecto relacionado	2
1.3. Objetivos	2
1.3.1. General	2
1.3.2. Específicos	3
1.4. Contribuciones	3
1.5. Organización del documento	3
2. ESTADO DEL ARTE	5
2.1. Manifestaciones neurológicas y neuropatológicas de la COVID-19	5
2.1.1. Reportes de caso y series de casos	6
2.1.2. Estudios observacionales	7
2.2. Manifestaciones psicológicas a largo plazo en la COVID-19	9
2.3. Psicofisiología	11
2.3.1. Medidas sobre el sistema nervioso central	11
2.3.2. Medidas de actividad periférica	13
2.3.3. Pruebas psicológicas	15
2.4. Herramientas de análisis de bioseñales	16
3. METODOLOGÍA	21
3.1. Requerimientos de la aplicación	21
3.2. Desarrollo de la interfaz	22
3.2.1. Extracción de características	22
3.2.1.1. Electrocardiograma (ECG)	22
3.2.1.2. Respiración (RESP)	23
3.2.1.3. Actividad electrodérmica (EDA)	24
3.2.1.4. Temperatura periférica (TEMP)	24
3.2.1.5. Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS)	24
3.2.1.6. Electromiografía (EMG)	25
3.2.1.7. Reporte de caso	26
3.2.2. Almacenamiento	26
3.2.3. Interfaz de usuario	27

3.2.3.1.	Ventana principal	27
3.2.3.2.	Ventanas secundarias	27
3.3.	Validación de los algoritmos	28
3.3.0.1.	ECG	28
3.3.0.2.	RESP	29
4.	RESULTADOS	30
4.1.	Extracción de características (Reporte de caso)	30
4.1.1.	ECG	30
4.1.2.	RESP	30
4.1.3.	EDA	32
4.1.4.	TEMP	32
4.1.5.	fNIRS	36
4.1.6.	EMG	36
4.2.	Interfaz de usuario	41
4.3.	Validación de ECG y RESP	41
5.	DISCUSIONES	48
5.1.	Extracción de características	48
5.2.	Validación en la detección de complejos QRS y respiraciones	50
6.	CONCLUSIONES	53
7.	RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS	55
	BIBLIOGRAFÍA	56
	ANEXO	85

Índice de figuras

2.1. Posición inicial y requerida en una prueba de Torre de Londres.	18
4.1. Gráficas en tiempo y frecuencia del ECG.	31
4.2. Identificación de los complejos QRS (puntos amarillos) sobre el ECG.	31
4.3. Gráficas de HRV obtenida desde ECG.	31
4.4. Potencia espectral de HRV obtenida desde ECG.	32
4.5. Gráficas en tiempo frecuencia de RESP.	33
4.6. Localización de respiraciones (puntos amarillos) sobre la señal de respiración.	33
4.7. Serie de tiempo de la frecuencia respiratoria.	33
4.8. Gráficas de EDA, sin procesar y en μS	34
4.9. Gráficas de EDA filtrada, SCL y SCR extraídas.	34
4.10. Gráficas en tiempo y frecuencia de TEMP.	35
4.11. Gráficas de TEMP sin procesar y filtrada en $^{\circ}C$ y $^{\circ}F$	35
4.12. Gráficas en tiempo y frecuencia de fNIRS.	36
4.13. Identificación de eventos sistólicos (puntos amarillos) en fNIRS.	37
4.14. Serie de tiempo de SpO2 calculada desde fNIRS.	37
4.15. Localización de eventos sistólicos (puntos amarillos) en PPG.	37
4.16. Gráficas de HRV obtenida desde PPG.	38
4.17. Potencia espectral de HRV obtenida desde PPG.	38
4.18. Gráficas en tiempo y frecuencia de EMG.	39
4.19. Gráficas de EMG filtrado y valor RMS.	39
4.20. Interfaz principal de la aplicación.	41
4.21. Actividad para agregar un paciente nuevo.	42
4.22. Actividad para agregar una nueva adquisición.	43
4.23. Actividad para visualizar la adquisición.	44
4.24. Actividad para agregar una nueva prueba psicológica.	45
4.25. Actividad para agregar una nueva lectura de signos vitales.	46
4.26. Actividad para observar los datos del paciente cronológicamente.	46
4.27. Actividad para observar la trazabilidad de los parámetros.	47

Índice de tablas

2.1. Hallazgos neuropatológicos en reportes y series de casos de COVID-19.	6
2.2. Manifestaciones neurológicas en reportes y series de casos de COVID-19.	6
2.3. Manifestaciones neurológicas en estudios observacionales con pacientes de COVID-19.	10
2.4. Manifestaciones psicológicas a largo plazo en pacientes de COVID-19	12
2.5. Cuestionario de la escala de estrés percibido.	17
2.6. Cuestionario de la escala de severidad de la fatiga.	18
2.7. Herramientas disponibles para el análisis de múltiples bioseñales.	20
4.1. Características extraídas desde las señales adquiridas.	40
4.2. Desempeño en la detección de respiraciones.	42
4.3. Desempeño en la detección de complejos QRS.	42
5.1. Comparación del algoritmo implementado para complejos QRS con la literatura.	51

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se establecen inicialmente las causas que motivaron el desarrollo del presente trabajo, los objetivos planteados, las contribuciones que se logran y finalmente la organización del presente documento.

1.1 Motivación

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la pandemia de la COVID-19 (del inglés *coronavirus disease 2019*) causada por el virus SARS-CoV2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que tuvo su origen en la ciudad china de Wuhan en diciembre de 2019 [1].

Se ha reportado que los coronavirus humanos (junto con otros virus respiratorios) se pueden propagar hacia órganos más allá del sistema respiratorio como el sistema nervioso central [2]-[8]. Esto se evidencia ya que se encuentran partículas, antígenos y ARN virales en muestras de tejido cerebral [9]-[16], y líquido cefalorraquídeo [17]-[19], de personas infectadas, y particularmente de pacientes con esclerosis múltiple [11], [13], [16].

En cuanto a la COVID-19, diferentes series de casos postmortem han logrado detectar proteínas (por inmunohistoquímica) o ARN (por RT-PCR) virales de SARS-CoV-2 en el tejido cerebral: Matschke *et al.* [20] reportaron este hallazgo en el 53%(21/40) de los casos estudiados, Remmelink *et al.* [21] en el 82%(9/11), Solomon *et al.* [22] en el 28%(5/18), y Puelles *et al.* [23] en el 38%(8/21). Así mismo, en diferentes reportes de caso también se ha encontrado ARN (por RT-PCR) viral de SARS-CoV-2: en tejido cerebral (encontrando también partículas virales por TEM) [24], y en líquido cefalorraquídeo [25]-[27]. Por otro lado, en un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo por Maamar *et al.* [28] se encontró ARN viral sólo en el 3.2%(1/31) de las muestras tomadas de líquido cefalorraquídeo. Este neurotropismo, junto con la respuesta inmune se han hipotetizado como las principales causas de las manifestaciones neurológicas presentadas en la infección por SARS-CoV-2 [20].

Las manifestaciones neurológicas más observadas en pacientes con COVID-19 son: déficits neuropsicológicos 73.21%(n=87)[29], trastornos del gusto/olfato 70.4%(n=294)[30], fatiga/mialgia 69.6%(n=138) [31], estados mentales alterados/confusión/delirium 52.3%(n=30)[32], cefalea 40.8%(n=294)[30], encefalopatía o lesiones por hipoxia o fiebre 35.2%(n=213)[33], ata-

xia/trastornos neuromusculares 28 % (n=30)[32] y mareo 16.9 % (n=214)[34]. Por otro lado, se han observado diferentes manifestaciones psicológicas a largo plazo en pacientes que sobrevivieron a la COVID-19, tales como: trastorno de estrés postraumático (PTSD) 43 % (n=56)[29], depresión leve/moderada 30.36 % (n=56)[29], insomnio 26.45 % (n=121)[35] y ansiedad 11.94 % (n=324)[36].

La psicofisiología es una ciencia que estudia las correlaciones que existen entre los procesos psicológicos y fisiológicos del ser humano [37], [38]. Esta comprende medidas fisiológicas que permiten evaluar las interacciones entre diferentes estados psicológicos y sus manifestaciones fisiológicas [37], [39]. Los estados mencionados son producto de las interacciones con el medio en que se encuentra el sujeto estudiado, y pueden ser condiciones del sujeto mismo como trastornos psicológicos, o emociones y procesos de comportamiento desencadenados por estresores que controla el observador [37], [40]. Dichos comportamientos son evaluados cuantitativamente a través de pruebas psicológicas que permiten estimar el funcionamiento afectivo o cognitivo del sujeto evaluado [41].

No se conocen aún las secuelas neuropsicológicas ni sobre el sistema nervioso autónomo que pueden quedar a largo plazo en los pacientes que han sufrido COVID-19, y por esto es importante desarrollar una herramienta que permita realizar un seguimiento psicofisiológico a largo plazo de los pacientes que padecen COVID-19.

1.2 Proyecto relacionado

El presente trabajo está enmarcado dentro del proyecto general titulado: “Desarrollo de Plataforma de Evaluación y Seguimiento Clínico Instrumentado para la trazabilidad en personas Post COVID-19”, el cual se lleva a cabo entre el Gobierno Regional de Magallanes y Antártica Chilena y la Universidad de Magallanes, Chile, en colaboración con el Centro de Investigación en Biomecatrónica de la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito, y con el apoyo del proyecto COVIBOT financiado por la Real Academia de Ingeniería del Reino Unido - Pandemic Preparedness (Grant EXPP2021183). El objetivo principal del proyecto es elaborar una plataforma que permita realizar una trazabilidad psicofisiológica instrumentada en los sujetos que han padecido COVID-19 para estudiar las posibles secuelas neuropsicológicas y sobre el sistema nervioso autónomo que puedan presentar.

1.3 Objetivos

Teniendo en cuenta la motivación planteada, se establecen los siguientes objetivos.

1.3.1. General

Desarrollar una aplicación de escritorio para el registro y seguimiento clínico e instrumentado de las variables psicofisiológicas con características de relevancia clínica en el seguimiento de pacientes post COVID-19.

1.3.2. Específicos

1. Realizar una revisión de literatura sobre las variables relevantes dentro de la psicofisiología y sus manifestaciones particulares en pacientes que han padecido COVID-19.
2. Realizar una revisión de literatura para establecer las actuales herramientas para la adquisición y procesamiento de múltiples señales fisiológicas.
3. Desarrollar la interfaz y el código de la aplicación que permita integrar la instrumentación y medir los parámetros definidos en el estudio.
4. Realizar pruebas de validación y usabilidad que permitan evaluar las funcionalidades de la aplicación con sujetos sanos.

1.4 Contribuciones

Con el desarrollo de este trabajo se apoya la investigación clínica en cuanto a la observación, seguimiento y trazabilidad psicofisiológica, desde la adquisición de bioseñales, extracción de características, identificación de parámetros y reporte automático de las variables de interés. Particularmente se busca apoyar al personal clínico que lleva a cabo el proceso de investigación en pacientes post COVID-19 en Chile bajo el proyecto general en que se encuentra enmarcado este trabajo.

1.5 Organización del documento

En el segundo capítulo se presentan las principales manifestaciones neurológicas, neuropatológicas de los pacientes que padecen COVID-19, así como de las manifestaciones psicológicas a largo plazo. Posteriormente se presenta la psicofisiología y las medidas que son importantes dentro de esta ciencia, para finalmente presentar las herramientas que existen actualmente para el análisis de múltiples bioseñales.

En el tercer capítulo se describen inicialmente los requerimientos que presenta la aplicación, luego se expone el desarrollo de la misma a través de las funciones y de la interfaz de usuario, y por último se describe la metodología para validar particularmente la detección de complejos QRS en el electrocardiograma y la detección de respiraciones en la señal de respiración.

En el cuarto capítulo se presentan los resultados en términos del procesamiento de señales, la interfaz diseñada y la validación de los algoritmos que detectan complejos QRS y respiraciones.

En el quinto capítulo se detallan y analizan los resultados a la luz de la literatura encontrada en cada resultado.

En el sexto capítulo se presentan las conclusiones con respecto a los objetivos planteados en el presente trabajo.

En el séptimo capítulo se establecen las recomendaciones y trabajos futuros, en el corto, mediano y largo plazo.

Capítulo 2

ESTADO DEL ARTE

En esta sección se exponen inicialmente las manifestaciones neurológicas y neuropatológicas encontradas en el curso de la enfermedad por COVID-19, así como las manifestaciones psicológicas a largo plazo. Luego se exponen las medidas que son de relevancia dentro de la psicofisiología y por último se exponen las herramientas que existen actualmente para el procesamiento de múltiples bioseñales.

2.1 Manifestaciones neurológicas y neuropatológicas de la COVID-19

Se realizó una revisión de literatura para conocer las principales manifestaciones o hallazgos neurológicos del sistema nervioso central en pacientes que han padecido COVID-19 o se han infectado con el SARS-CoV-2. Para esto se realizó una búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed), utilizando la siguiente estrategia con palabras clave: (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) AND (“Central Nervous System Diseases” OR “Neuropathology” OR “Neurologic Manifestations”) AND (“Central Nervous System”); limitando la búsqueda a reportes de caso, series de casos, estudios observacionales, y artículos en inglés o español.

De esta manera se obtuvieron 215 artículos de los cuales se excluyeron publicaciones que no clasificaran como fuentes primarias de información, estudios que solo incluyeran manifestaciones del sistema nervioso periférico mas no del sistema nervioso central, estudios in-vitro y estudios en que los autores establecen que las manifestaciones neurológicas puedan estar desencadenadas por otras condiciones del paciente como coinfecciones o antecedentes, mas no por efectos provocados por el virus SARS-CoV-2. Finalmente se revisaron 154 artículos de reportes de caso o series de casos y 18 artículos de estudios observacionales que se exponen a continuación.

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus del SARS-CoV-2, que se presenta generalmente con fiebre alta, tos, disnea, escalofríos, temblores, dolor muscular, cefalea, dolor de garganta, trastornos del gusto (ageusia/hipogeusia) y/o del olfato (anosmia/hiposmia), entre otros síntomas de neumonía viral [42]. En casos severos se puede presentar coagulopatía, trombosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), convulsiones, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), falla renal, síndrome antifosfolípido

Hallazgos neuropatológicos	Porcentaje de casos y series de casos que reportan el hallazgo
Trastornos cerebrovasculares	57.14 % (88/154)
Otros hallazgos	18.18 % (28/154)
Encefalitis o meningoencefalitis	10.39 % (16/154)
Leucoencefalopatías o encefalomiелitis	5.84 % (9/154)
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	4.55 % (7/154)
Encefalopatía aguda necrotizante	3.25 % (4/154)

Tabla 2.1: Principales hallazgos neuropatológicos en reportes de caso y series de casos de COVID-19.

Manifestaciones neurológicas	Porcentaje de casos y series de casos en los que se reporta
Trastornos de la conciencia o coma	40.26 % (62/154)
Estados mentales alterados/confusión /delirium	36.36 % (56/154)
Cefalea	29.87 % (46/154)
Trastornos del lenguaje	25.32 % (39/154)
Convulsiones o status epilépticus	20.78 % (32/154)
Letargo	13.64 % (21/154)
Anosmia/hiposmia	15.58 % (24/154)
Mareo, vértigo o alucinaciones	11.04 % (17/154)
Ageusia/hipogeusia	10.39 % (16/154)
Trastornos de la visión	9.74 % (15/154)
Trastornos somatosensoriales	5.19 % (8/154)

Tabla 2.2: Principales manifestaciones neurológicas en reportes de caso y series de casos de COVID-19.

catastrófico y síndromes inflamatorios como el síndrome de liberación de citocinas, síndrome de shock tóxico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [42].

2.1.1. Reportes de caso y series de casos

En la tabla 2.1, se exponen los hallazgos neuropatológicos encontrados en los reportes de caso y series de casos revisados, con el porcentaje de artículos que reportan cada uno de los hallazgos. Así mismo en la tabla 2.2 se exponen las manifestaciones neurológicas con el respectivo porcentaje de artículos que las reportan.

Dentro de los reportes de caso y series de casos, los hallazgos neuropatológicos más reportados son los trastornos cerebrovasculares, encontrados en el 57.14 % (88/154) [43]-[130] de los artículos revisados, dentro de los cuales se encuentran: trombosis venosa cerebral, microhemorragias cerebrales, vasculitis cerebral y ACV hemorrágico/isquémico siendo este el más reportado de estos trastornos, encontrado en el 47.40 % (73/154) de los artículos [43]-[95], [98], [105]-[123]. Otros hallazgos neuropatológicos incluyen: encefalitis o meningoencefalitis 10.39 % (16/154) [27], [131]-[145], síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

4.55 % (7/154) [44], [63], [146]-[150], encefalopatía aguda necrotizante (ANE) 3.25 % (4/154) [151]-[155], leucoencefalopatías/encefalomielitis 5.84 % (9/154) [156]-[159], entre otros 18.18 % (28/154) (anomalías/lesiones inespecíficas en imágenes cerebrales, atrofia cerebral, apoplejía pituitaria, edema cerebral, pleocitocis linfocitaria, lesión axonal difusa, encefalitis por anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato, lesión citotóxica del cuerpo caloso, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible e hipertensión intracraneal) [32], [44], [50], [59], [76], [107], [113], [160]-[179].

Por otro lado, en cuanto a las manifestaciones neurológicas o síntomas, se reportaron: trastornos de la conciencia o coma en el 40.26 % (62/154) [27], [32], [43]-[193], estados mentales alterados/confusión/delirium en el 36.36 % (56/154) [27], [32], [43]-[193], cefalea en el 29.87 % (46/154) [27], [32], [43]-[193], trastornos del lenguaje en el 25.32 % (39/154), [27], [32], [43]-[193], convulsiones/status epilepticus en el 20.78 % (32/154) [27], [32], [43]-[193], letargo en el 13.64 % (21/154) [27], [32], [43]-[193], anosmia/hiposmia 15.58 % (24/154) [27], [32], [43]-[193], ageusia/hipogeusia en el 10.39 % (16/154) [27], [32], [43]-[193], trastornos de la visión en el 9.74 % (15/154) [27], [32], [43]-[193], trastornos somatosensoriales en el 5.19 % (8/154) [27], [32], [43]-[193], entre otros 11.04 % (17/154) (mareo, vértigo, y alucinaciones) [27], [32], [43]-[193].

2.1.2. Estudios observacionales

Diferentes estudios observacionales presentan la incidencia de manifestaciones neurológicas y neuropatológicas en pacientes con COVID-19 en lugares y tiempos específicos. Estos estudios se exponen a continuación.

Wang *et al.* [31] llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 138 pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 en Wuhan, China (01.01.2020-28.01.2020), reportando en cuanto a manifestaciones neurológicas: 69.6 % con fatiga, 9.4 % con mareo y 6.5 % con cefalea. Xu *et al.* [194] realizaron un estudio retrospectivo en 62 pacientes con prueba de laboratorio confirmada de SARS-CoV-2 en Zhejiang, China (10.01.2020-26.01.2020), reportando 34 % con cefalea y 52 % con mialgia o fatiga. Barillari *et al.* [30] realizaron un estudio multicéntrico en 294 pacientes diagnosticados con COVID-19, en Italia (03.2020), reportando 70.4 % con anosmia/hiposmia, 59.2 % con ageusia/hipogeusia, 40.8 % con cefalea y 38.5 % con fatiga.

De Souza *et al.* [195] realizaron un estudio transversal incluyendo 9807 casos de COVID-19 registrados en personas mayores de 60 años en Alagoas, Brasil (02.08.2020), reportando: 20.6 % con fatiga y 20.2 % con cefalea. Frontera *et al.* [196] realizaron un estudio prospectivo multicéntrico con 4491 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Nueva York, Estados Unidos (10.03.2020-20.05.2020) reportando que el 13.5 % desarrollaron trastornos neurológicos luego del inicio de los síntomas por COVID-19, de los cuales, 51 % fue encefalopatía tóxica/metabólica, 14 % ACV (accidente cerebrovascular), 11 % lesiones hipóxicas/isquémicas del cerebro, 12 % convulsiones y de estos últimos, el 46 % no tenía historial previo de convulsiones o epilepsia. Ghaffari *et al.* [197] realizaron un estudio retrospectivo con 361 pacientes hospitalizados y diagnosticados con COVID-19 en Teherán, Irán (05.03.2020-03.04.2020), reportando en cuanto a síntomas neurológicos: 30.2 % con cefalea, 19.2 % con anosmia/ageusia, 15 % con mareo y 11.4 % con estados mentales alterados.

Luigetti *et al.* [33] realizaron un estudio retrospectivo en 431 pacientes hospitalizados (no en cuidados intensivos) en Roma, Italia (14.03.2020-20.04.2020) de los cuales 213 fueron positivos para SARS-CoV-2, designados como grupo de casos y 218 que presentaban síntomas respiratorios o de gripe no graves, y que resultaron dos veces negativos para SARS-CoV-2 fueron designados como grupo de control para comparar la frecuencia de las manifestaciones neurológicas observadas entre ambos grupos. Este estudio reportó en el grupo de casos mayor frecuencia de: cefalea 4.6 % ($>0.4\%$ grupo control $p=0.0044$), encefalopatía relacionada a fiebre o hipoxia 35.2 % ($>21.1\%$ grupo control $p=0.0013$) y anosmia/hiposmia 6.1 % ($>0.9\%$ grupo control $p=0.0033$). Sin embargo, la frecuencia de ACV isquémico fue menor en el grupo de casos 0.9 % ($<3.7\%$ grupo control $p=0.0033$). Por otro lado, en el grupo de casos reportaron también encefalopatía no relacionada a fiebre o hipoxia en el 5.1 %, ageusia/disgeusia en el 2.8 %, convulsiones en el 2.8 %, mareo en el 1.4 %, deterioro del equilibrio en el 1.4 %, ACV hemorrágico en el 0.9 % y encefalitis en el 0.5 %; aunque estos últimos no fueron significativamente diferentes del grupo control.

Mao *et al.* [34] realizaron un estudio retrospectivo con 214 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 por prueba de laboratorio, en Wuhan, China (16.01.2020-19.02.2020), reportando 16.9 % con mareo, 13.1 % con cefalea, 7.5 % con deterioro del nivel de conciencia, 2.8 % con enfermedad cerebrovascular aguda, 0.5 % con ataxia, 0.5 % con convulsiones, 5.6 % con trastornos del gusto, 5.1 % con trastornos del olfato, y 1.4 % con trastornos de la visión. Abenza-Abildúa *et al.* [32] realizaron un estudio con 54 pacientes ingresados en cuidados intensivos por infección respiratoria grave de SARS-CoV-2 en España (01.04.2020-01.06.2020), que desarrollaron neumonía e insuficiencia respiratoria; el 56 % presentaron síntomas neurológicos, de los cuales el 93.33 % desarrollaron síndrome confusional agudo, 50 % patología neuromuscular, 16.66 % cefalea, 13.33 % patología cerebrovascular, 13.33 % encefalopatías/encefalitis y 26.66 % enlentecimiento leve difuso en el EEG.

Alemanno *et al.* [29] estudiaron 87 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Milán, Italia (27.03.2020-20.06.2020), de los cuales el 73.21 % presentaron déficits neuropsicológicos y el 19.5 % anosmia. Patel *et al.* [198] investigaron en un estudio retrospectivo la prevalencia de anosmia y ageusia en 141 pacientes infectados con SARS-CoV-2 en Londres, Reino Unido (01.03.2020-01.04.2020), encontrando que el 63.1 % desarrollaron ageusia y el 56.7 % desarrollaron anosmia. Klopfenstein *et al.* [199] investigaron la prevalencia de otros síntomas en 54 casos de COVID-19 con anosmia, en Francia (01.03.2020-17.03.2020) reportando fatiga en el 93 %, cefalea en el 82 %, ageusia en el 85 %, tinnitus en el 11 %, pérdida de la audición en el 7 % y visión borrosa en el 7 %.

Garcez *et al.* [200] realizaron un estudio longitudinal en 707 pacientes mayores de 50 años hospitalizados por COVID-19 en São Paulo, Brasil (30.03.2020-18.05.2020), identificando delirium en el 33 % de los cuales el 12 % ya tenían antecedentes de delirium; el 4 % de los participantes tenían diagnóstico previo de demencia, de los cuales el 73 % experimentaron delirium durante la hospitalización. Talavera *et al.* [201], estudiaron de forma retrospectiva una cohorte de 576 pacientes hospitalizados con COVID-19 mayores de 18 años en Valladolid, España (08.03.2020-11.04.2020), reportando cefalea en el 23.8 % , mareo en el 10.4 % y anosmia en el 25.3 %.

Kremer *et al.* [28] investigaron los hallazgos de MRI (resonancia magnética) cerebral en una cohorte de 37 pacientes con infección severa de COVID-19, manifestaciones neurológicas, y anomalías en MRI, en Francia (23.03.2020-27.04.2020), reportando: 73 % con alteraciones de la conciencia, 32 % con confusión y 19 % con agitación; 30 % con lesiones hemorrágicas multifocales de la materia blanca, 24 % con microhemorragias extensivas aisladas de la materia blanca, 5 % con lesiones hiperintensas del esplenio del cuerpo caloso, 5 % con ANE (encefalopatía aguda necrotizante) y 5 % con lesiones hiperintensas de los pedúnculos cerebelares.

Rothstein *et al.* [202] investigaron la incidencia de eventos cerebrovasculares en 844 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Filadelfia, Estados Unidos (15.03.2020-03.05.2020) reportando 2.4 % con ACV isquémico y 0.9 % con ICH (hemorragia intracraneal). Lodigiani *et al.* [203] investigaron las complicaciones tromboembólicas en 388 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Milán, Italia (13.02.2020-10.04.2020) reportando 2.5 % con ACV isquémico. Klok *et al.* [204] investigaron la incidencia de complicaciones trombembólicas en 184 pacientes críticos de cuidados intensivos por COVID-19 en Países Bajos (07.03.2020-05.04.2020) reportando el 1.6 % con ACV isquémico. Por otro lado, Yaghi *et al.* [205] investigaron las características del ACV en 3556 pacientes hospitalizados por COVID-19 en Nueva York, Estados Unidos (15.03.2020-19.04.2020) reportando 0.9 % con ACV isquémico.

Scullen *et al.* [206] estudiaron a 27 pacientes en condición crítica de COVID-19 con manifestaciones neurológicas en Nueva Orleans, Estados Unidos (22.04.2020) y reportaron 96.3 % con estados mentales alterados, 3.7 % con disgeusia, 7.4 % con cefalea, 14.8 % con ACV isquémico, 11.1 % con hematoma subcortical; en estudio de EEG: 40.1 % con encefalopatía generalizada y 3.7 % con NCSE (status epilepticus no convulsivo).

En la tabla 2.3 se resumen las manifestaciones neurológicas mencionadas anteriormente con la máxima y mínima frecuencia con que se reportaron en los estudios observacionales revisados. Se puede establecer entonces, que la COVID-19 puede producir daño a nivel del sistema nervioso central, ya sea por infección directa, o como consecuencia de la severidad con que se desarrolla la enfermedad, permitiendo que se desencadenen las manifestaciones neurológicas expuestas anteriormente.

2.2 Manifestaciones psicológicas a largo plazo en la COVID-19

En esta sección se realizó una revisión con el objetivo de conocer las manifestaciones psicológicas observadas a largo plazo en los pacientes que han sufrido de COVID-19; se efectuó una búsqueda en la base de datos MEDLINE (a través de PubMed) con la siguiente estrategia: “COVID-19” AND “Follow-Up Studies” AND “Mental Disorders”, encontrando inicialmente 21 resultados de los cuales se excluyeron artículos cuya población de estudio no fueron pacientes diagnosticados con COVID-19; para obtener finalmente 9 artículos que se resumen en la tabla 2.4.

Por un lado, Taquet *et al.* [207], llevaron a cabo un estudio retrospectivo con datos obtenidos de la red TriNetX que alberga cerca de 81 millones de historiales médicos [207], encontrando en 236379 pacientes diagnosticados con COVID-19, una incidencia del 33.62 % de diagnósticos

Manifestaciones neurológicas	Frecuencia en pacientes con COVID-19	
	Mínima reportada	Máxima reportada
Déficits neuropsicológicos	73.21 % (n=87) [29]	
Trastornos del gusto/olfato	2.8 % (n=213) [33]	70.4 % (n=294) [30]
Fatiga/mialgia	20.6 % (n=9807) [62]	69.6 % (n=138) [31]
Estados mentales alterados/confusión/delirium	11.4 % (n=361) [197]	52.3 % (n=30) [32]
Cefalea	4.6 % (n=213) [33]	40.8 % (n=294) [30]
Encefalopatía/Lesiones cerebrales (hipoxia/fiebre)	1.5 % (n=606) [196]	35.2 % (n=213) [33]
Ataxia/Trastornos neuromusculares	0.5 % (n=214) [34]	28 % (n=30) [32]
Mareo	1.4 % (n=213) [33]	16.9 % (n=214) [34]
Patología cerebrovascular	0.9 % (n=844) [202]	7.5 % (n=30) [32]
Encefalitis	0.5 % (n=213) [33]	7.5 % (n=30) [32]
Deterioro del nivel de conciencia	7.5 % (n=214) [34]	
Encefalopatía tóxica/metabólica	6.9 % (n=606) [196]	
Convulsiones	0.5 % (n=214) [34]	2.8 % (n=213) [33]
Trastornos de la visión	1.4 % (n=214) [34]	

Tabla 2.3: Manifestaciones neurológicas reportadas en estudios observacionales con pacientes de COVID-19.

neurológicos o psiquiátricos dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico por COVID-19; dentro de las afecciones reportadas está: hemorragia intracraneal, ACV isquémico, parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos psicóticos e insomnio.

Horn *et al.* [208], estudiaron retrospectivamente una cohorte de 180 pacientes diagnosticados por COVID-19, y encontraron una prevalencia del 6.5 % de trastorno de estrés post-traumático (PTSD) dentro del primer mes luego del inicio de los síntomas por COVID-19. Alemanno *et al.* [29] estudiaron 56 pacientes hospitalizados por COVID-19, y al primer mes desde el alta hospitalaria reportaron: déficits neuropsicológicos en el 73.21 %, depresión leve a moderada en el 30.36 % y 43 % con signos de PTSD.

Liu *et al.* [36] hicieron seguimiento a 324 pacientes en un tiempo mayor a un mes desde el alta hospitalaria por COVID-19, encontrando que durante este tiempo los pacientes experimentaron: ansiedad en el 11.94 % (n=243) de los casos leves o moderados, y 10 % (n=61) de los casos severos; y cefalea o insomnio en el 8.96 % (n=243) de los casos leves o moderados y 22.5 % (n=61) de los casos severos. Poyraz *et al.* [209] entrevistaron 284 pacientes recuperados de la infección por COVID-19, en los 50 días posteriores al diagnóstico, encontrando 34.5 % con depresión y/o ansiedad probable y/o PTSD, y 25.4 % únicamente con PTSD moderado a severo. Xu *et al.* [35] estudiaron 121 pacientes recuperados de COVID-19, 2 semanas después del alta hospitalaria encontrando: insomnio en el 26.45 % y depresión en el 9.92 %.

Barin *et al.* [210] investigaron el estado mental de 41 pacientes en un promedio de 2 meses

desde el diagnóstico por COVID-19, encontrando que el 46 % se autoreportaron como personas más preocupadas o ansiosas luego de la infección. Mazza *et al.* estudiaron 226 pacientes, 3 meses luego del alta hospitalaria y encontraron que el 35.8 % reportaron síntomas compatibles con PTSD, depresión, ansiedad o trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Por último, Xiong *et al.* [211] investigaron las secuelas en pacientes recuperados de COVID-19, en un tiempo mayor o igual a 3 meses desde el alta hospitalaria, y encontraron que el 22.7 % reportaron trastornos del sueño, depresión, ansiedad o disforia.

De los artículos revisados en esta sección, todos excepto [207],[210] y [211], establecen específicamente las pruebas psicológicas empleadas para evaluar a los sujetos. Sin embargo, en ninguno se estudió la relación de estas pruebas con manifestaciones del sistema nervioso autónomo a través de parámetros psicofisiológicos.

2.3 Psicofisiología

La psicofisiología es una ciencia que estudia las correlaciones que existen entre los procesos psicológicos y fisiológicos del ser humano [37], [38]. Específicamente se miden los procesos fisiológicos del cerebro y sistema nervioso central a través de: electroencefalografía (EEG), resonancia magnética funcional (fMRI), espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS), magnetoencefalografía (MEG), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía de emisión monofotónica (SPECT), y potencial relacionado con evento (ERP) [37]. También se miden los procesos fisiológicos modulados por el sistema nervioso autónomo evaluando la actividad periférica a través de: actividad electrodérmica (EDA), electrocardiografía (ECG), temperatura periférica(T), respiración (RESP), electrogastrografía (EGG), electromiografía (EMG) y presión arterial (BP) [37], [38]. Por otro lado, los procesos psicológicos se miden a través de pruebas psicológicas de las que se obtiene información del funcionamiento afectivo y cognitivo del sujeto estudiado [41].

2.3.1. Medidas sobre el sistema nervioso central

La electroencefalografía (EEG) es la medida directa de la actividad eléctrica cerebral a través de electrodos que se disponen sobre el cuero cabelludo [213]. Dicha actividad es producto de las sinapsis y los potenciales de acción que ocurren en diferentes regiones cerebrales [213]. Esta señal se presenta con amplitudes generalmente menores a los $75 \mu V$, su potencia se distribuye mayormente entre 0.5 Hz y 40 Hz, y su análisis se enfoca principalmente en el dominio de la frecuencia, para lo cual se subdivide el espectro en diferentes bandas: delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta(13-30 Hz), gamma (30-80 Hz) y las oscilaciones de alta frecuencia (80-200 Hz) [213], [214].

Los potenciales relacionados con evento (ERP), son las actividades eléctricas cerebrales registradas a través de EEG, que están provocadas por un estímulo que puede ser visual, auditivo, olfatorio, somatosensorial, o causado por la voluntad interna del sujeto estudiado [213]. En esta señal es necesario aplicar el estímulo varias veces y posteriormente promediar la actividad registrada cada vez, para lograr reducir el ruido, observar la respuesta en función del tiempo e identificar las deflexiones que se puedan producir y sus respectivos retardos [215], [216]. En la electroencefalografía cuantitativa (QEEG) se extraen características del EEG a

Autores	Lugar/Fecha	n**	Periodo de seguimiento	Resultados
Taquet et al. [207]	TriNetX* (20.01.2020-13.12.2020)	236379	6 meses desde el diagnóstico	33.62 % de incidencia de diagnóstico neurológico o psiquiátrico
Horn et al. [208]	Lille University Hospital (Francia) / (03.2020-05.2020)	180	1 mes desde el inicio de los síntomas (COVID-19)	6.5 % de prevalencia de PTSD
Alemanno et al. [29]	San Raffaele Hospital (Milán, Italia) / (27.03.2020-20.06.2020)	56	1 mes desde la alta hospitalaria	73.21 % déficits neuropsicológicos, 30.36 % depresión leve a moderada y 43 % signos de PTSD
Liu et al. [36]	Shenzhen Samii Medical Center (China) / (21.02.2020-21.06.2020)	324	≥ 1 mes desde la alta hospitalaria	Ansiedad: 11.94 % (casos moderados), 10 % (casos severos) Cefalea/insomnio: 8.96 % (casos moderados), 22.5 % (casos severos)
Poyraz et al. [209]	Cerrahpaşa Medical Faculty (Estambul) / (16.03.2020-14.06.2020)	284	50 días desde el diagnóstico	34.5 % con PTSD, ansiedad y/o depresión
Xu et al. [35]	Anhui Provincial Hospital, Anqing Hospital (China) / (21.02.2020-01.04.2020)	121	2 semanas desde el alta hospitalaria	26.45 % con insomnio y 9.92 % con depresión
Barin et al. [210]	Chipre del Norte / (11.02.2020-16.04.2020)	41	2 meses desde el diagnóstico	46 % autoreportados más preocupados/ansiosos
Mazza et al. [212]	IRCCS San Raffaele Hospital (Milán) / (06.04.2020-09.07.2020)	226	3 meses desde el alta hospitalaria	35.8 % reportaron síntomas psicológicos (PTSD, depresión, ansiedad, TOC)
Xiong et al. [211]	Renmin Hospital of Wuhan University (Wuhan, China) / (01.03.2020)	538	≥ 3 meses desde el alta hospitalaria	22.7 % reportados con síntomas psicológicos (trastornos del sueño, depresión, ansiedad, disforia)

Tabla 2.4: Manifestaciones psicológicas a largo plazo en pacientes de COVID-19.*Red de historiales médicos [207]. **n=número de participantes.

través de análisis espectral y de wavelet, y se utilizan dichas características como indicadores del estado cerebral [216], [217].

Por otro lado, la magnetoencefalografía (MEG) mide el cambio en los campos magnéticos generados por el flujo de corriente intracelular, a través de un arreglo de magnetómetros o gradiómetros que se encuentran posicionados en un casco muy cerca de la cabeza capturando la actividad cerebral [218], [219]. Usualmente se realiza un corregistro de la actividad capturada por el arreglo de sensores y una imagen estructural cerebral obtenida de resonancia magnética para establecer la localización de dicha actividad entre las regiones cerebrales [218], [219].

La resonancia magnética permite obtener imágenes estructurales del cerebro a través de la interacción del momento magnético nuclear de los átomos de diferentes tejidos con un campo magnético aplicado [220]. La resonancia magnética funcional (fMRI) mide indirectamente la localización de la actividad cerebral, a través de los cambios en el flujo sanguíneo el cual incrementa hacia las regiones más activas del cerebro [220].

Así mismo la espectroscopia funcional del infrarrojo cercano (fNIRS), permite obtener información indirecta de la actividad cerebral midiendo cambios en la concentración de hemoglobina oxigenada y desoxigenada los cuales son producto del flujo sanguíneo que incrementa debido a la actividad [221]. Esta técnica utiliza la ley de Beer-Lambert modificada que tiene en cuenta las pérdidas por dispersión de la luz y se utilizan varios sensores dispuestos sobre el cuero cabelludo [221]. Cada sensor emplea dos o más fuentes de luz dentro del rango cercano al infrarrojo (650-950 nm) pues en esta ventana óptica se minimiza la absorción de la luz en el agua, proteínas y hemoglobina y permite que se propague más profundo en el tejido para capturar la actividad cerebral y emplea un fotodetector para capturar la atenuación [221]. Al utilizar la ley de Beer-Lambert, hace posible también calcular la saturación de oxígeno [221].

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica que permite obtener imágenes funcionales del cuerpo y particularmente del cerebro, al detectar y localizar la interacción de un radiotrazador con el tejido a través de la captura de los dos fotones de la radiación gamma producidos cuando un positrón que proviene del decaimiento radiactivo del trazador se aniquila con un electrón cercano, [222]. En la tomografía por emisión monofotónica (SPECT), también se generan imágenes funcionales de la misma forma, sin embargo, el radiotrazador tiene decaimiento gamma y sólo produce un fotón [223]. Diversos radiotrazadores se han desarrollado para estudiar diferentes procesos a nivel cerebral como el metabolismo de la glucosa, o para identificar proteínas objetivo que se pueden unir reversiblemente a al radiotrazador [224].

2.3.2. Medidas de actividad periférica

La actividad electrodérmica (EDA) es la alteración en la conductancia eléctrica de la piel que se produce por cambios en la sudoración, provocados por el sistema nervioso autónomo en respuesta al estrés agudo o como mecanismo de termorregulación [225], [226]. Esta actividad se captura al aplicar un bajo voltaje constante a través de 2 electrodos posicionados generalmente en las huellas de los dedos 1 y 2, y medir la conductancia eléctrica que se encuentra en el orden de los microSiemens μS y puede presentar variaciones al aplicar un estímulo [226], [227].

La señal capturada presenta dos componentes: la actividad tónica denominada conductancia basal (SCL) que varía lentamente a través del tiempo y la actividad fásica que se compone de deflexiones positivas rápidas seguidas de una recuperación lenta que se denominan respuestas de conductancia de la piel (SCR) y pueden ocurrir debido a un estímulo [226], [227]. De esta señal se mide la amplitud (A), definida como la diferencia en la conductancia entre el pico en una SCR y el valle previo, la latencia que es el tiempo entre el estímulo y la primera SCR que se encuentre en una ventana de 1 a 5 s desde el estímulo, el tiempo de elevación (RT) que es el tiempo entre el pico y el valle previo de la SCR y el tiempo de recuperación media ($T_{1/2}$) que es lo que dura la señal en recuperarse desde el pico hasta la mitad de su amplitud [228].

La electrocardiografía (ECG) es la medida directa de la actividad eléctrica del corazón que se produce por la despolarización y repolarización del músculo cardiaco, a través de electrodos dispuestos sobre el tórax o las extremidades [229]. La señal registrada presenta en condiciones normales: la onda P que refleja la despolarización auricular originada en el nodo sinusal, el complejo QRS que representa la despolarización ventricular y la onda T que representa la repolarización ventricular [229].

Al identificar los complejos QRS en una señal de ECG se puede obtener la frecuencia cardiaca del inverso del periodo cardiaco que es el tiempo entre complejos QRS sucesivos [229]. El nodo sinusal recibe información del sistema nervioso autónomo, lo que le permite modular la frecuencia cardiaca en respuesta a situaciones como el estrés o el ejercicio, y a cambios en la inspiración o espiración en lo que se conoce como arritmia sinusal respiratoria [229]. Por esto la frecuencia cardiaca es de particular importancia dentro de la psicofisiología, y más específicamente la variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) que se refiere a la señal obtenida de calcular pulso a pulso el periodo cardiaco o la frecuencia cardiaca [37]. Esta señal se analiza en frecuencia y se estima la potencia en diferentes bandas: muy baja frecuencia (VLF; 0-0.04 Hz), baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz), alta frecuencia (HF; 0.15-0.4 Hz); y se calcula también la relación LF/HF [230].

Así mismo el sistema nervioso autónomo también regula la presión arterial tanto en reposo como en respuesta a estímulos externos, y se ha evidenciado que su actividad se encuentra atenuada en la hipertensión esencial [231], [232]. Diferentes métodos se han desarrollado para medir la presión arterial. Por un lado están los métodos auscultatorio y oscilométrico que permiten obtener una medida de la presión arterial sistólica y diastólica, directa en el método auscultatorio e indirecta en el método oscilométrico [232]; por otro lado se encuentra el método continuo que permite una medida ininterrumpida de la presión arterial [233].

La temperatura de la piel está también relacionada con la actividad del sistema nervioso autónomo el cual regula el flujo sanguíneo a través de la vasodilatación y vasoconstricción, cambiando así la transferencia de calor que se hace desde dentro del cuerpo a través de la circulación periférica [234]. Su rango normal se encuentra entre 33.5°C (92.3°F) y 36.9°C (98.4°F) [235].

Por otro lado, La respiración se ha vinculado al esfuerzo mental, las emociones, factores de personalidad y estrés subjetivo [236]. La espirometría y neumotacografía permiten cuantificar los volúmenes, flujos y tiempos involucrados en el ciclo respiratorio como el volumen inspi-

ratorio, el volumen espiratorio, los tiempos inspiratorio y espiratorio, así como la frecuencia respiratoria [236]. Por otro lado, la capnografía se emplea para medir la presión parcial de CO₂ en la vía aérea la cual aumenta durante la espiración y disminuye durante la inspiración [237]. Otras técnicas permiten medir los movimientos de la caja torácica a través de sensores inductivos o piezoeléctricos, pudiendo obtener la frecuencia respiratoria y la expansión torácica [39], [236].

La electromiografía (EMG) mide la actividad eléctrica de los músculos durante la contracción, de forma invasiva en la EMG intramuscular a través de electrodos en contacto directo con las fibras musculares, o de forma no invasiva en la EMG de superficie a través de electrodos dispuestos sobre la piel que cubre el músculo en cuestión [238]. Particularmente se ha estudiado la relación entre el estrés psicológico y la actividad del músculo trapecio superior y se ha encontrado un incremento en el nivel RMS promedio durante el periodo de estrés [239]-[242].

2.3.3. Pruebas psicológicas

Las pruebas psicológicas permiten estudiar cuantitativamente los procesos cognitivos y afectivos de las personas, identificando y puntuando diferentes comportamientos [41]. Existen más de 3000 pruebas psicológicas, y no todas se han probado sistemáticamente en cuanto a su confiabilidad y validez [243]. A continuación se exponen las pruebas que se determinaron utilizar en el proyecto general en que se encuentra enmarcado este trabajo.

Por un lado, la escala de estrés percibido (EEP), es un cuestionario de 10 preguntas que se muestra en la tabla 2.5 sobre la frecuencia de diferentes situaciones que busca medir la respuesta psicológica general frente a los estresores [244]. Cada pregunta se puntúa como se observa en la tabla 2.5 luego se suman los puntajes y se establece que entre mayor sea el puntaje mayor es el estrés percibido [244].

La escala de gravedad de la fatiga (FSS) evalúa la fatiga a través de un cuestionario de 9 afirmaciones expuestas en la tabla 2.6 que el paciente evalúa de 1 a 7 siendo 1 totalmente en desacuerdo y 7 totalmente de acuerdo, y posteriormente se encuentra el puntaje promedio que se toma como indicador de la fatiga [245].

El instrumento SF-36, permite medir la calidad de la salud en una persona con respecto a 8 dimensiones: función física, limitaciones por salud física, limitaciones por problemas emocionales, vitalidad/fatiga, dolor corporal, salud general, salud mental y función social [246]. Consta de 36 ítems de respuesta múltiple que luego se transforman en escala de 0 a 100 y se promedian por cada dimensión evaluada, el puntaje obtenido es una estimación de la salud en cada una de las dimensiones [246].

El inventario de depresión de Beck (BDI), es un cuestionario de 21 ítems donde cada ítem contiene 4 afirmaciones (puntuadas de 0 a 3) de las que el paciente elige la que mejor describa sus síntomas, para posteriormente sumar todos los puntajes y obtener un puntaje general entre 0 y 63 [247]. El puntaje se clasifica como normal (1-10), alteración leve del estado de ánimo (11-16), depresión leve (17-20), depresión moderada (21-30), depresión severa (31-40)

o depresión extrema (>40) [247]. El inventario de ansiedad de Beck (BAI) es un instrumento que mide la gravedad de la ansiedad a través de 21 síntomas que el paciente evalúa en qué grado le ocurrieron de 0 a 3, y se suman los puntos de todos los síntomas para obtener un puntaje de 0 a 63 [248]. El puntaje se clasifica como ansiedad muy baja (0-21), ansiedad moderada (22-35) o alta ansiedad (>35) [248].

Por otro lado, la prueba FCSRT (del inglés *free and cued selective reminding test*), permite evaluar la memoria verbal y consiste en presentarle al sujeto evaluado 16 palabras escritas en secuencia, una cada 2 segundos, para luego pedirle que intente recordarlas, inicialmente de forma espontánea (“recuerdo libre”) y luego a través de pistas para las palabras que no se recordaron anteriormente [249], [250]. De esta prueba se mide: el recuerdo total (suma de palabras recordadas al final de la prueba) y el recuerdo libre (suma de palabras recordadas sin pistas) [250].

La prueba STROOP de palabras y colores permite evaluar la capacidad de inhibir la interferencia cognitiva cuando el procesamiento de un estímulo impide el procesamiento simultáneo de un segundo estímulo [251]. Se utiliza también para evaluar atención, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo [251]. Durante la prueba inicialmente se le solicita al sujeto que nombre lo más rápido posible los colores que se encuentran escritos en una tabla y coinciden con el color de la tinta con que están impresos, luego que nombre los colores de diferentes parches de color que se encuentran en una segunda tabla y por último, que nombre el color de diferentes palabras de colores que están impresas con tinta incongruente (p. ej. La palabra “ROJO” está escrita en tinta verde) [251]. Luego se cuantifica el número de aciertos o errores por unidad de tiempo en cada una de las tablas, y el tiempo de resolución de cada tabla [251].

La prueba DIGIT SPAN consiste en presentarle al sujeto evaluado una secuencia de dígitos en voz alta y luego pedirle que la repita en el mismo orden en que se presentó para evaluar la memoria inmediata; posteriormente se le pide que repita la secuencia en el orden contrario al presentado para evaluar la memoria de trabajo [252]. La longitud de la secuencia es de 3 dígitos y se va incrementando hasta que el sujeto se equivoque 2 veces en recordar un número y se registra el número de aciertos tanto en orden directo como en orden inverso [252].

Por último, la prueba de la Torre de Londres (TOL) permite evaluar las funciones ejecutiva y consiste en solicitarle al sujeto que, con el menor número de movimientos replique el orden en que aparecen tres piezas de colores en una estructura con tres clavijas de diferente longitud como se muestra en la figura 2.1 [253]; se le solicita que sólo mueva una pieza a la vez y que no intente encajar más piezas de las que soporta cada clavija, y el experimento se repite con hasta 15 diferentes configuraciones totalizando finalmente el tiempo de inicio, el tiempo de ejecución, el tiempo de resolución y el número de movimientos [253].

2.4 Herramientas de análisis de bioseñales

Se realizó una búsqueda a través de Google con el objetivo de conocer las herramientas actualmente disponibles para el procesamiento de múltiples bioseñales, con diferentes estrategias que incluían las palabras: “multiple”, “bio-signal processing”, “bio-signal analysis”, “toolkit”

Durante el último mes	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
1. ¿Con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
2. ¿Con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?	0	1	2	3	4
3. ¿Con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	0	1	2	3	4
4. ¿Con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?	4	3	2	1	0
5. ¿Con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	4	3	2	1	0
6. ¿Con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	0	1	2	3	4
7. ¿Con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?	4	3	2	1	0
8. ¿Con qué frecuencia se ha sentido que tenía todo bajo control?	4	3	2	1	0
9. ¿Con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	0	1	2	3	4
10. ¿Con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	0	1	2	3	4

Tabla 2.5: Cuestionario de la escala de estrés percibido, modificado de [244]. En las casillas se muestra la calificación por pregunta según la respuesta.

Afirmación	Totalmente en desacuerdo				Totalmente de acuerdo		
	1	2	3	4	5	6	7
Mi motivación es menor cuando estoy cansado	○	○	○	○	○	○	○
El ejercicio hace que me canse más de lo normal	○	○	○	○	○	○	○
Me canso fácilmente	○	○	○	○	○	○	○
El cansancio interfiere con mi rendimiento físico	○	○	○	○	○	○	○
El cansancio me causa problemas frecuentes	○	○	○	○	○	○	○
El cansancio me impide mantener largos periodos de actividad física	○	○	○	○	○	○	○
Mi cansancio interfiere con la realización de ciertos deberes y responsabilidades	○	○	○	○	○	○	○
El cansancio es una de las tres molestias que más me limitan en mis actividades	○	○	○	○	○	○	○
El cansancio interfiere con mi trabajo, familia o vida social	○	○	○	○	○	○	○

Tabla 2.6: Cuestionario de la escala de severidad de la fatiga, modificado de [245].

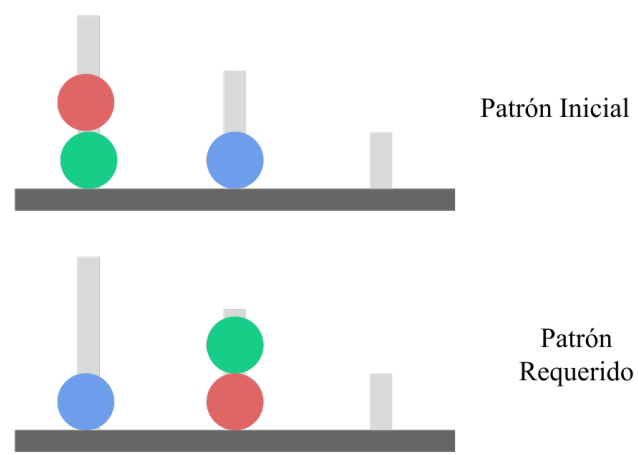


Figura 2.1: Ejemplo de posición inicial y posición requerida en una prueba de Torre de Londres, modificado de [253].

y “toolbox”. Se encontraron 13 herramientas que se resumen en la tabla 2.7. Cada una de estas herramientas permite un diferente grado de procesamiento que va desde la adquisición hasta la clasificación de características extraídas desde las señales. Por otro lado, todas excepto BioSig [254], y TEAP[255], tienen interfaz de usuario pues estas dos se presentan como librerías utilizables desde el entorno MATLAB/Octave. A pesar de las características de cada una de las herramientas ninguna se proporciona como una plataforma que permita el seguimiento clínico de múltiples sujetos en estudio.

Software	Bioseñales	Alcance	UI	Lic	Archivos soportados
Acqknowledge [256]	EEG, EDA, EMG, RESP, ECG, PPG, ICG, EGG, EOG, fNIRS	Adquisición, visualización, extracción de características y clasificación	Sí	P	Biopac
g.Bsanalyze [257]	EEG, ECG, ECoG	Adquisición, visualización y extracción de características	Sí	P	.H5
OpenSignals [258]	ECG, EMG, EDA, RESP, T	Adquisición, visualización y extracción de características	Sí	L	.TXT, .H5, .EDF
ANSLAB [259]	ECG, EMG, EDA, PPG, ICG, RESP, T	Extracción de características y clasificación	Sí	M	.ACQ, .EDF, .BDF, ASCII
BioSig Project [254]	EEG, ECoG, ECG, EOG, EMG, RESP	Adquisición, extracción de características, clasificación y visualización	No	L	MATLAB
TEAP [255]	EEG, ECG, EDA, RESP, T, EMG	Extracción de características y visualización	No	L	MATLAB
Augsburg Biosignal toolbox [260]	EDA, EMG, ECG, RESP	Extracción de características y clasificación	Sí	L	.MAT
Physiolab [261]	EMG, ECG, EDA	Extracción de características, clasificación y visualización	Sí	L	.TXT, .H5, .EDF
LabVIEW Biomedical Toolkit [262]	ECG, EMG, EEG	Adquisición, extracción de características, reconstrucción 3D de imágenes médicas	Sí	P	Biopac, .ACQ, iWorx, .MAT, .EDF, HL7
EEGLAB [263]	EEG, MEG	Extracción de características y visualización	Sí	L	.MAT
BioSigKit [264]	ECG, RESP, ECG, EDA, EMG	Extracción de características	Sí	L	MATLAB
Bio-SP tool [265]	ECG, EMG, EDA, ICG, CNAP	Extracción de características y visualización	Sí		MATLAB

Tabla 2.7: Herramientas disponibles para el análisis de múltiples bioseñales. UI=Interfaz de Usuario, Lic=licencia(P=pago, L=libre, M=mixta).

Capítulo 3

METODOLOGÍA

En este capítulo se muestra la metodología seguida en el presente trabajo. Primero, los requerimientos de la aplicación son presentados y posteriormente se expone el proceso de desarrollo tanto de la extracción de características como de la interfaz de usuario. Finalmente se expone la validación de la interfaz y particularmente de la detección de los complejos QRS y las respiraciones.

3.1 Requerimientos de la aplicación

La aplicación desarrollada presenta los siguientes requerimientos que fueron previamente acordados entre los colaboradores del proyecto:

- Registrar varios sujetos y permitir adjuntar sus datos, antecedentes e historia clínica, semiología y lecturas de signos vitales por fuera de la adquisición. Estos datos son relevantes pues permiten un seguimiento clínico contextualizado de cada paciente.
- Registrar e integrar sincronizadamente las siguientes bioseñales desde los respectivos sensores a través de la tarjeta Bitalino-Plux (BUNDLE-REV-CORE-BT, fabricada por PLUX Wireless Biosignals S.A., Portugal). :
 - Actividad electrodérmica (EDA)
 - Electrocardiografía (ECG)
 - Electromiografía (EMG)
 - Temperatura periférica (TEMP)
 - Respiración con cinturón piezoeléctrico (RESP)
 - Espectroscopia funcional en el infrarrojo cercano (fNIRS)
 - Fotopletismografía (PPG)
- Visualizar las señales recién adquiridas para aprobarlas o descartarlas en caso de interferencias.
- Realizar la extracción de mediciones sobre las bioseñales:

- ECG: Frecuencia cardiaca (FC) y variabilidad de la frecuencia cardiaca (HRV) con sus características frecuenciales: muy baja frecuencia (VLF; 0-0.04 Hz), baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz), alta frecuencia (HF; 0.15-0.4 Hz); y la relación LF/HF.
 - fNIRS: Saturación de oxígeno (SpO₂), FC y HRV.
 - PPG: FC y HRV.
 - EDA: Conductancia basal (SCL), tiempo de ascenso (RT), tiempo de media recuperación ($T^{1/2}$) y amplitud (A).
 - T: temperatura máxima, mínima y promedio.
 - RESP: Frecuencia respiratoria (FR) máxima, mínima y promedio.
 - EMG: valor RMS promedio durante la adquisición.
- .
- Permitir múltiples adquisiciones para un mismo sujeto en diferentes momentos y mostrar las tendencias de sus parámetros a través del tiempo.
 - Generar un reporte automático completo por sujeto con todos los datos mencionados anteriormente.

3.2 Desarrollo de la interfaz

La aplicación se desarrolló completamente en lenguaje Python 3.8 y particularmente se emplearon las librerías NumPy[266], SciPy[267], BioSPPy[268], pyEDA [225], y PyQt5 [269].

3.2.1. Extracción de características

Para la extracción de características desde las bioseñales se creó un objeto por cada señal y se definieron diferentes métodos para cada objeto que permitieron en cada caso procesar la respectiva señal, explicados a continuación.

3.2.1.1 Electrocardiograma (ECG)

El objeto definido para el electrocardiograma se inicia con: (i) la señal en unidades físicas (mV) o unidades sin procesar, (ii) la frecuencia de muestreo en Hz, (iii) la resolución en bits de la señal en caso de no estar procesada, y (iv) una variable booleana de conversión para determinar si se debe realizar la conversión de la señal a unidades físicas. Durante la creación de la instancia del objeto, la señal se convierte a unidades físicas si la variable booleana de conversión es verdadera; luego se le aplica un filtro Butterworth de orden 3 pasa bajas con frecuencia de corte de 40 Hz, y en serie se aplica un filtro Butterworth de orden 3 pasa altas con frecuencia de corte de 0.5 Hz. Las frecuencias de corte empleadas son las que acotan el ancho de banda para ECG en calidad de monitoreo [270]. Se definieron 4 métodos para este objeto:

- Obtener la señal en unidades físicas (mV)
- Obtener la señal filtrada en unidades físicas (mV)

- Localizar los picos R: esto se logró a través de la librería BioSPPY [268], que utiliza el método desarrollado por Hamilton [271] el cual es una implementación particular del algoritmo de Pan y Tompkins [272]. En esta parte se adicionó una verificación de la localización de los picos R para descartar picos que ocurran en una ventana de 300 ms, teniendo en cuenta que el periodo refractario cardiaco se encuentra entre 250 y 300 ms [273].
- Obtener variabilidad de la frecuencia cardiaca: A partir de la localización de los picos R se obtiene la serie temporal de los periodos cardiacos, la cual se interpola de forma cúbica a una frecuencia de muestreo de 14 Hz. Luego se emplea la librería SciPy[267] para eliminar la tendencia lineal y la librería NumPy[266] para hallar la transformada discreta de Fourier con el algoritmo de la transformada rápida de Fourier, se toma este resultado como la potencia espectral y se integra con la regla del trapecio compuesta en las siguientes bandas de frecuencia: muy baja frecuencia (VLF; 0-0.04 Hz), baja frecuencia (LF; 0.04-0.15 Hz), alta frecuencia (HF; 0.15-0.4 Hz); y se calcula también la relación LF/HF.
- Obtener frecuencia cardiaca mínima máxima y promedio: La serie temporal de los de los periodos cardiacos se convierte a frecuencia con el recíproco y se convierte a unidades de beats por minuto (bpm) y se obtiene máximo mínimo y promedio.

3.2.1.2 Respiración (RESP)

El objeto diseñado para la señal de respiración se inicia con 4 parámetros: (i) la señal de respiración obtenida por cinturón piezoeléctrico en unidades físicas(%) o sin procesar, (ii) la frecuencia de muestreo en Hz, (iii)la resolución en bits en caso de no estar procesada, y (iv) la variable booleana de conversión. Durante la creación de la instancia del objeto, la señal se convierte a unidades físicas dependiendo de la variable de conversión y se realiza el filtrado de la señal: primero se aplica un filtro Butterworth de orden 3 pasa bajas con frecuencia de corte de 0.5 Hz, y en serie se aplica un filtro Butterworth de orden 3 pasa altas con frecuencia de corte de 0.1 Hz. Las frecuencias de corte empleadas son las que acotan un rango normal de frecuencia respiratoria entre 0.1 Hz(6 rpm) y 0.5 Hz(30 rpm) [274], Para este objeto se definieron 4 métodos:

- Obtener la señal en unidades físicas: en este caso la señal refleja expansión torácica en unidades de porcentaje (%).
- Obtener la señal filtrada en unidades físicas (%).
- Localizar los picos de cada ciclo respiratorio: Para esto se encuentran los instantes en que una muestra de la señal es mayor que las muestras contiguas.
- Obtener frecuencia respiratoria mínima, media, y máxima: Para esto se obtiene la serie temporal del periodo que tarda cada respiración, se convierte a unidades de respiraciones por minuto, y se extrae el máximo, mínimo y el promedio.

3.2.1.3 Actividad electrodérmica (EDA)

El objeto diseñado para procesar la actividad electrodérmica se inicia con 4 parámetros: (i) la señal de conductancia de la piel en unidades físicas (μS) o en unidades sin procesar, (ii) la frecuencia de muestreo en Hz, (iii) la resolución en bits si la señal no está procesada y (iv) la variable booleana de conversión. En la creación de la instancia de este objeto se realiza primero la conversión a unidades físicas si lo requiere la variable de conversión, luego se emplea la librería pyEDA[225] que inicialmente realiza un submuestreo de la señal (se ajusta la frecuencia de muestreo en 40 Hz), y luego un filtrado de media móvil con una ventana de 0.75 s. Después realiza normalización de mínimo-máximo, y extrae la actividad tónica (SCL), y la actividad fásica con las respuestas de conductancia de la piel (SCR) utilizando el algoritmo cvxEDA [225]. Para este objeto se definieron 4 métodos:

- Obtener la señal convertida en unidades físicas (μS).
- Obtener la señal filtrada en unidades físicas (μS).
- Extraer las características: Se identifican los picos en la actividad fásica, y se determinan como las respuestas de conductancia SCR y por cada SCR se mide la conductancia basal SCL, la amplitud A de la SCR, el tiempo de elevación RT de la SCR, y el tiempo de recuperación media de la SCR. Se calcula luego el promedio de los parámetros medidos por cada una de las respuestas SCR, así como los parámetros para la SCR de mayor amplitud.

3.2.1.4 Temperatura periférica (TEMP)

El objeto diseñado para procesar la temperatura se inicia con 4 parámetros: (i) la temperatura en unidades físicas ($^{\circ}C$) o unidades sin procesar, (ii) la frecuencia de muestreo en Hz, (iii) la resolución en bits, y (iv) la variable booleana de conversión. Inicialmente se convierte la señal a unidades físicas si así lo requiere la variable de conversión; y posteriormente se aplica un filtro Butterworth de orden 3 pasa bajas con frecuencia de corte de 0.5 Hz. Esta frecuencia de corte se determinó teniendo en cuenta que la piel actúa como un filtro pasa bajas debido a su baja difusividad térmica ($2,9 \pm 0,5 \times 10^{-1} \text{cm}^2/\text{s}$) [275], lo que se ha evidenciado en una reducción abrupta de la potencia por encima de los 0.5 Hz [276]. Para este objeto se definieron 2 métodos:

- Obtener temperatura en $^{\circ}C$: Se calcula la temperatura máxima, mínima y media en $^{\circ}C$.
- Obtener temperatura en $^{\circ}F$: Se calcula la temperatura máxima, mínima y media en $^{\circ}F$.

3.2.1.5 Espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS)

El objeto diseñado para fNIRS, se inicia con 5 parámetros: (i) la señal de corriente correspondiente a la fuente del rojo, (ii) la señal correspondiente a la fuente del infrarrojo, que pueden estar en unidades físicas (μA) o sin procesar, (iii) la frecuencia de muestreo en Hz, (iv) la resolución en bits y (v) la variable de conversión. Inicialmente se convierten ambas señales (rojo e infrarrojo) en unidades físicas (μA) y se aplica un filtro Butterworth pasa bajas de orden 3 con frecuencia de corte de 30 Hz, la cual se reporta como utilizada para el monitoreo clínico [277]. Para este objeto se definieron 3 métodos:

- Obtener señal filtrada en unidades físicas (μA)
- Obtener pulsos: Se determina la señal obtenida del infrarrojo para localizar los pulsos pues esta luz penetra más profundo en el tejido [277]. A esta señal se le aplica un filtro Butterworth pasa bajas de orden 3 con frecuencia de corte en 5 Hz, en serie con un pasa altas Butterworth de orden 3 con frecuencia de corte en 0.5 Hz. Estas frecuencias de corte se emplearon según Zhu y Du [278]. La señal filtrada se invierte si es necesario para obtenerla en atenuación mas no en intensidad y se localizan los cruces por cero de negativo a positivo en la señal, se identifican los eventos sistólicos que son los picos inmediatamente siguientes al cruce por cero sobre la señal que representa atenuación de la luz. Esto evita tomar ondas dícrotas como picos sistólicos.
- Obtener saturación de oxígeno: Se segmenta cada señal (rojo e infrarrojo) por los eventos sistólicos identificados en la señal del infrarrojo, y por cada segmento se calcula el valor pico-pico V_{pp} y el valor promedio V_{avg} . Se halla luego la relación R como se muestra en la ecuación 3.1, y con este valor se halla la saturación de oxígeno SpO_2 como se muestra en la ecuación 3.2, por cada pulso. Posteriormente se calcula la saturación máxima mínima y promedio.

$$R = \frac{V_{pp_{rojo}} * V_{avg_{infrarrojo}}}{V_{avg_{rojo}} * V_{pp_{infrarrojo}}} \quad (3.1)$$

$$SpO_2 = 110 - (25 * R) \quad (3.2)$$

- Obtener variabilidad de la frecuencia cardiaca HRV: Se invierte la señal (si es necesario) para obtenerla en atenuación, se emplea la función de obtener pulsos y se calcula la serie de tiempo de los periodos cardiacos, la cual se interpola de forma cúbica para obtenerla a una frecuencia de muestreo de 14 Hz, se elimina la tendencia lineal y de la misma forma que se realiza para ECG se halla la transformada discreta de Fourier, y se integra en las bandas mencionadas para HRV: VLF, LF, HF y LF/HF. Esta función se emplea cuando se tiene PPG con una sola fuente de luz como en el caso de sensores de pulso periférico, en cuyo caso el objeto se inicia con la única señal disponible como rojo e infrarrojo pero sólo se obtiene la HRV ya que en ese caso la saturación no sería una medida válida.

3.2.1.6 Electromiografía (EMG)

El objeto diseñado para procesar electromiografía se inicia con 4 parámetros: (i) la señal de EMG en unidades físicas (mV) o sin procesar, (ii) la frecuencia de muestreo en Hz, (iii) la resolución en bits y (iv) la variable de conversión. Durante la creación de la instancia del objeto se realiza primero la conversión a unidades físicas según la variable de conversión, y luego se aplica un filtro Butterworth pasa altas de orden 3 con frecuencia de corte de 20 Hz, que es la óptima reportada por De Luca *et al.* [279], que permite la remoción de artefactos minimizando las pérdidas de componentes electromiográficas. Para este objeto se definieron 2 métodos:

- Obtener la señal filtrada en unidades físicas (mV).
- Obtener el RMS promedio: se segmenta la señal en ventanas de una longitud de 0.5 s como se ha reportado en el estudio de estrés psicofisiológico sobre EMG [241], se obtiene el valor RMS en cada segmento y se halla el promedio los valores de todos los segmentos.

3.2.1.7 Reporte de caso

La extracción de características se evaluó con un voluntario masculino sano de 23 años de edad a través de la tarjeta Bitalino-Plux (BUNDLE-REV-CORE-BT, fabricada por PLUX Wireless Biosignals S.A., Portugal), y sus respectivos sensores del mismo fabricante, que permitieron obtener las señales para procesarlas con los objetos descritos anteriormente.

3.2.2. Almacenamiento

Los datos que se generan se almacenan en un archivo en formato .JSON que contiene la información de todos los pacientes registrados. El archivo es en sí mismo un arreglo de varios objetos JSON de los que hay uno por cada paciente con los siguientes campos:

- “id”: Cadena de caracteres que representa la identificación única de cada paciente y que permite diferenciarlo de los demás pacientes registrados.
- “nombre”: Cadena de caracteres con el nombre del paciente.
- “f_nacimiento”: Cadena de caracteres en formato “DD/MM/AA”, con la fecha de nacimiento del paciente.
- “sexo”: Cadena de caracteres que es “Masculino” o “Femenino”.
- “peso”: Número con el peso en kg del paciente.
- “estatura”: Número con la estatura en m del paciente
- “escolaridad”: Cadena de caracteres que almacena información sobre la escolaridad del paciente, y que es relevante a la hora de evaluar las pruebas cognitivas.
- “antecedentes”: Cadena de caracteres que contiene las enfermedades previas del paciente separadas por comas.
- “semiología”: Cadena de caracteres con los hallazgos semiológicos en la primera evaluación del paciente.
- “historia_clinica”: Cadena de caracteres con la historia clínica del paciente.
- “eventos”: arreglo de objetos JSON ordenados cronológicamente donde cada objeto representa una nueva medida sobre el paciente, que puede ser una nueva adquisición de una bioseñal con su respectiva extracción de características, una nueva prueba psicológica administrada, o una nueva lectura de signos vitales. Los campos dentro de cada evento son:
 - “fecha”: Cadena de caracteres en formato “DD/MM/AA”, con la fecha en que se capturó la medida
 - “etiqueta”: Cadena de caracteres que identifica la medida específica tomada
 - “datos”: objeto JSON que, en el caso de una señal almacena la frecuencia de muestreo, la resolución, la señal en unidades no procesadas, y las características particulares extraídas; en el caso de una prueba psicológica almacena el puntaje obtenido por cada dimensión que se evalúa en la prueba; y en el caso de una lectura de signos vitales, almacena la medida de cada uno de los signos vitales evaluados.

3.2.3. Interfaz de usuario

Para la interfaz gráfica de usuario se empleó la librería PyQt5 [269], y se creó una ventana principal y dos secundarias con diferentes actividades cada una.

3.2.3.1 Ventana principal

La ventana principal es la que se abre al ejecutar la aplicación y contiene 5 botones principales de los cuales 2 permiten cambiar la actividad de la ventana, 2 conducen ventanas secundarias y el último permite eliminar un paciente registrado. Las 2 actividades que se pueden observar en la ventana principal son:

- Visualización de los pacientes registrados: se muestra una tabla no editable que enumera los pacientes registrados hasta el momento con información relevante para poder identificarlos (id, nombre, edad, sexo, antecedentes, peso, estatura y escolaridad) y permite seleccionar a cada uno ya sea para adicionarle una nueva medida o para observar su reporte histórico.
- Registro de un nuevo paciente: se muestran diferentes etiquetas y campos vacíos para llenar con la información de un nuevo paciente que se vaya a registrar, un botón para guardar y uno para descartar.

3.2.3.2 Ventanas secundarias

El tercer botón de la ventana principal conduce a una ventana secundaria que permite gestionar la adición de una nueva medida sobre el paciente (adquisición, prueba psicológica o lectura de signos vitales). La ventana se compone de un recuadro con la información relevante del paciente, el cual se encuentra sobre un cuadro con actividad organizada por 3 pestañas:

- Adicionar una adquisición: se muestra inicialmente la actividad dividida para que se pueda elegir entre realizar una nueva adquisición a través de la tarjeta Bitalino-Plux, o adicionar una adquisición desde la señal guardada en un archivo de texto. Una vez se selecciona el método para adicionar la adquisición, la actividad de la ventana cambia para mostrar las gráficas de las señales recién añadidas, y una tabla editable para determinar la segmentación de las señales por eventos de interés; un botón para guardar y uno para cancelar.
- Adicionar una prueba psicológica: se muestra un menú desplegable para seleccionar la prueba psicológica administrada entre las siguientes opciones:
 - EEP-Escala de estrés percibido
 - FSS-Severidad de la Fatiga
 - Instrumento SF-36
 - Test de depresión (Beck)
 - Test de ansiedad (Beck)
 - FCSRT-Free and Cued Selective Reminding Test
 - DIGIT SPAN

- STROOP - Color Word Test
- TOL-Torre de Londres

En cada prueba se muestra también un campo vacío para llenar con el puntaje obtenido en cada una de las dimensiones evaluadas. Adicionalmente aparece un campo de fecha para llenar con la fecha de administración de la prueba y un campo para llenar con el nombre del evaluador que administró la prueba.

- Adicionar lectura de signos vitales: Se muestran los campos vacíos para llenar cada uno de los signos vitales (Frecuencia cardiaca, Saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, presión arterial, y temperatura corporal), un campo para llenar con el nombre del evaluador, y un campo de fecha para llenar con la fecha de lectura de los signos vitales. Adicionalmente un botón para guardar y uno para cancelar.

Por otro lado, el cuarto botón de la actividad principal conduce a una ventana secundaria que permite visualizar el reporte histórico del paciente. La ventana se compone de un recuadro con la información relevante del paciente, un panel izquierdo que muestra y permite editar la historia clínica y la semiología del paciente. También cuenta con una pestaña para observar las medidas sobre el paciente a través del tiempo y otra pestaña para observar la trazabilidad de un parámetro específico.

3.3 Validación de los algoritmos

Se evaluó el desempeño de las funciones desarrolladas particularmente en la detección de complejos QRS en el ECG y en la detección de respiraciones para la señal de respiración (RESP).

3.3.0.1 ECG

Para evaluar el desempeño en la detección de complejos QRS se emplearon 2 bases de datos:

- La base de datos CinC Challenge 2014 [280] que se encuentra disponible desde PhysioNet [281], la cual contiene 100 registros electrocardiográficos de ritmo sinusal normal de 10 min de duración con frecuencias de muestreo entre 120 y 1000 Hz, que se encuentran anotados con los latidos cardiacos. Esta base de datos cuenta con un total de 72369 anotaciones.
- La base de datos MIT/BIH Arrhythmia database [282] que se encuentra disponible desde PhysioNet [281], la cual contiene 48 registros electrocardiográficos de 30 min de duración muestreados a 360 Hz, que presentan ritmos normales y arritmias, y se encuentran anotados según el tipo de latidos/arritmias que pueden ser: (i)latido normal, (ii)latido con bloqueo de rama izquierda, (iii)latido con bloqueo de rama derecha, (iv)latido prematuro auricular, (v)latido prematuro nodal, (vi)latido prematuro supraventricular, (vii)contracción ventricular prematura, (viii)fibrilación ventricular, (ix)latido de escape auricular, (x)latido de escape nodal, (xi)latido de escape ventricular, (xii)latido con marcapasos, (xiii)onda P no conducida, (xiv)latido no clasificado y (xv)artefacto aislado similar al QRS. Particularmente se determinaron las anotaciones para (i)-(vii) y (ix)-(xii) como complejos QRS válidos para detectar, que en total suman 109461 anotaciones.

Se procesaron todos los registros y se determinaron verdaderos positivos (TP) como los latidos detectados dentro de una ventana de 50ms desde la anotación de la base de datos, los que se encontraron fuera de dicha ventana se determinaron como falsos positivos (FP), y las anotaciones que no se detectaron dentro de los 50 ms se determinaron como falsos negativos (FN). De esta manera se calculó la precisión P , sensibilidad S y el valor $F1$ como se muestra en las ecuaciones 3.3, 3.4, 3.5.

$$P = \frac{TP}{TP + FP} \times 100\% \quad (3.3)$$

$$S = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\% \quad (3.4)$$

$$F1 = \frac{2 * TP}{(2 * TP) + FP + FN} \times 100\% \quad (3.5)$$

3.3.0.2 RESP

Para evaluar el desempeño en la detección de Respiraciones se empleó la base de datos BDIMC [283] que se encuentra disponible desde PhysioNet [281], la cual contiene 53 registros con señales de ECG, impedancia respiratoria y fotopleitismografía, de 8 min de duración, que tiene anotadas manualmente las respiraciones. Las señales se encuentran muestreadas a 125 Hz, y en total contiene 7381 respiraciones. Se procesaron las señales de impedancia respiratoria y se determinaron verdaderos positivos(TP) como las respiraciones detectadas dentro de una ventana de 330 ms desde la anotación de la base de datos, las que se detectaron fuera de dicha ventana se determinaron como falsos positivos (FP), y las anotaciones que no se detectaron dentro de dicha ventana se determinaron como falsos negativos (FN). De esta manera se calculó la precisión P , sensibilidad S y el valor $F1$. como se muestra en las ecuaciones 3.3, 3.4 y 3.5.

Capítulo 4

RESULTADOS

En esta sección se exponen los resultados obtenidos en cuanto al desarrollo de la aplicación en términos del procesamiento de señales, extracción de características, interfaz gráfica y validación particular de la detección de complejos QRS en electrocardiograma y respiraciones.

4.1 Extracción de características (Reporte de caso)

A continuación se exponen los resultados obtenidos al procesar con los objetos desarrollados, las señales adquiridas del voluntario a través de la tarjeta Bitalino-Plux (BUNDLE-REV-CORE-BT, fabricada por PLUX Wireless Biosignals S.A., Portugal), y sus respectivos sensores del mismo fabricante.

4.1.1. ECG

En la figura 4.1(a), se muestran 5 s del ECG sin procesar adquirido durante 5 min, con su respectiva transformada de fourier (FFT) de la señal completa, y en la parte (b) se muestran el mismo segmento y la FFT de la señal completa luego del filtrado y conversión a unidades físicas (mV). En la figura 4.2, se resaltan los complejos QRS detectados sobre el segmento de 5 s de la figura 4.1(b). En la figura 4.3(a), se muestra la variabilidad de la frecuencia cardiaca HRV en términos de la serie de tiempo de los periodos cardiacos calculados desde la detección de complejos QRS, durante los 5 min de la adquisición. En la figura 4.3(a) también se muestran las frecuencias cardiacas máxima (157 bpm), media (75 bpm) y mínima (44 bpm) en los 5 min, que corresponden respectivamente a los periodos cardiacos mínimo, medio y máximo. En la figura 4.3(b) se muestra la HRV luego de la interpolación cúbica y eliminación de tendencia lineal, de la cual se extrae la potencia espectral (figura 4.4) que a su vez permite obtener la potencia en las bandas de frecuencia VLF=0.69 s², LF=1.84 s², HF=3.03 s² y la relación LF/HF=0.61).

4.1.2. RESP

En la figura 4.5(a), se muestran 20 s de la señal de respiración sin procesar adquirida durante 5 min, con su respectiva transformada de fourier (FFT) de la señal completa, y en la parte (b) se muestran el mismo segmento y la FFT de la señal completa luego del filtrado y conversión a unidades físicas (%). En la figura 4.6, se resaltan las respiraciones detectadas

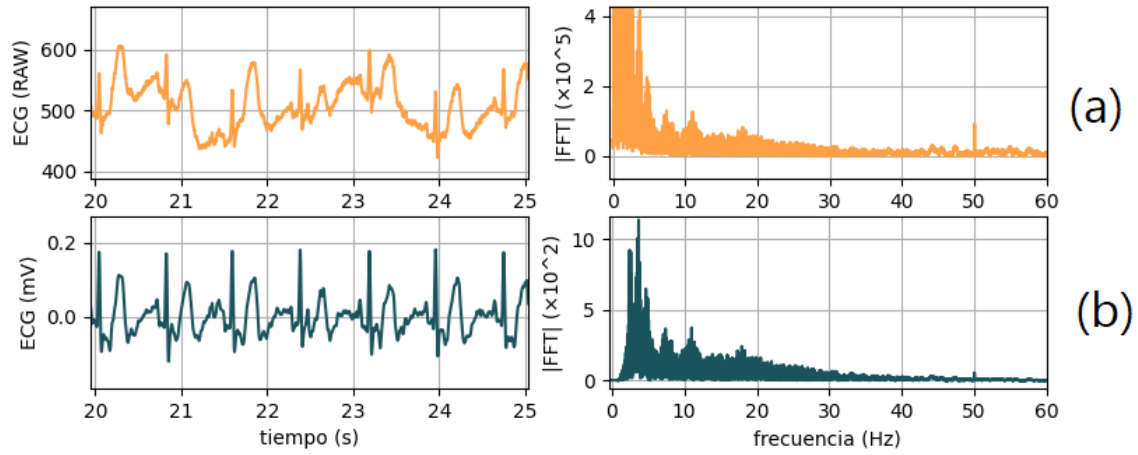


Figura 4.1: Gráficas en tiempo y frecuencia de: (a) ECG en unidades sin procesar (RAW), y (b) ECG convertido a unidades físicas (mV) y filtrado.

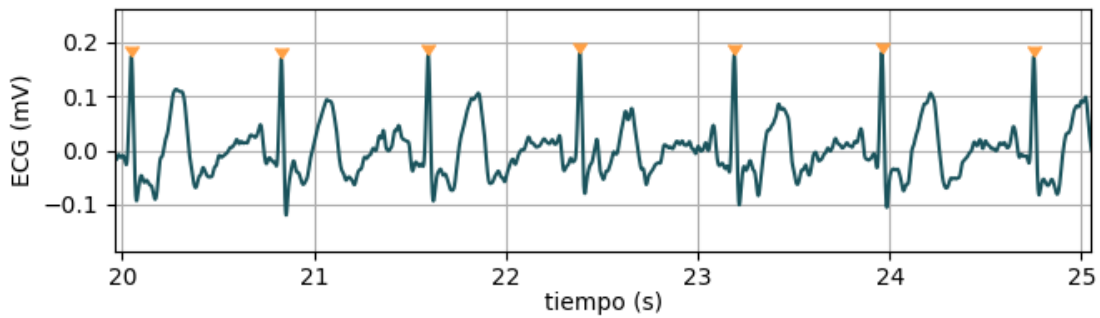


Figura 4.2: Identificación de los complejos QRS sobre el ECG.

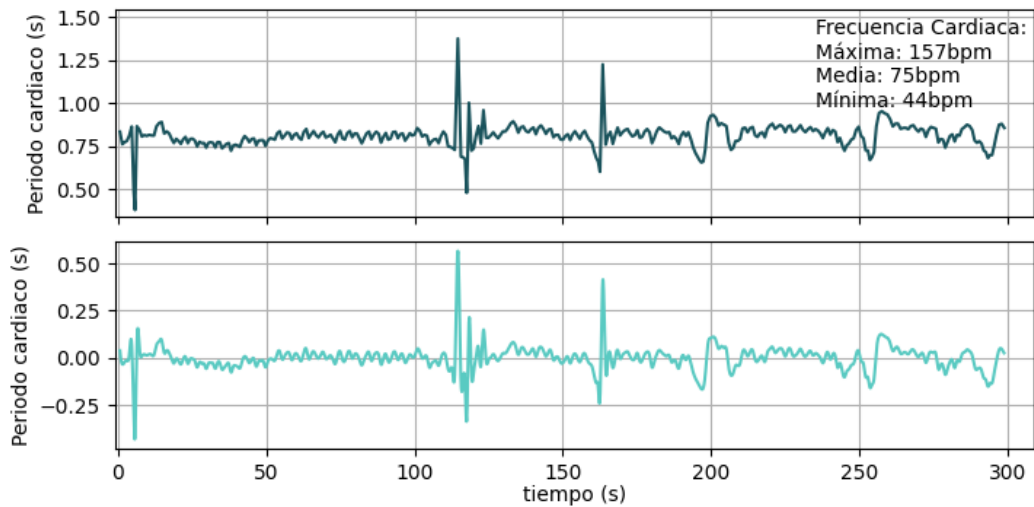


Figura 4.3: Gráficas de: (a) HRV en serie de tiempo de periodos cardiacos y (b) HRV interpolada y sin tendencia lineal, obtenidas de ECG.

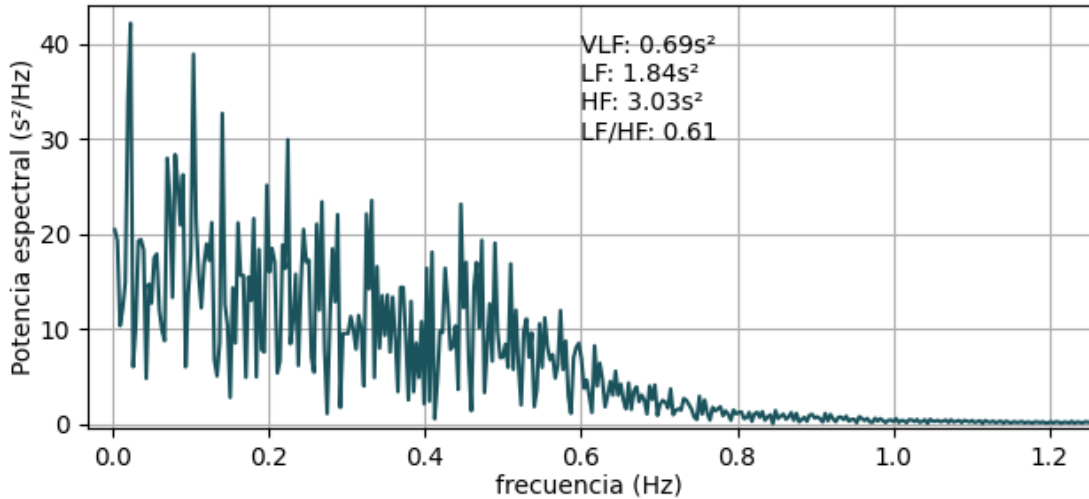


Figura 4.4: Potencia espectral de HRV obtenida desde ECG.

sobre el segmento de 20 s de la figura 4.5(b). En la figura 4.7, se muestra la serie de tiempo de la frecuencia respiratoria que se obtuvo desde las respiraciones detectadas, y se indica la frecuencia respiratoria máxima (43 rpm), media (20 rpm) y mínima (9 rpm), durante los 5 min de adquisición.

4.1.3. EDA

En la figura 4.8(a) se muestran 120 s de EDA sin procesar adquirida durante 5 min, y en la parte (b) se muestra el mismo segmento luego de la conversión a unidades físicas (μS). En la figura 4.9(a) se muestra el segmento de la figura 4.8, luego del filtrado; la parte (b) muestra la actividad tónica SCL del segmento de 120 s y se indica la conductancia basal de la máxima SCR ($3.98 \mu\text{S}$), y la conductancia basal promedio, entre las todas las SCR encontradas ($4.09 \mu\text{S}$); la parte (c) muestra la actividad fásica con cada una de las SCR encontradas en el segmento de 120 s y se indica: de la SCR máxima, la amplitud ($0.6 \mu\text{S}$), el tiempo de elevación (2.98 s) y el tiempo de recuperación media (3.8 s); del promedio entre todas las SCR de la adquisición completa, la amplitud ($0.28 \mu\text{S}$), el tiempo de elevación (2.06 s) y el tiempo de recuperación media (3.17 s).

4.1.4. TEMP

En la figura 4.10(a) se muestran 5 min de adquisición de temperatura periférica convertida a $^{\circ}\text{C}$, con su respectiva transformada de Fourier FFT, y la parte (b) se muestra la temperatura y su FFT luego del filtrado. En la figura 4.11(a) se muestra la señal sin procesar entregada por el sensor de temperatura periférica; la parte (b) muestra la temperatura convertida a $^{\circ}\text{C}$ y filtrada indicando la máxima (37.1°C), media (36.49°C) y mínima (35.43°C); la parte (c) muestra la temperatura filtrada convertida a $^{\circ}\text{F}$, indicando la máxima (98.8°F), media (97.68°F) y mínima (35.43°F).

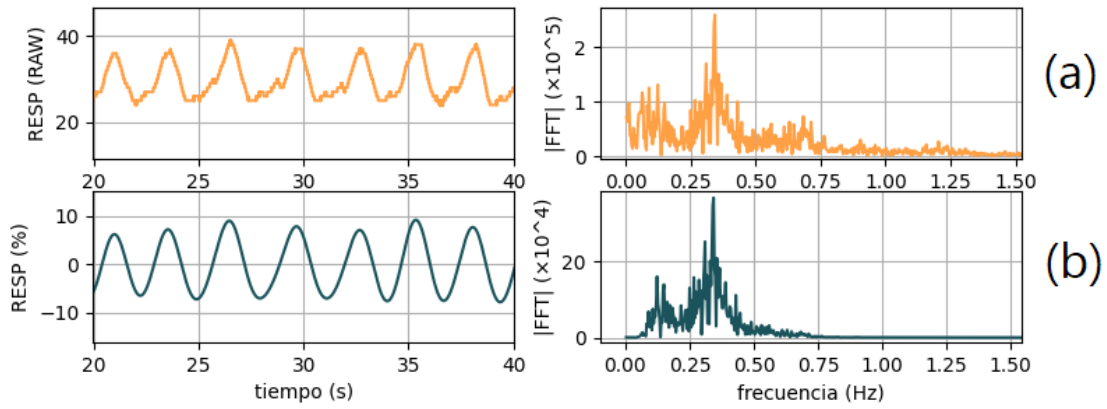


Figura 4.5: Gráficas en tiempo y frecuencia de: (a) RESP en unidades sin procesar, (b) RESP convertida a unidades físicas (%) y filtrada.

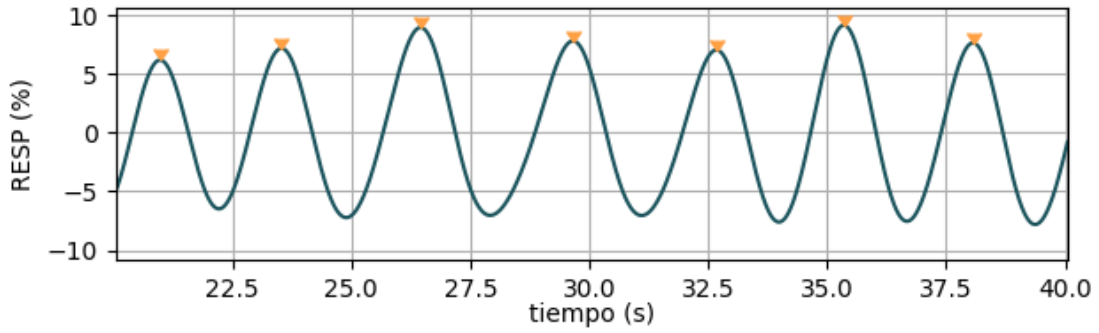


Figura 4.6: Localización de respiraciones (puntos amarillos) sobre la señal de respiración.

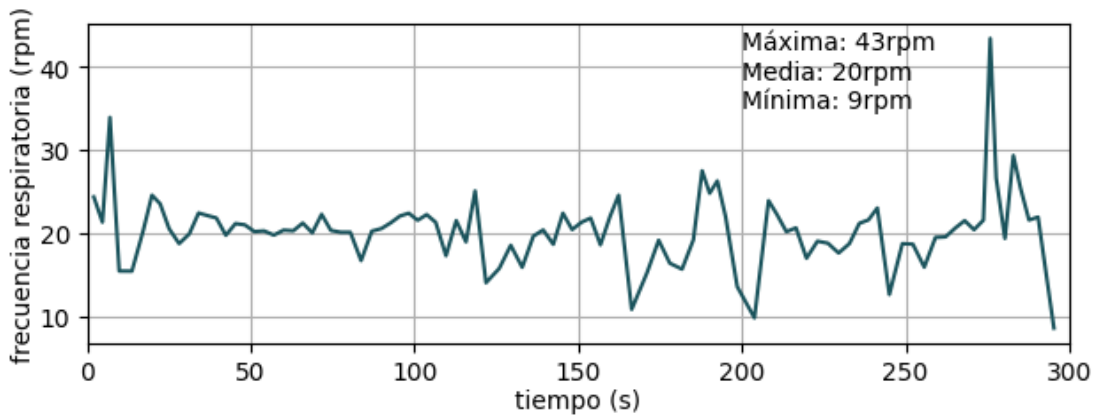


Figura 4.7: Serie de tiempo de la frecuencia respiratoria.

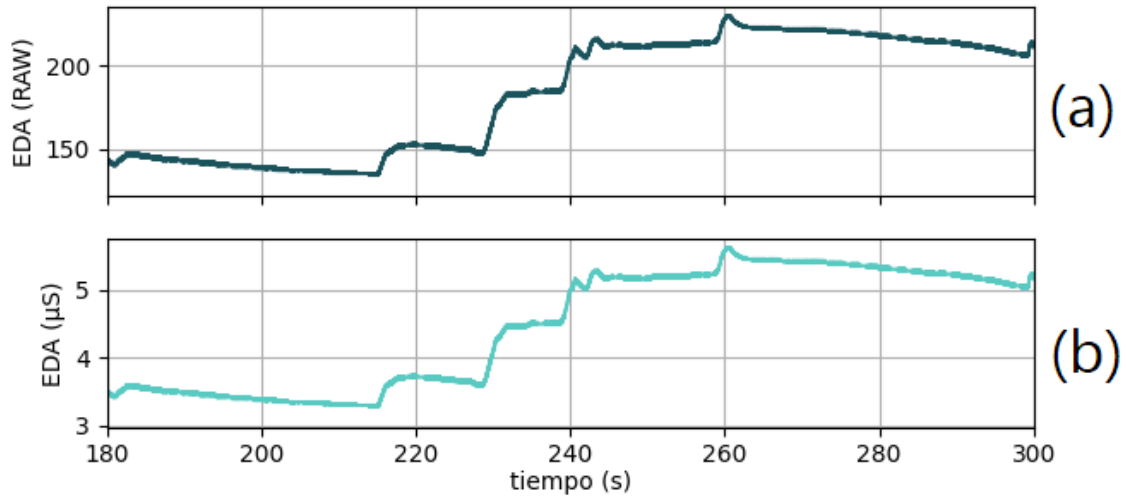


Figura 4.8: Gráficas de: (a) EDA en unidades sin procesar, y (b) EDA convertida a unidades físicas (μS).

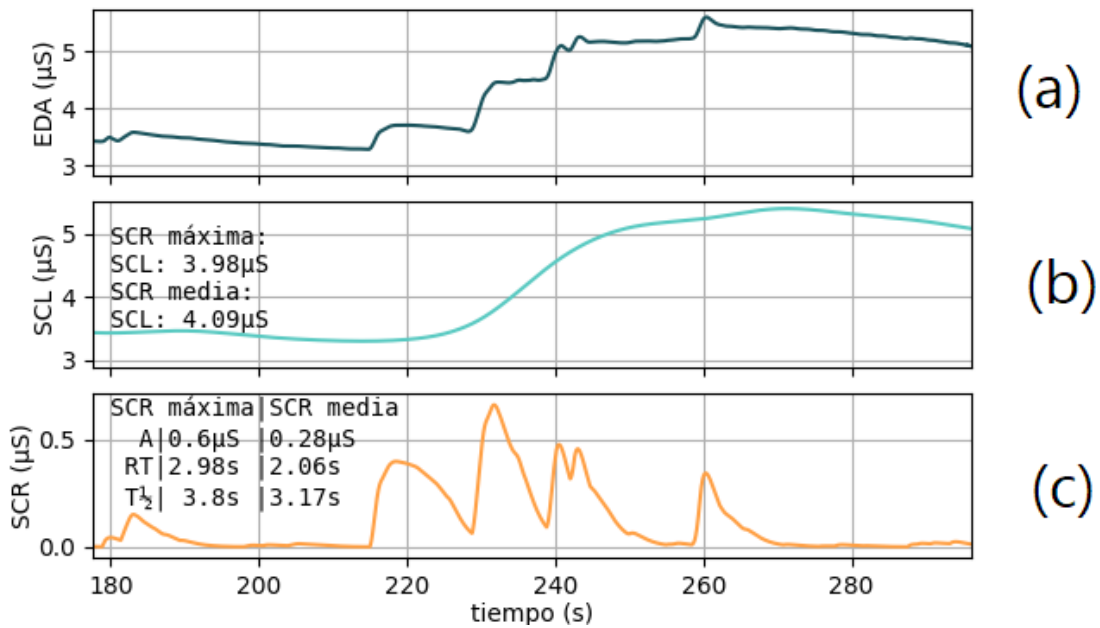


Figura 4.9: Gráficas de: (a) EDA filtrada, (b) SCL extraído, (c) SCR extraídas

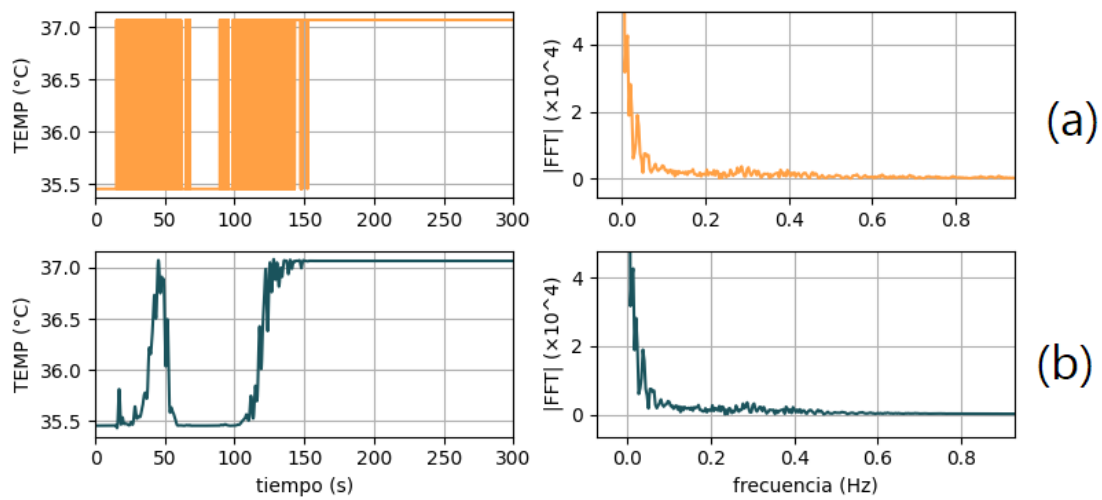


Figura 4.10: Gráficas en tiempo y frecuencia de: (a) Temperatura convertida a unidades físicas (°C), y (b) Temperatura filtrada en °C

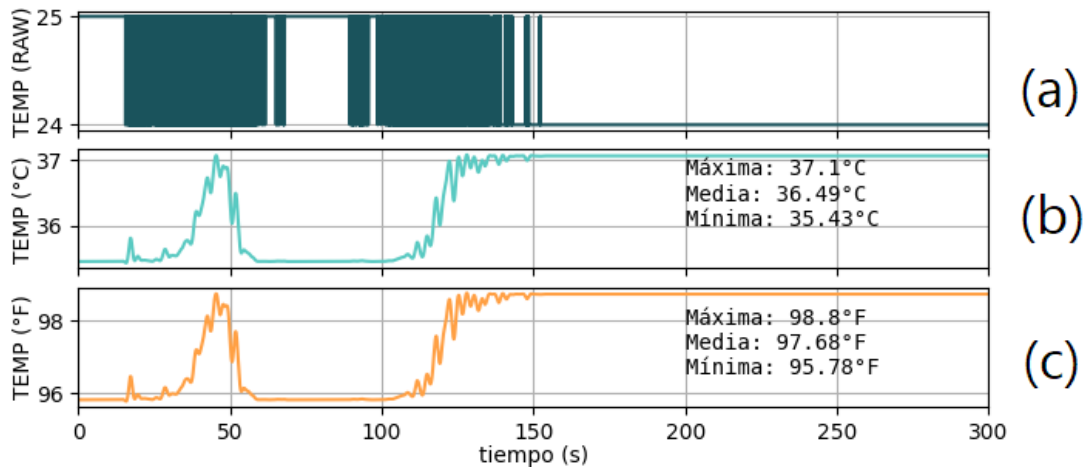


Figura 4.11: Gráficas de: (a) señal de TEMP sin procesar, (b) TEMP convertida a °C y filtrada y (c) TEMP convertida a °F y filtrada.

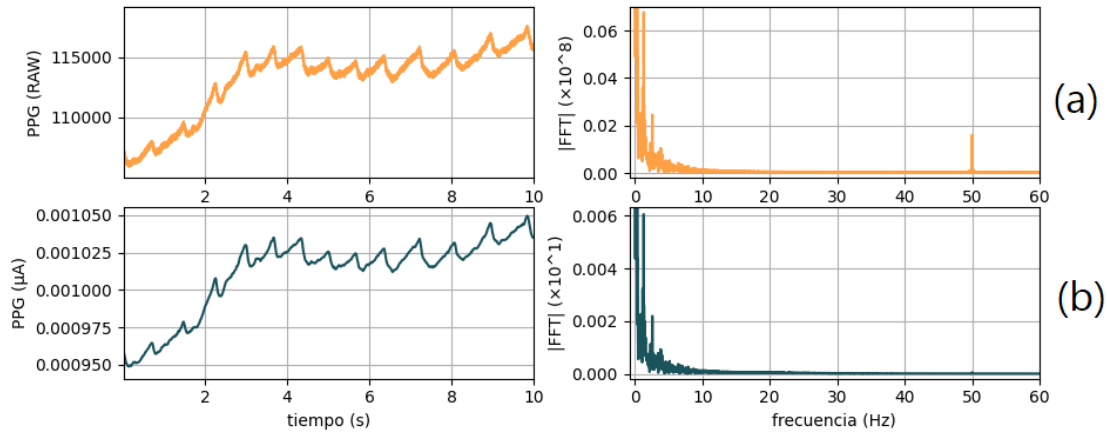


Figura 4.12: Gráficas en tiempo y frecuencia de: (a) fNIRS en el infrarrojo sin procesar, y (b) fNIRS en el infrarrojo convertida a unidades físicas (μA) y filtrada.

4.1.5. fNIRS

En la figura 4.12(a) se muestran 10 s de señal de fNIRS en el infrarrojo sin procesar adquirida durante 1 min, con su respectiva transformada de Fourier FFT; la parte (b) muestra el mismo segmento y su FFT, luego de la conversión a unidades físicas (μA) y filtrado. La figura 4.13 muestra la identificación de los eventos sistólicos sobre el segmento de la figura 4.12. La figura 4.14 muestra la serie de tiempo de la saturación de oxígeno calculada a partir de las señales roja e infrarroja de fNIRS, en cada pulso acotado por los eventos sistólicos; esta figura indica también la saturación máxima (100 %), media (96 %) y mínima (92 %) encontradas sobre la serie temporal.

Por otro lado, en la figura 4.15, se muestran 20 s de señal PPG (pulso periférico) adquirida durante 6 min, indicando los eventos sistólicos que permitieron obtener la HRV en serie de tiempo del periodo cardiaco que se observa en la figura 4.16(a), y su posterior interpolación eliminando también la tendencia lineal (figura 4.16(b)). La figura 4.16(a) también indica la frecuencia cardiaca máxima (80 bpm), media (67 bpm) y mínima (57 bpm), que corresponden respectivamente al periodo cardiaco mínimo, medio y máximo dentro de los 6 min de la adquisición. La figura 4.17 muestra la potencia espectral de la HRV de la figura 4.16(b), indicando la potencia en las bandas VLF=0.91 s², LF=1.83 s², HF=1.4 s² y la relación LF/HF=1.31.

4.1.6. EMG

En la figura 4.18(a), se muestran 2 min de EMG sin procesar adquirido durante 5 min, con su respectiva transformada de fourier (FFT) de la señal completa, y en la parte (b) se muestran el mismo segmento y la FFT de la señal completa luego del filtrado y conversión a unidades físicas (mV). La figura 4.19(a) muestra los 5 min de la señal adquirida filtrada y en unidades físicas (mV), y la parte (b) muestra el valor RMS calculado en los intervalos consecutivos de 0.5 s, y también indica el valor RMS promedio entre todos los segmentos (0.01 mV).

En la tabla 4.1 se resumen las características extraídas desde las señales adquiridas a través de los objetos desarrollados para el procesamiento en cada una de las señales.

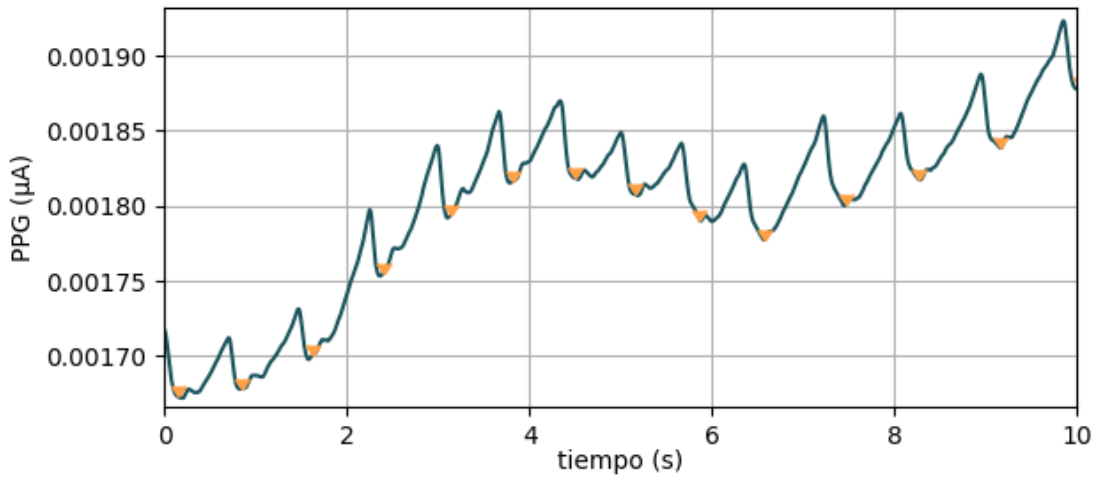


Figura 4.13: Identificación de eventos sistólicos sobre la señal de fNIRS en el infrarrojo.

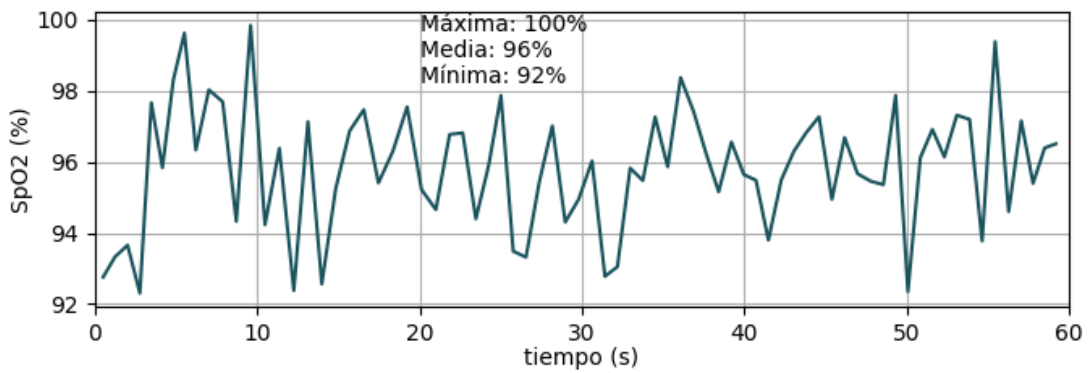


Figura 4.14: Serie de tiempo de saturación de oxígeno calculada a partir de fNIRS.

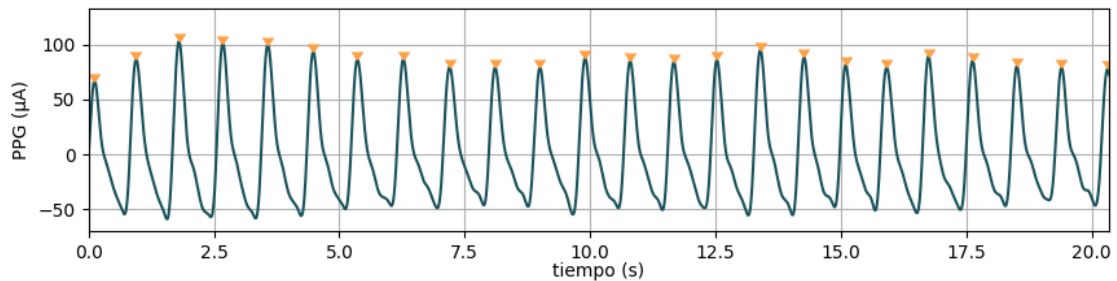


Figura 4.15: Localización de eventos sistólicos sobre la señal de PPG de pulso periférico.

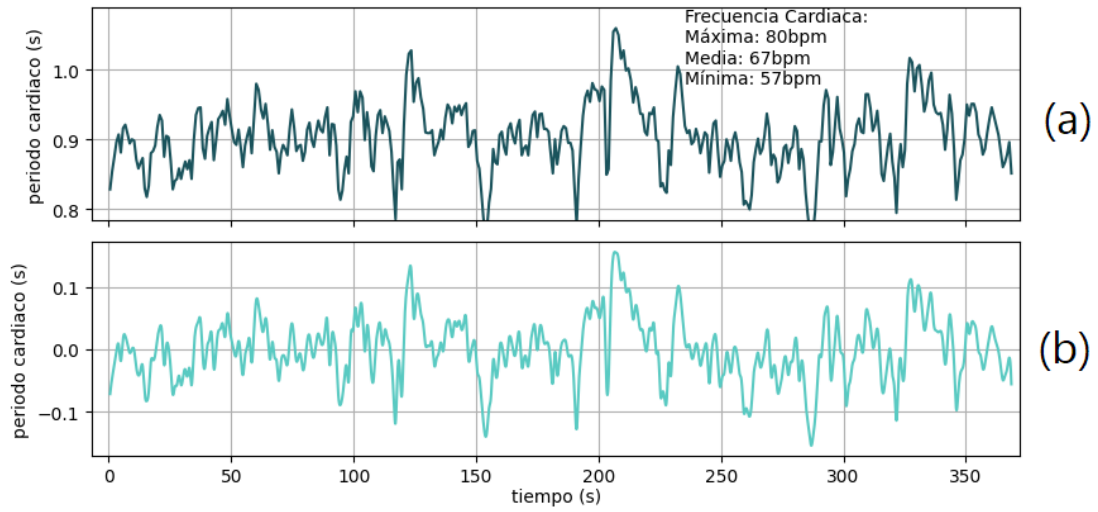


Figura 4.16: Graficas de: (a) HRV en serie de tiempo de periodos cardiacos, y (b) HRV interpolada y sin tendencia lineal, obtenidas de PPG

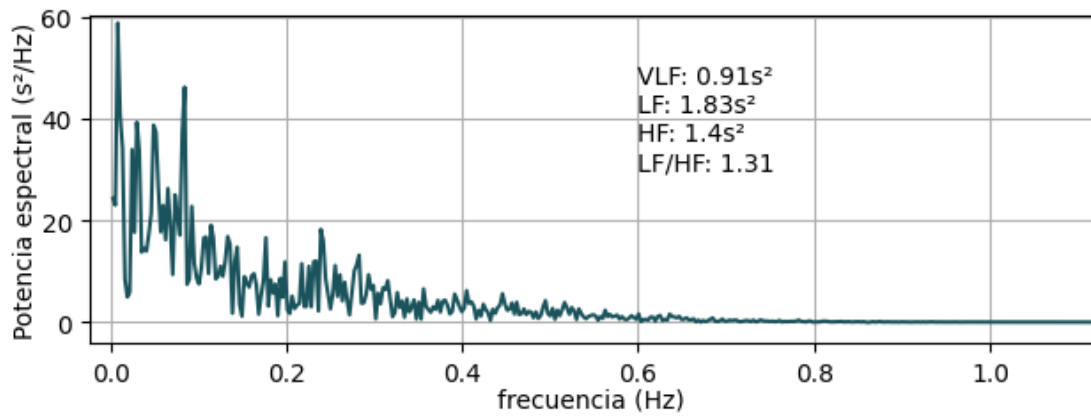


Figura 4.17: Potencia espectral de HRV obtenida desde PPG.

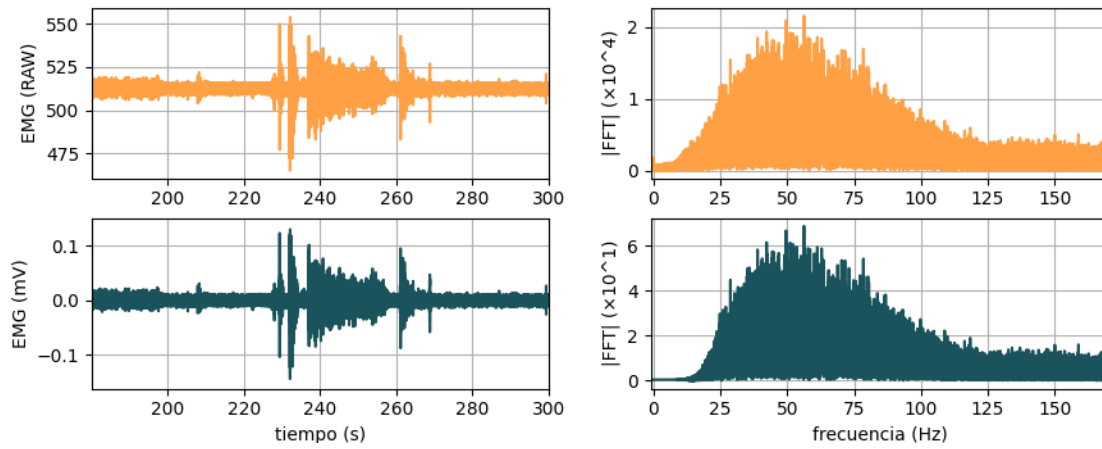


Figura 4.18: Gráficas en tiempo y frecuencia de: (a) EMG sin procesar, y (b) EMG convertido a unidades físicas (mV) y filtrado.

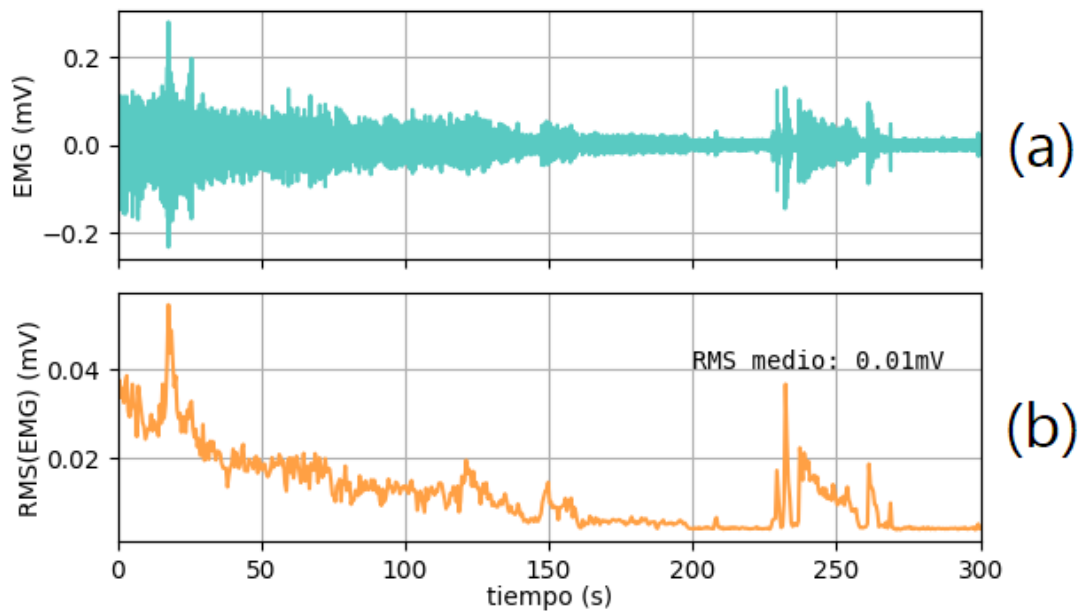


Figura 4.19: Gráficas de: (a) EMG filtrado en mV, y (b) Valor RMS del EMG calculado en segmentos consecutivo de 0.5 segundos.

Señal	Duración	Características Extraídas		
ECG	5 min	FC	máxima	157 bpm
			media	75 bpm
			mínima	44 bpm
		HRV	VLF	0.69 s ²
			LF	1.84 s ²
			HF	3.03 s ²
			LF/HF	0.61
RESP	5 min	FR	máxima	43 rpm
			media	20 rpm
			mínima	9 rpm
EDA	5 min	SCR máxima	SCL	3.98 μS
			A	0.6 μS
			RT	2.98 s
			T ^{1/2}	3.8 s
		Promedio SCR	SCL	4.09 μS
			A	0.28 μS
			RT	2.06 s
TEMP	5 min	°C	máxima	37.1
			media	36.49
			mínima	35.43
		°F	máxima	98.8
			media	97.68
			mínima	35.43
fNIRS	1 min	SpO2	máxima	100 %
			media	96 %
			mínima	92 %
PPG	6 min	FC	máxima	80 bpm
			media	67 bpm
			mínima	57 bpm
		HRV	VLF	0.91 s ²
			LF	1.83 s ²
			HF	1.4 s ²
LF/HF	1.31			
EMG	5 min	RMS promedio (segmentos de 0.5 s)		0.01 mV

Tabla 4.1: Características extraídas desde las señales adquiridas.

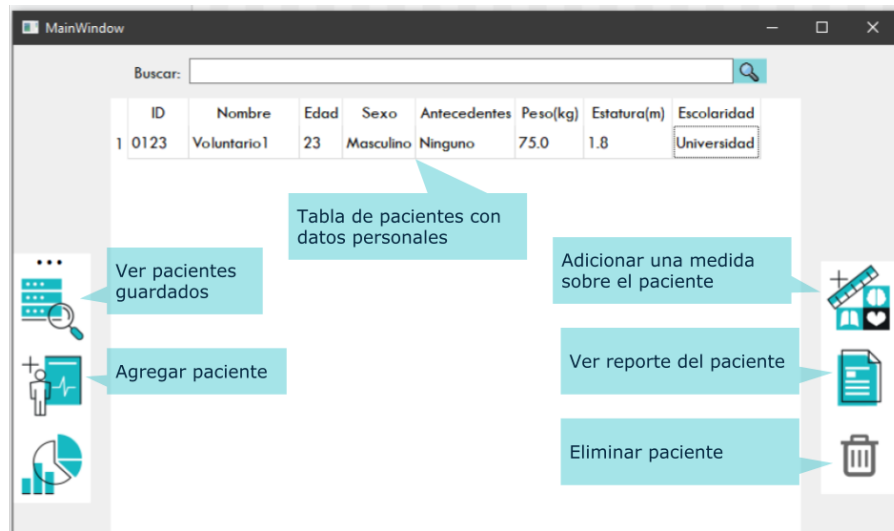


Figura 4.20: Interfaz principal de la aplicación.

4.2 Interfaz de usuario

En la figura 4.20, se muestra la interfaz diseñada para la ventana principal en la actividad que permite visualizar, seleccionar y eliminar los sujetos ingresados. La figura 4.21 muestra la actividad que permite ingresar un nuevo paciente con sus datos personales. La figura 4.22 muestra la actividad inicial cuando se pulsa el botón para adicionar una nueva medida, presentando dos opciones: conectar con la tarjeta para adquirir las señales o abrir una adquisición desde archivo de texto. La figura 4.23 muestra la actividad cuando se ha seleccionado una adquisición desde un archivo, permitiendo observar y segmentar las señales. La figura 4.24 muestra la actividad cuando se agrega una prueba psicológica permitiendo ingresar: el tipo de prueba, el evaluador encargado de administrarla y la fecha de administración de la prueba. La figura 4.25 muestra la actividad cuando se agrega una lectura de signos vitales, permitiendo también ingresar el evaluador que los midió y la fecha de toma. La figura 4.26 muestra la actividad que permite observar todas las medidas del paciente en orden cronológico. Finalmente, la figura 4.27 muestra la actividad que permite observar la tendencia a través del tiempo de los parámetros, tanto en una tabla como en gráficas.

4.3 Validación de ECG y RESP

Al validar la detección de complejos QRS con el algoritmo empleado se obtuvo: en la base de datos CINC challenge 2014, una precisión del 99.75 %, sensibilidad del 99.70 % y valor-F1 del 99.73 %; en la base de datos MIT/BIH arrhythmia database, una precisión del 99.00 %, sensibilidad del 97.50 % y valor-F1 del 98.24 %. Por otro lado, al evaluar la detección de respiraciones se obtuvo una precisión del 92.02 %, una sensibilidad del 94.78 % y un valor-F1 del 93.38 %. En las tablas 4.2 y 4.3 se resume el desempeño en la detección de complejos QRS y respiraciones respectivamente.

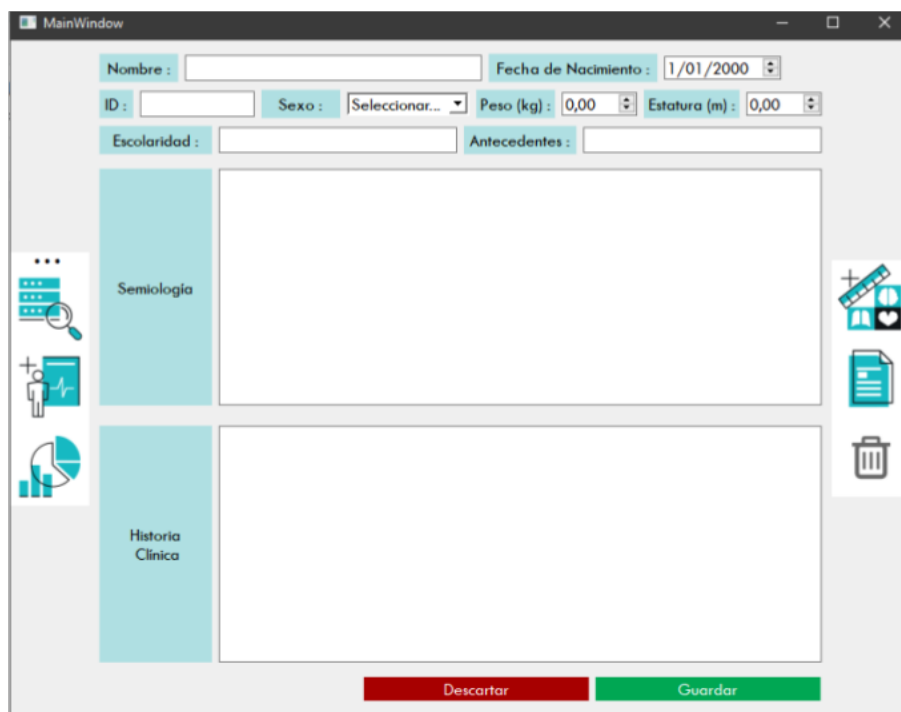


Figura 4.21: Actividad para agregar un paciente nuevo.

Total respiraciones en la base de datos	7381
Verdaderos positivos	6996
Falsos positivos	607
Falsos negativos	385
Sensibilidad	94.78 %
Valor-F1	93.38 %
Precisión	92.02 %

Tabla 4.2: Desempeño de la detección de respiraciones en la base de datos BDIMC[283].

Base de datos	CINC challenge 2014	MIT/BIH arrhythmia database
Total complejos QRS	72369	109461
Verdaderos positivos	72154	106721
Falsos positivos	178	1080
Falsos negativos	215	2740
Precisión	99.75 %	99.00 %
Valor-F1	99.73 %	97.50 %
Sensibilidad	99.70 %	98.24 %

Tabla 4.3: Desempeño de la detección de complejos QRS en las bases de datos CinC Challenge 2014 [280] y MIT/BIH Arrhythmia [282].

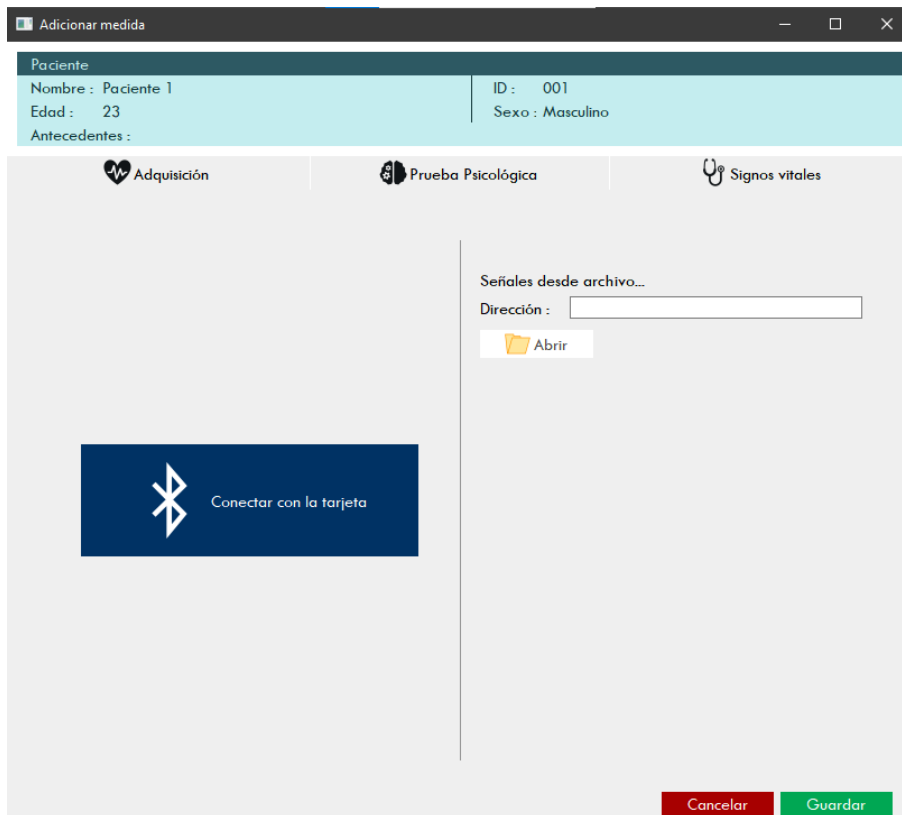


Figura 4.22: Actividad para agregar una nueva adquisición.



Figura 4.23: Actividad para visualizar la adquisición.

Paciente

Nombre : Paciente 1	ID : 001
Edad : 23	Sexo : Masculino
Antecedentes :	

Adquisición Prueba Psicológica Signos vitales

Prueba :
Instrumento SF-36

Evaluador : Fecha de administración : 12/07/2021

Función Física : 0,00	Vitalidad : 0,00
Rol Físico : 0,00	Función Social : 0,00
Dolor corporal : 0,00	Rol Emocional : 0,00
Salud general : 0,00	Salud Mental : 0,00

Cancelar Guardar

Figura 4.24: Actividad para agregar una nueva prueba psicológica.

Adicionar medida

Paciente

Nombre : Paciente 1 ID : 001
 Edad : 23 Sexo : Masculino
 Antecedentes :

Adquisición Prueba Psicológica Signos vitales

Evaluar : Fecha de toma : 12/07/2021

Frecuencia cardíaca : 0 bpm
 Saturación de oxígeno : 0 %
 Frecuencia respiratoria : 0 rpm
 Presión arterial (sistólica/diastólica): 0 / 0 mmHg
 Temperatura : 0,0 ° C

Los valores en cero "0" no se guardan

Cancelar Guardar

Figura 4.25: Actividad para agregar una nueva lectura de signos vitales.

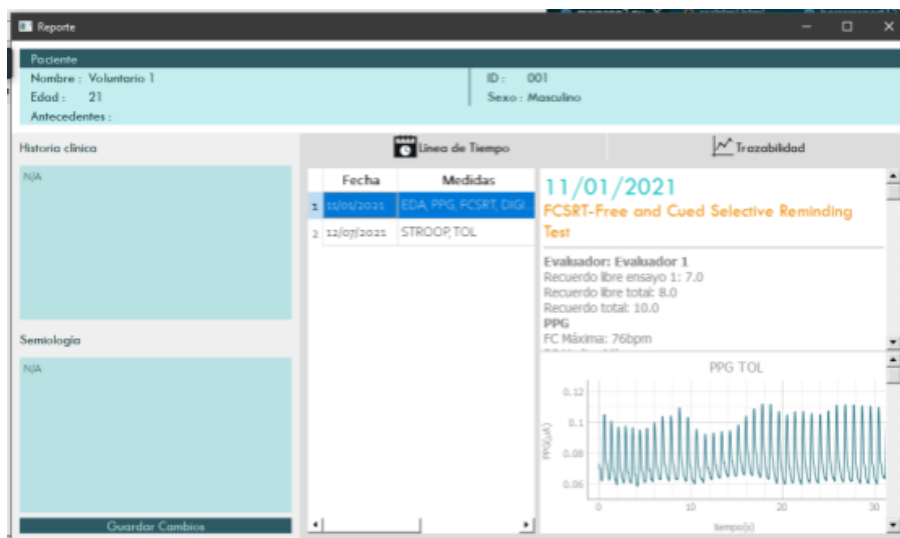


Figura 4.26: Actividad para observar los datos del paciente cronológicamente.

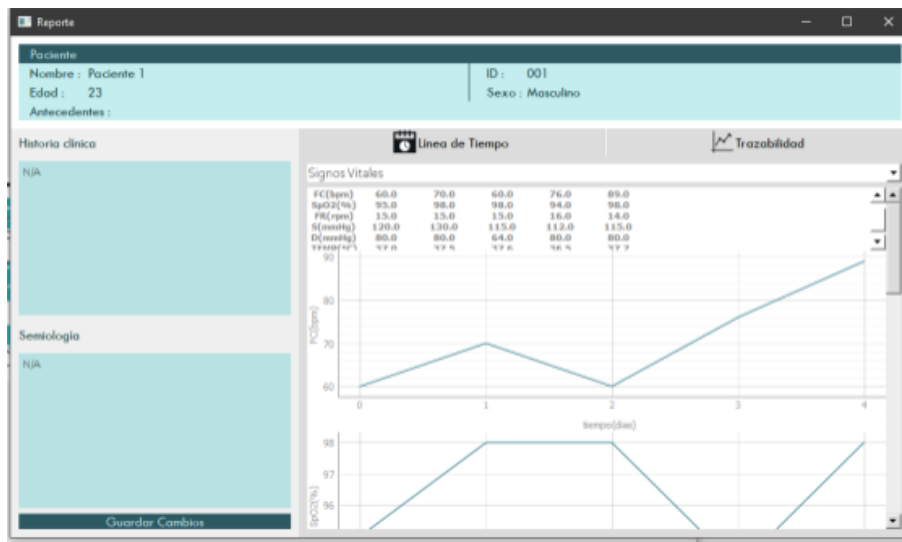


Figura 4.27: Actividad para observar la trazabilidad de los parámetros.

Capítulo 5

DISCUSIONES

En este capítulo se explican detalladamente los resultados obtenidos y se discuten con respecto a la literatura encontrada en cada resultado.

5.1 Extracción de características

En la figura 4.1(a) el ECG sin procesar está digitalizado en 10 bits, y por esto se encuentra entre 400 y 600 unidades sin procesar (RAW). Presenta particularmente artefactos de baja frecuencia que se perciben en el tiempo como fluctuaciones del nivel DC y en la frecuencia como una mayor magnitud de la transformada FFT hacia las menores frecuencias, creciendo abruptamente por debajo de los 10 Hz; también presenta un artefacto a 50 Hz probablemente producido por la red eléctrica que se percibe en la transformada FFT como un pico en dicha frecuencia. Cabe resaltar que la adquisición se realizó en Chile cuya frecuencia de la red eléctrica es de 50 Hz. Estos artefactos se logran minimizar con el filtrado como se evidencia en la figura 4.1(b). En esta, la señal en tiempo ha perdido el nivel DC y las fluctuaciones de baja frecuencia conservando las ondas electrocardiográficas; en frecuencia se observa una reducción de los componentes de baja frecuencia y del artefacto a 50 Hz en relación a todo el espectro, y en general la magnitud de la FFT disminuye desde el orden de 10^5 hacia el orden de 10^2 debido a la conversión de unidades.

La frecuencia cardiaca media obtenida desde el ECG de 75 bpm (figura 4.3 y tabla 4.1) se encuentra dentro del ritmo sinusal normal (60 - 100 bpm) [284], lo cual no ocurre con la frecuencia cardiaca mínimia (44 bpm) ni con la frecuencia cardiaca máxima (157 bpm), y esto se debe a que particularmente ocurrieron artefactos de movimiento en los instantes en que se calcularon estas frecuencias, que evitaron una correcta identificación del complejo QRS, lo que se evidencia en los cambios abruptos de la HRV (figura 4.3). La potencia espectral de la HRV obtenida desde el ECG, se encuentra concentrada por debajo de 1 Hz como muestra la figura 4.4.

En la figura 4.5(a) la señal de respiración se encuentra digitalizada en 6 bits y por esto se encuentra entre 20 y 40 unidades sin procesar (RAW). Presenta particularmente un artefacto de alta frecuencia que se logra filtrar como se muestra en la figura 4.5(b), con una señal que se percibe más limpia en el tiempo, con supresión del nivel DC y de las componentes por encima de 0.75 Hz en la frecuencia. La frecuencia respiratoria media calculada de 20 rpm se

encuentra entre el rango normal para un adulto en reposo (12 - 20 rpm) [285]. Sin embargo, las frecuencias respiratorias mínima (9 rpm) y máxima (43 rpm) están por fuera del rango mencionado y puede deberse a procesos como: la broncodilatación o broncoconstricción mediada por el sistema nervioso autónomo, el reflejo de la tos, el reflejo del estornudo y la vocalización [273]; pues particularmente esta señal no presenta artefactos que dificulten la identificación de respiraciones, y las desviaciones fuera del rango normal observadas en la figura 4.7 son eventuales mas no se mantienen a través del tiempo.

En la figura 4.8(a) la señal de EDA se encuentra digitalizada en 10 bits y por esto se observa su rango aproximadamente entre 100 y 250 unidades sin procesar (RAW). La SCR máxima es la que ocurre entre 230 y 240 s en la figura 4.9(c), que de no haberse discriminado de la actividad tónica (con el algoritmo de extracción de actividad tónica y fásica cvxEDA[225]), no se podría haber tomado en cuenta pues no se presenta recuperación en la señal EDA como muestra la figura 4.9(a). Se evidencia que el algoritmo cvxEDA [225], empleado en este caso permite dilucidar las respuestas de conductancia de la piel y minimizar el efecto de la superposición con el nivel de conductancia tónico o basal, y así mismo obtener el nivel de conductancia basal de la piel libre de la actividad fásica.

En la figura 4.11(a) la señal de temperatura se encuentra digitalizada a 6 bits; por esto se observa acotada entre 24 y 25 unidades sin procesar (RAW) tomando únicamente valores enteros. Esta señal se encuentra invertida con respecto a la que se convierte a unidades físicas (figura 4.10(a)) pues proviene de un termistor de tipo NTC, lo cual explica que la reducción a través del tiempo de 25 a 24 en la señal sin procesar (figura 4.11(a)) se traduzca en un aumento de la temperatura (figura 4.11(b) y (c)). La figura 4.10(a) evidencia las propiedades de filtro pasa bajas de la piel descritas por [276], pues la magnitud de la FFT se encuentra reducida por encima de 0.5 Hz. Sin embargo, debido a la frecuencia de muestreo alta (1000 Hz), presenta artefactos de alta frecuencia que se disminuyen al filtrar la señal (figura 4.10(b)).

Se puede establecer entonces que para la adquisición de temperatura es necesario emplear una frecuencia de muestreo mínima de 1 Hz y que entre mayor sea la frecuencia de muestreo más se pueden introducir artefactos de alta frecuencia. Las temperaturas mínima (35.43°C/95.78°F) y media (36.49°C/97.68°F) se encuentran en el rango normal de temperatura para la piel (33.5°C/92.3°F - 36.9°C/98.4°F) [235], y aunque la temperatura máxima (37.1°C/98.8°F) supera este rango, sí se encuentra en el rango normal para la temperatura corporal (36.1°C/97°F to 37.2°C/99°F) [286].

En la figura 4.12(a), la señal de fNIRS en el infrarrojo se encuentra digitalizada a 24 bits y por esto se observa acotada aproximadamente entre 105000 y 120000 unidades sin procesar (RAW). Particularmente presenta un artefacto de alta frecuencia que en la transformada FFT se percibe como un pico en 50 Hz (figura 4.12(a)), y es probable que sea producido por la red eléctrica. Este artefacto se encuentra suprimido con respecto al espectro completo luego del filtrado como se muestra en la figura 4.12(b).

Los eventos sistólicos detectados se resaltan sobre los mínimos en la figura 4.13, pues la señal fNIRS sin invertir representa intensidad de la luz que atraviesa el tejido y en cada evento sistólico el tejido se llena con sangre que absorbe la luz, disminuyendo la que incide sobre el

fotodetector. Es por esto que se invierte la señal para obtenerla en términos de atenuación y poder identificar los picos sistólicos. La saturación de oxígeno máxima (100 %) y media (96 %) se encuentran en el rango normal (95 % - 100 %) [287]. Sin embargo, la saturación mínima (92 %) se encuentra por debajo de este rango, y a pesar de que los valores normales pueden cambiar con respecto a la altitud [273], en este caso se debe a eventuales artefactos que producen saturaciones por debajo del nivel normal como se aprecia en la figura 4.14.

Por otro lado, la señal de PPG obtenida con sensor de pulso periférico de la figura 4.15 representa atenuación y por esto los eventos sistólicos se resaltan sobre los picos de la señal. La variabilidad de la frecuencia cardiaca HRV obtenida desde PPG (figura 4.16), se comporta más uniforme a través del tiempo en comparación con la HRV obtenida por ECG (figura 4.3), y no presenta cambios abruptos que sugieran una detección inadecuada de los pulsos cardiacos. Las frecuencias cardiacas máxima (80 bpm), y media (67 bpm) obtenidas por PPG se encuentran dentro del rango normal (60 - 100 bpm) [284], la frecuencia mínima (57 bpm) aunque se encuentra por fuera, esta cerca de los 60 bpm. La potencia espectral de la HRV obtenida por PPG (4.17), al igual que la obtenida por ECG, muestra una concentración de la potencia en las frecuencias por debajo de 1 Hz.

En la figura 4.18(a) el EMG se encuentra digitalizado en 10 bits y por esto se muestra acotado aproximadamente entre 450 y 550 unidades sin procesar (RAW). La transformada FFT muestra una distribución más amplia de la potencia sobre todo el espectro en comparación con las demás señales donde la potencia se focaliza hacia regiones más delimitadas del espectro. Esto es lo esperado en una señal EMG pues su espectro se distribuye entre 0 y 400 Hz [279]. Al filtrar se observa en el dominio de la frecuencia (figura 4.18(b)) una reducción de las componentes por debajo de 20 Hz que fue la frecuencia de corte elegida, aunque esto no se nota a simple vista en el dominio del tiempo. El EMG en la figura 4.19(a), presenta una activación inicial que se va reduciendo progresivamente hasta ser muy baja en 200 s, y luego presenta otro periodo de activación de menor amplitud. El valor RMS que se muestra en la figura 4.19(b), se comporta en correspondencia a la activación en la señal de EMG (figura 4.19(a)).

5.2 Validación en la detección de complejos QRS y respiraciones

En la tabla 5.1 se muestra el desempeño del algoritmo aplicado en la detección de complejos QRS en el presente trabajo (Implementación de Hamilton[271] del algoritmo de Pan y Tompkins [272] incluyendo verificación de periodo refractario), en comparación con 8 algoritmos encontrados en la literatura incluyendo el desarrollado inicialmente por Pan y Tompkins [272].

Se observa que el algoritmo implementado en este trabajo, bajo la prueba con la base de datos CINC challenge 2014 [280], presenta un desempeño similar a los demás algoritmos ya que cada una de las medidas S, P y F1, se encuentran acotadas por el máximo y mínimo desempeño entre los algoritmos. Sin embargo, al comparar el desempeño bajo la prueba en la base de datos MIT/BIH Arrhythmia database [282], (empleada en 7/8 algoritmos comparados), este se encuentra reducido en todas las medidas (S, P y F1). Esto inicialmente puede deberse a que la base de datos eventualmente presenta episodios de arritmia, lo cual no ocurre

Algoritmo	Base de datos	n	TP	FP	FN	P	S	F1
Slimane et al. [288]	MIT/BIH	110050	109876	84	174	99.92 %	99.84 %	99.88 %
Xiang et al. [289]	MIT/BIH	105078	104837	99	241	99.91 %	99.77 %	99.84 %
Benitez et al. [290]	MIT/BIH	108333	108130	187	203	99.83 %	99.81 %	99.82 %
Ghaffari et al. [291]	MIT/BIH	109957	109837	322	120	99.71 %	99.89 %	99.80 %
Lee et al. [292]	MIT/BIH	109481	109146	137	335	99.87 %	99.69 %	99.78 %
Christov et al. [293]	MIT/BIH	110050	109548	373	341	99.66 %	99.69 %	99.68 %
Pan y Tompkins [272]	MIT/BIH	116137	115860	507	277	99.56 %	99.76 %	99.66 %
Trahanias [294]	CSE	14292	14204	74	88	99.48 %	99.38 %	99.43 %
Algoritmo	CINC	72369	72154	178	215	99.75 %	99.70 %	99.73 %
Desarrollado	MIT/BIH	109461	106721	1080	2740	99.00 %	97.50 %	98.24 %

Tabla 5.1: Comparación del algoritmo implementado con 8 algoritmos encontrados en la literatura. n: número de complejos QRS anotados en la base de datos; TP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; FN: falsos negativos; P: precisión; S: sensibilidad; F1: valor-F1; MIT/BIH: MIT/BIH arrhythmia database; CINC: CINC Challenge 2014 database; CSE: CSE database

en la base de datos CINC challenge 2014, y esto explica que se comporte mejor en esta última base de datos.

El algoritmo de Pan y Tompkins [272] ya emplea el descarte de complejos detectados dentro del periodo refractario cardiaco, aunque lo define como 200 ms, mientras que en el empleado en este trabajo se determina en 300 ms, y esto también puede afectar el desempeño. Sin embargo, una comparación más profunda se encuentra limitada por dos factores: por un lado, de todos los posibles latidos en la base de datos (latido normal, latido con bloqueo de rama derecha/izquierda, latido prematuro auricular/nodal/supraventricular/ventricular, fibrilación ventricular, latido de escape auricular/nodal/ventricular, latido con marcapaso, latido no clasificado y artefacto aislado similar al QRS) cada algoritmo emplea diferentes de estos como complejos QRS válidos, lo que explica que tengan diferentes números de complejos totales (tercera columna en la tabla 5.1) aún cuando analizan la misma base de datos; por otro lado, en ninguno de los artículos correspondientes a cada algoritmo se hace explícito el tiempo permitido entre una anotación y un complejo detectado para determinarse como verdadero positivo, lo cual afecta directamente las medidas de desempeño.

Por otro lado, el desempeño de la detección de respiraciones en la base de datos empleada, es bueno teniendo en cuenta la simplicidad del algoritmo, ya que las medidas de sensibilidad, precisión y valor-F1, se encuentran por encima del 90 % (S=94.78 %, P=92.02 %, F1=93.38 %). En contraste, Sá *et al.* [295], lograron determinar correctamente el 98.0 % de 29820 inspiraciones y el 98.7 % de 29819 espiraciones en señales clínicas de pletismografía inductiva respiratoria, empleando redes neuronales artificiales. Horáček *et al.* [296], determinaron correctamente el 100 % de 2861 respiraciones obtenidas de señales de flujo y concentración de gas en pruebas

clínicas de lavado respiratorio de nitrógeno, y reportan 0 falsos negativos. Nguyen *et al.* [297], identificaron correctamente el 97.6 % de 895 respiraciones obtenidas de señales de flujo desde dispositivos de ventilación CPAP.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

En este capítulo se concluye con respecto a los objetivos planteados en el capítulo 1.3.

Se logró desarrollar una aplicación de escritorio para el seguimiento psicofisiológico que permite:

- Ingresar, almacenar y visualizar los datos de múltiples pacientes, permitiendo adjuntar: nombre, identificación, fecha de nacimiento, sexo, peso, estatura, escolaridad, antecedentes, historia clínica y semiología.
- Adicionar múltiples medidas a través del tiempo, que se realicen sobre el paciente en cuanto a pruebas psicológicas (Escala de estrés percibido, Escala de gravedad de la fatiga, instrumento SF-36, inventario de depresión de Beck, inventario de ansiedad de Beck, FCSRT, prueba STROOP de palabras y colores, prueba DIGIT SPAN, y prueba de la torre de londres TOL), lecturas de signos vitales (frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura), y adquisiciones de bioseñales (ECG, RESP, EDA, TEMP, fNIRS, PPG y EMG).
- Segmentar las adquisiciones en periodos de interés particular del investigador clínico.
- Extraer las características de las bioseñales:
 - ECG: frecuencia cardiaca máxima media y mínima, potencia en las bandas de frecuencia VLF, LF, HF, e índice LF/HF, de la variabilidad de la frecuencia cardiaca HRV.
 - RESP: frecuencia respiratoria máxima, media y mínima.
 - EDA: conductancia basal, amplitud, tiempo de elevación y tiempo de recuperación media en la máxima respuesta de conductancia encontrada y el promedio entre todas las respuestas de conductancia encontradas.
 - TEMP: temperatura máxima media y mínima en °C y °F.
 - fNIRS: saturación de oxígeno máxima media y mínima.
 - PPG: frecuencia cardiaca máxima media y mínima, potencia en las bandas de frecuencia VLF, LF, HF, e índice LF/HF, de la variabilidad de la frecuencia cardiaca HRV.
 - EMG: valor RMS promedio en segmentos consecutivos de 0.5 s.

Es importante resaltar que la detección de complejos QRS en el ECG que se emplea en la extracción de frecuencia cardiaca y variabilidad de la frecuencia cardiaca, presentó una precisión del 99.75 %, sensibilidad del 99.70 %, y valor-F1 del 99.73 %, al probar el algoritmo en la base de datos CINC Challenge 2014 [280], [281], que contiene registros electrocardiográficos de ritmo sinusal normal con 72369 complejos QRS. Por otro lado el algoritmo presentó una precisión del 99.00 %, sensibilidad del 97.50 %, y valor-F1 del 98.24 %, al probarlo en la base de datos MIT/BIH Arrhythmia database, que contiene tanto ritmo sinusal normal como diferentes tipos de arritmia, sumando 109461 latidos. Por otro lado, la detección de respiraciones en la señal de impedancia respiratoria de la base de datos BDIMC [281], [283] que contiene 7381 respiraciones, presentó una sensibilidad del 94.78 %, valor-F1 del 93.38 %, y precisión del 92.02 %.

Capítulo 7

RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

En este capítulo se plantean las recomendaciones y trabajos futuros que complementarían el presente trabajo en el corto, mediano y largo plazo.

En el corto plazo, se refinaría la extracción de características desde las bioseñales planteando estrategias de validación para determinar la confiabilidad en el cálculo de todas las características extraídas apoyándose en el personal clínico que tenga experiencia particular en el análisis e interpretación de cada una de las señales y sus características extraídas. Se integraría un módulo para el procesamiento de electroencefalograma. Se añadiría una opción que permitiera la eliminación de datos atípicos producidos por artefactos que pueden ocurrir en adquisiciones prolongadas. También se desarrollaría la edición de las pruebas psicológicas que se pueden almacenar, para adicionar nuevas que los usuarios clínicos de la aplicación consideren convenientes. Se desarrollaría un módulo de análisis de datos que permitiera comparaciones estadísticas de las características extraídas entre diferentes agrupaciones de los pacientes almacenados.

En el mediano plazo se desarrollarían módulos que permitieran una administración de las pruebas psicológicas de forma interactiva desde la interfaz de usuario. Por otro lado, se desarrollaría el almacenamiento en la nube permitiendo un respaldo de los datos y del seguimiento clínico de los pacientes, teniendo en cuenta la seguridad en el tratamiento de los datos. Se integrarían más características extraíbles de las señales ampliando el análisis que se pueda realizar sobre los datos. Se añadiría un módulo de procesamiento y almacenamiento de imágenes médicas las cuales resultan importantes en la obtención de información del sistema nervioso central y por tanto, en la evaluación psicofisiológica. Se ampliaría el alcance de la aplicación adicionando más posibles medidas que se puedan almacenar y trazar en el tiempo, sobre los pacientes, como pruebas de función pulmonar, pruebas de laboratorio clínico o imágenes diagnósticas que permitieran una evaluación más integral de cada paciente.

Por último, hacia el largo plazo se planificaría la estrategia regulatoria y las pruebas de validación clínica que permitirían el traslado de la aplicación hacia el ámbito clínico.

Bibliografía

- [1] Z. Allam, *Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications*. Elsevier, 2020, págs. 1-41, ISBN: 9780128243138. DOI: 10.1016/C2020-0-01743-3.
- [2] M. Desforges, A. Le Coupanec, É. Brison, M. Meessen-Pinard y P. J. Talbot, «Neuroinvasive and Neurotropic Human Respiratory Coronaviruses: Potential Neurovirulent Agents in Humans,» en *Advances in experimental medicine and biology*, ép. Advances in Experimental Medicine and Biology, R. Adhikari y S. Thapa, eds., vol. 807, New Delhi: Springer India, 2014, págs. 75-96, ISBN: 978-81-322-1776-3. DOI: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.
- [3] Y. Li, H. Li, R. Fan, B. Wen, J. Zhang, X. Cao, C. Wang, Z. Song, S. Li, X. Li, X. Lv, X. Qu, R. Huang y W. Liu, «Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children,» *Intervirology*, vol. 59, n.º 3, págs. 163-169, 2017, ISSN: 14230100. DOI: 10.1159/000453066.
- [4] M. Desforges, A. Le Coupanec, J. K. Stodola, M. Meessen-Pinard y P. J. Talbot, «Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis,» *Virus Research*, vol. 194, págs. 145-158, 2014, ISSN: 18727492. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.09.011.
- [5] M. Desforges, A. Le Coupanec, P. Dubeau, A. Bourgouin, L. Lajoie, M. Dubé y P. J. Talbot, «Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?» *Viruses*, vol. 12, n.º 1, págs. 1-28, 2019, ISSN: 19994915. DOI: 10.3390/v12010014.
- [6] K. Bohmwald, N. M. Gálvez, M. Ríos y A. M. Kalergis, «Neurologic alterations due to respiratory virus infections,» *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 12, n.º October, págs. 1-15, 2018, ISSN: 16625102. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386.
- [7] K. Ritchie, D. Chan y T. Watermeyer, «The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?» *Brain Communications*, vol. 2, n.º 2, págs. 1-5, 2020. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069.
- [8] F. J. Carod Artal, «Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19,» *Revista de Neurología*, vol. 70, n.º 09, pág. 311, 2020, ISSN: 0210-0010. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
- [9] J. Gu, E. Gong, B. Zhang, J. Zheng, Z. Gao, Y. Zhong, W. Zou, J. Zhan, S. Wang, Z. Xie, H. Zhuang, B. Wu, H. Zhong, H. Shao, W. Fang, D. Gao, F. Pei, X. Li, Z. He, D. Xu, X. Shi, V. M. Anderson y A. S. Leong, «Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS,» *Journal of Experimental Medicine*, vol. 202, n.º 3, págs. 415-424, ago. de 2005, ISSN: 1540-9538. DOI: 10.1084/jem.20050828.

- [10] S. Morfopoulou, J. R. Brown, E. G. Davies, G. Anderson, A. Virasami, W. Qasim, W. K. Chong, M. Hubank, V. Plagnol, M. Desforges, T. S. Jacques, P. J. Talbot y J. Breuer, «Human Coronavirus OC43 Associated with Fatal Encephalitis,» *New England Journal of Medicine*, vol. 375, n.º 5, págs. 497-498, 2016, ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/nejmc1509458.
- [11] J. Burks, B. DeVald, L. Jankovsky y J. Gerdes, «Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients,» *Science*, vol. 209, n.º 4459, págs. 933-934, ago. de 1980, ISSN: 0036-8075. DOI: 10.1126/science.7403860.
- [12] J. Xu, S. Zhong, J. Liu, L. Li, Y. Li, X. Wu, Z. Li, P. Deng, J. Zhang, N. Zhong, Y. Ding e Y. Jiang, «Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: Potential role of the chemokine mig in pathogenesis,» *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n.º 8, págs. 1089-1096, 2005, ISSN: 10584838. DOI: 10.1086/444461.
- [13] R. S. Murray, B. Brown, D. Brain y G. F. Cabirac, «Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain,» *Annals of Neurology*, vol. 31, n.º 5, págs. 525-533, 1992, ISSN: 15318249. DOI: 10.1002/ana.410310511.
- [14] Y. Ding, L. He, Q. Zhang, Z. Huang, X. Che, J. Hou, H. Wang, H. Shen, L. Qiu, Z. Li, J. Geng, J. Cai, H. Han, X. Li, W. Kang, D. Weng, P. Liang y S. Jiang, «Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways,» *Journal of Pathology*, vol. 203, n.º 2, págs. 622-630, 2004, ISSN: 00223417. DOI: 10.1002/path.1560.
- [15] N. Arbour, R. Day, J. Newcombe y P. J. Talbot, «Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses,» *Journal of Virology*, vol. 74, n.º 19, págs. 8913-8921, oct. de 2000, ISSN: 1098-5514. DOI: 10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000.
- [16] J. N. Stewart, S. Mounir y P. J. Talbot, «Human coronavirus gene expression in the brains of multiple sclerosis patients,» *Virology*, vol. 191, n.º 1, págs. 502-505, 1992, ISSN: 10960341. DOI: 10.1016/0042-6822(92)90220-J.
- [17] K.-K. Lau, W.-c. Yu, C.-m. Chu, S.-t. Lau, B. Sheng y K.-Y. Yuen, «Possible Central Nervous System Infection by SARS Coronavirus,» *Emerging Infectious Diseases*, vol. 10, n.º 2, págs. 342-344, feb. de 2004, ISSN: 1080-6040. DOI: 10.3201/eid1002.030638.
- [18] E. C. W. Hung, S. S. C. Chim, P. K. S. Chan, Y. K. Tong, E. K. O. Ng, R. W. K. Chiu, C.-B. Leung, J. J. Y. Sung, J. S. Tam e Y. M. D. Lo, «Detection of SARS Coronavirus RNA in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Severe Acute Respiratory Syndrome,» *Clinical Chemistry*, vol. 49, n.º 12, págs. 2108-2109, dic. de 2003, ISSN: 0009-9147. DOI: 10.1373/clinchem.2003.025437.
- [19] E. Ann Yeh, A. Collins, M. E. Cohen, P. K. Duffner y H. Faden, «Detection of Coronavirus in the Central Nervous System of a Child With Acute Disseminated Encephalomyelitis,» *PEDIATRICS*, vol. 113, n.º 1, e73-e76, ene. de 2004, ISSN: 0031-4005. DOI: 10.1542/peds.113.1.e73.

- [20] J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel, J. P. Sperhake, A. S. Schröder, C. Edler, H. Mushumba, A. Fitzek, L. Allweiss, M. Dandri, M. Dottermusch, A. Heinemann, S. Pfefferle, M. Schwabenland, D. Sumner Magruder, S. Bonn, M. Prinz, C. Gerloff, K. Püschel, S. Krasemann, M. Aepfelbacher y M. Glatzel, «Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series,» *The Lancet Neurology*, vol. 19, n.º 11, págs. 919-929, nov. de 2020, ISSN: 14744422. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
- [21] M. Rimmelink, R. De Mendonça, N. D’Haene, S. De Clercq, C. Verocq, L. Lebrun, P. Lavis, M.-L. Racu, A.-L. Trépant, C. Maris, S. Rorive, J.-C. Goffard, O. De Witte, L. Peluso, J.-L. Vincent, C. Decaestecker, F. S. Taccone e I. Salmon, «Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients,» *Critical Care*, vol. 24, n.º 1, pág. 495, dic. de 2020, ISSN: 1364-8535. DOI: 10.1186/s13054-020-03218-5.
- [22] I. H. Solomon, E. Normandin, S. Bhattacharyya, S. S. Mukerji, K. Keller, A. S. Ali, G. Adams, J. L. Hornick, R. F. Padera y P. Sabeti, «Neuropathological Features of Covid-19,» *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n.º 10, págs. 989-992, sep. de 2020, ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMc2019373.
- [23] V. G. Puelles, M. Lütgehetmann, M. T. Lindenmeyer, J. P. Sperhake, M. N. Wong, L. Allweiss, S. Chilla, A. Heinemann, N. Wanner, S. Liu, F. Braun, S. Lu, S. Pfefferle, A. S. Schröder, C. Edler, O. Gross, M. Glatzel, D. Wichmann, T. Wiech, S. Kluge, K. Püeschel, M. Aepfelbacher y T. B. Huber, «Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2,» *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n.º 6, págs. 590-592, ago. de 2020, ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMc2011400.
- [24] A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes, R. E. Gordon, J. Reidy, J. Lednický, E. M. Sordillo y M. Fowkes, «Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2),» *Journal of Medical Virology*, vol. 92, n.º 7, págs. 699-702, jul. de 2020, ISSN: 0146-6615. DOI: 10.1002/jmv.25915.
- [25] R. B. Domingues, M. C. Mendes-Correa, F. B. V. de Moura Leite, E. C. Sabino, D. Z. Salarini, I. Claro, D. W. Santos, J. G. de Jesus, N. E. Ferreira, C. M. Romano y C. A. S. Soares, «First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease,» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 11, págs. 3154-3156, nov. de 2020, ISSN: 0340-5354. DOI: 10.1007/s00415-020-09996-w.
- [26] Y. H. Huang, D. Jiang y J. T. Huang, «SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis,» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, n.º January, pág. 149, jul. de 2020, ISSN: 08891591. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.012.
- [27] T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto, D. Harada, H. Sugawara, J. Takamino, M. Ueno, H. Sakata, K. Kondo, N. Myose, A. Nakao, M. Takeda, H. Haro, O. Inoue, K. Suzuki-Inoue, K. Kubokawa, S. Ogihara, T. Sasaki, H. Kinouchi, H. Kojin, M. Ito, H. Onishi, T. Shimizu, Y. Sasaki, N. Enomoto, H. Ishihara, S. Furuya, T. Yamamoto y S. Shimada, «A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2,» *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 94, págs. 55-58, mayo de 2020, ISSN: 12019712. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

- [28] S. Kremer, F. Lersy, J. de Sèze, J.-C. Ferré, A. Maamar, B. Carsin-Nicol, O. Collange, F. Bonneville, G. Adam, G. Martin-Blondel, M. Rafiq, T. Geeraerts, L. Delamarre, S. Grand, A. Krainik, S. Kremer, G. Adam, M. Alleg, M. Anheim, R. Anxionnat, F.-D. Ardellier, S. Baloglu, B. Bapst, J. Benzakoun, J. Berge, F. Bolognini, F. Bonneville, G. Bornet, C. Boulay, G. Boulouis, C. Boutet, J. C. Brisset, S. Caillard, S. Carré, B. Carsin-Nicol, O. Collange, P.-O. Comby, J. M. Constans, J.-S. David, I. de Beaurepaire, J. de Sèze, L. Delamarre, H. Desal, M. Edjlali-Goujon, X. Fabre, S. Fafi-Kremer, J.-C. Ferré, P. Feuerstein, M.-C. Henry Feugeas, G. Forestier, A. Gaudemer, T. Geeraerts, S. Grand, Y. Hansmann, A. Heintz, J. Helms, C. Hemmert, G. Hmeydia, L. Jager, A. Kazémi, B. Kerleroux, A. Khalil, A. Krainik, A. Lacalm, A. Lecler, C. Lecocq, N. Lefèbvre, F. Lersy, A. Maamar, G. Martin-Blondel, M. Matthieu, I. Megdiche, P.-M. Mertes, J. Messié, S. Metanbou, N. Meyer, F. Meziani, V. Mutschler, P. Nesser, H. Oesterlé, M. Ohana, C. Oppenheim, N. Pyatigorskaya, M. Rafiq, F. Ricolfi, S. Saleme, M. Schenck, E. Schmitt, F. Schneider, N. Sebag, Y. Talla Mba, P. Thouant, T. Willaume, F. Zhu, P.-E. Zorn y F. Cotton, «Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study,» *Radiology*, vol. 297, n.º 2, E242-E251, nov. de 2020, ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.2020202222.
- [29] F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma, A. Spina, A. Del Forno, A. Scatolini, S. Angelone, L. Brugliera, A. Tettamanti, L. Beretta y S. Iannaccone, «COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID rehabilitation unit experience,» *PLoS ONE*, vol. 16, n.º 2 February, págs. 1-12, 2021, ISSN: 19326203. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590.
- [30] M. R. Barillari, L. Bastiani, J. R. Lechien, G. Mannelli, G. Molteni, G. Cantarella, N. Coppola, G. Costa, E. M. Trecca, C. Grillo, I. La Mantia, C. M. Chiesa-Estomba, C. Vicini, S. Saussez, A. Nacci y G. Cammaroto, «A structural equation model to examine the clinical features of mild-to-moderate COVID-19: A multicenter Italian study,» *Journal of Medical Virology*, vol. 93, n.º 2, págs. 983-994, 2021, ISSN: 10969071. DOI: 10.1002/jmv.26354.
- [31] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang y Z. Peng, «Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China,» *JAMA*, vol. 323, n.º 11, pág. 1061, mar. de 2020, ISSN: 0098-7484. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [32] M. Abenza-Abildúa, M. Ramírez-Prieto, R. Moreno-Zabaleta, N. Arenas-Valls, M. Salvador-Maya, C. Algarra-Lucas, B. Rojo Moreno-Arrones, B. Sánchez-Cordón, J. Ojeda-Ruiz de Luna, C. Jimeno-Montero, F. Navacerrada-Barrero, C. Borrue-Fernández, E. Malmierca-Corral, P. Ruíz-Seco, P. González-Ruano, I. Palmí-Cortés, J. Fernández-Travieso, M. Mata-Álvarez de Santullano, M. Almarcha-Menargues, G. Gutierrez-Gutierrez, J. Palacios-Castaño, R. Alonso-Esteban, N. Gonzalo-García y C. Pérez-López, «Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV-2,» *Neurología*, vol. 35, n.º 9, págs. 621-627, nov. de 2020, ISSN: 02134853. DOI: 10.1016/j.nr1.2020.07.014.
- [33] M. Luigetti, R. Iorio, A. R. Bentivoglio, L. Tricoli, V. Riso, J. Marotta, C. Piano, G. Primiano, L. Zileri Del Verme, M. R. Lo Monaco, P. Calabresi, V. Abbate, N. Acam-

pora, G. Addolorato, F. Agostini, M. E. Ainora, K. Akacha, E. Amato, F. Andreani, G. Andriollo, M. G. Annetta, B. E. Annicchiarico, M. Antonelli, G. Antonucci, G. M. Anzellotti, A. Armuzzi, F. Baldi, I. Barattucci, C. Barillaro, F. Barone, R. D. A. Bellantone, A. Bellieni, G. Bello, A. Benicchi, F. Benvenuto, L. Berardini, F. Berloco, R. Bernabei, A. Bianchi, D. G. Biasucci, L. M. Biasucci, S. Bibbò, A. Bini, A. Bisanti, F. Biscetti, M. G. Bocci, N. Bonadia, F. Bongiovanni, A. Borghetti, G. Bosco, S. Bosello, V. Bove, G. Bramato, V. Brandi, T. Bruni, C. Bruno, D. Bruno, M. C. Bungaro, A. Buonomo, L. Burzo, A. Calabrese, M. R. Calvello, A. Cambieri, C. Cambise, G. Cammà, M. Candelli, G. Canistro, A. Cantanale, G. Capalbo, L. Capaldi, E. Capone, E. Capristo, L. Carbone, S. Cardone, S. Carelli, A. Carfi, A. Carnicelli, C. Caruso, F. A. Casciaro, L. Catalano, R. Cauda, A. L. Cecchini, L. Cerrito, M. Cesarano, A. Chiarito, R. Cianci, S. Cicchinelli, A. Ciccullo, M. Cicetti, F. Ciciarello, A. Cingolani, M. C. Cipriani, M. L. Consalvo, G. Coppola, G. M. Corbo, A. Corsello, F. Costante, M. Costanzi, M. Covino, D. Crupi, S. L. Cutuli, S. D'Addio, A. D'Alessandro, M. E. D'Alfonso, E. D'Angelo, F. D'Aversa, F. Damiano, G. M. De Berardinis, T. De Cunzio, D. K. De Gaetano, G. De Luca, G. De Matteis, G. De Pascale, P. De Santis, M. De Siena, F. De Vito, V. Del Gatto, P. Del Giacomo, F. Del Zompo, A. M. Dell'Anna, P. D. Della, L. Di Gialleonardo, S. Di Giambenedetto, R. Di Luca, L. Di Maurizio, M. Di Muro, A. Dusina, D. Eleuteri, A. Esperide, D. Fachechi, D. Faliero, C. Falsiroli, M. Fantoni, A. Fedele, D. Feliciani, C. Ferrante, G. Ferrone, R. Festa, M. C. Fiore, A. Flex, E. Forte, F. Franceschi, A. Francesconi, L. Franza, B. Funaro, M. Fuorlo, D. Fusco, M. Gabrielli, E. Gaetani, C. Galletta, A. Gallo, G. Gambassi, M. Garcovich, A. Gasbarrini, I. Gasparrini, S. Gelli, A. Giampietro, L. Gigante, G. Giuliano, G. Giuliano, B. Giupponi, E. Gremese, D. L. Grieco, M. Guerrera, V. Guglielmi, C. Guidone, A. Gullì, A. Iaconelli, A. Iafrati, G. Ianiro, A. Iaquina, M. Impagnatiello, R. Inchingolo, E. Intini, R. Iorio, I. M. Izzi, T. Jovanovic, C. Kadhim, R. La Macchia, D. I. La Milia, F. Landi, G. Landi, R. Landi, R. Landolfi, M. Leo, P. M. Leone, L. Levantesi, A. Liguori, R. Liperoti, M. M. Lizzio, R. Lo Monaco Maria, P. Locantore, F. Lombardi, G. Lombardi, L. Lopetuso, V. Loria, A. R. Losito, M. B. P. Lucia, F. Macagno, N. Macerola, G. Maggi, G. Maiuro, F. Mancarella, F. Mangiola, A. Manno, D. Marchesini, G. M. Maresca, G. Marrone, I. Martis, A. M. Martone, E. Marzetti, C. Mattana, M. V. Matteo, R. Maviglia, A. Mazzarella, C. Memoli, L. Miele, A. Migneco, I. Mignini, A. Milani, D. Milardi, M. Montalto, G. Montemurro, F. Monti, L. Montini, T. C. Morena, V. Morra, C. Morretta, D. Moschese, C. A. Murace, M. Murdolo, R. Murri, M. Napoli, E. Nardella, G. Natalello, D. Natalini, S. M. Navarra, A. Nesci, A. Nicoletti, R. Nicoletti, T. F. Nicoletti, R. Nicolò, N. Nicolotti, E. C. Nista, E. Nuzzo, M. Oggiano, V. Ojetti, F. C. Pagano, G. Paiano, C. Pais, F. Pallavicini, A. Palombo, F. Paolillo, A. Papa, D. Papanice, L. G. Papparella, M. Paratore, G. Parrinello, G. Pasciuto, P. Pasculli, G. Pecorini, S. Perniola, E. Pero, L. Petricca, M. Petrucci, C. Picarelli, A. Piccioni, A. Piccolo, E. Piervincenzi, G. Pignataro, R. Pignataro, G. Pintaudi, L. Pisapia, M. Pizzoferrato, F. Pizzolante, R. Pola, C. Policola, M. Pompili, F. Pontecorvi, V. Pontecorvi, F. Ponziani, V. Popolla, E. Porceddu, A. Porfidia, L. M. Porro, A. Potenza, F. Pozzana, G. Privitera, D. Pugliese, G. Pulcini, S. Racco, F. Raffaelli, V. Ramunno, G. L. Rapaccini, L. Richeldi, E. Rinninella, S. Rocchi, B. Romanò, S. Romano, F. Rosa, L. Rossi, R. Rossi, E. Rossini, E. Rota, F. Rovedi, C. Rubino, G. Rumi, A. Russo, A. Russo, L. Sabia, A. Salerno, S. Salini, L. Salvatore, D. Samori, C.

- Sandroni, M. Sanguinetti, L. Santarelli, P. Santini, D. Santolamazza, A. Santoliquido, F. Santopaolo, M. C. Santoro, F. Sardeo, C. Sarnari, A. Saviano, L. Saviano, F. Scaldaferrri, R. Scarascia, T. Schepis, F. Schiavello, G. Scoppettuolo, D. Sedda, F. Sessa, L. Sestito, C. Settanni, M. Siciliano, V. Siciliano, R. Sicuranza, B. Simeoni, J. Simonetti, A. Smargiassi, P. M. Soave, C. Sonnino, D. Staiti, C. Stella, L. Stella, E. Stival, E. Taddei, R. Talerico, E. Tamburello, E. Tamburrini, E. S. Tanzarella, E. Tarascio, C. Tarli, A. Tersali, P. Tilli, J. Timpano, E. Torelli, F. Torrini, M. Tosato, A. Tosoni, L. Tricoli, M. Tritto, M. Tumbarello, A. M. Tummolo, M. S. Vallecoccia, F. Valletta, F. Varone, F. Vassalli, G. Ventura, L. Verardi, L. Vetrone, G. Vetrugno, E. Visconti, F. Visconti, A. Viviani, R. Zaccaria, C. Zaccone, L. Zelano, L. Zileri Dal Verme y G. Zuccalà, «Assessment of neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19,» *European Journal of Neurology*, vol. 27, n.º 11, págs. 2322-2328, 2020, ISSN: 14681331. DOI: 10.1111/ene.14444.
- [34] L. Mao, H. Jin, M. Wang, Y. Hu, S. Chen, Q. He, J. Chang, C. Hong, Y. Zhou, D. Wang, X. Miao, Y. Li y B. Hu, «Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China,» *JAMA Neurology*, vol. 77, n.º 6, pág. 683, jun. de 2020, ISSN: 2168-6149. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [35] F. Xu, X. Wang, Y. Yang, K. Zhang, Y. Shi, L. Xia, X. Hu y H. Liu, «Depression and insomnia in COVID-19 survivors: a cross-sectional survey from Chinese rehabilitation centers in Anhui province,» *Sleep Medicine*, n.º xxxx, 2021, ISSN: 18785506. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.02.002.
- [36] H. Q. Liu, B. Yuan, Y. W. An, K. J. Chen, Q. Hu, X. P. Hu, J. Zhao, Y. Dong, Y. X. Chen, W. X. Li, C. Q. Sun, J. C. Wang, C. Wang y S. Song, «Clinical characteristics and follow-up analysis of 324 discharged covid-19 patients in shenzhen during the recovery period,» *International Journal of Medical Sciences*, vol. 18, n.º 2, págs. 347-355, 2021, ISSN: 14491907. DOI: 10.7150/ijms.50873.
- [37] J. Cacioppo, L. G. Tassinary y G. G. Berntson, *Handbook Of Psychophysiology*, 3rd. Cambridge University Press, 2007, ISBN: 9780521844710.
- [38] A. C. Michalos, ed., *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014, ISBN: 978-94-007-0752-8. DOI: 10.1007/978-94-007-0753-5.
- [39] P. Grossman, «Respiratory and cardiac rhythms as windows to central and autonomic biobehavioral regulation : Selection of window frames , keeping the panes clean and viewing the neural topography,» *Biological Psychology*, vol. 34, n.º 2-3, págs. 131-161, 1992. DOI: 10.1016/0301-0511(92)90013-K.
- [40] V. Kumari, P. Bob y N. N. Boutros, eds., *Electrophysiology and Psychophysiology in Psychiatry and Psychopharmacology*, ép. Current Topics in Behavioral Neurosciences. Cham: Springer International Publishing, 2014, vol. 21, págs. 315-330, ISBN: 978-3-319-12768-2. DOI: 10.1007/978-3-319-12769-9.
- [41] S. Urbina, *Essentials of Psychological Testing*, A. S. Kaufman y N. L. Kaufman, eds., 11. Hoboken, New Jersey: John Wiley Sons, Inc., 2004, vol. 6, ISBN: 0-471-41978-8. arXiv: arXiv:1011.1669v3.

- [42] *COVID-19 - MeSH - NCBI*, 2021. dirección: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2052179> (visitado 05-03-2021).
- [43] P. B. Adebayo, N. Kassam, O. Aziz, A. Jusabani, S. Somji y M. C. Mazoko, «COVID-19 and stroke in sub-Saharan Africa: Case series from Dar Es Salaam,» *Pan African Medical Journal*, vol. 35, n.º Supp 2, págs. 1-5, 2020, ISSN: 19378688. DOI: 10.11604/pamj.supp.2020.35.24611.
- [44] A. Agarwal, M. Pinho, K. Raj, F. F. Yu, G. Bathla, M. Achilleos, T. O'Neill, M. Still y J. Maldjian, «Neurological emergencies associated with COVID-19: stroke and beyond,» *Emergency Radiology*, vol. 27, n.º 6, págs. 747-754, 2020, ISSN: 14381435. DOI: 10.1007/s10140-020-01837-7.
- [45] F. Al-Mufti, C. Becker, H. Kamal, H. Alshammari, V. Dodson, R. Nuoman, K. Dakay, J. Cooper, E. Gulko, G. Kaur, R. Sahni, C. Scurlock, S. A. Mayer y C. D. Gandhi, «Acute Cerebrovascular Disorders and Vasculopathies Associated with Significant Mortality in SARS-CoV-2 Patients Admitted to The Intensive Care Unit in The New York Epicenter,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 30, n.º 2, 2021, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105429.
- [46] B. Appavu, D. Deng, M. M. Dowling, S. Garg, T. Mangum, V. Boerwinkle y T. Abruzzo, «Arteritis and Large Vessel Occlusive Strokes in Children After COVID-19 Infection,» *Pediatrics*, vol. 147, n.º 3, 2021, ISSN: 10984275. DOI: 10.1542/peds.2020-023440.
- [47] H. G. Atakla, K. Condé, A. Neishay, L. F. Barry, A. K. Bah, M. Konaté, M. H. Diallo, F. J. Mateen y F. A. Cissé, «Cerebrovascular accidents indicative of COVID-19 infection: About 4 observations in Guinea,» *Pan African Medical Journal*, vol. 35, n.º 2, págs. 1-5, 2020, ISSN: 19378688. DOI: 10.11604/PAMJ.SUPP.2020.35.2.23751.
- [48] A. Avula, K. Nalleballe, N. Narula, S. Sapozhnikov, V. Dandu, S. Toom, A. Glaser y D. Elsayegh, «COVID-19 presenting as stroke,» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, n.º April, págs. 115-119, 2020, ISSN: 10902139. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
- [49] S. Basi, M. Hamdan y S. Punekar, «Clinical course of a 66-year-old man with an acute ischaemic stroke in the setting of a COVID-19 infection,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 8, págs. 1-5, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-235920.
- [50] A. Batra, J. R. Clark, K. LaHaye, N. A. Shlobin, S. C. Hoffman, Z. S. Orban, K. Colton, J. E. Dematte, F. A. Sorond, I. J. Koralnik y E. M. Liotta, «Transcranial Doppler Ultrasound Evidence of Active Cerebral Embolization in COVID-19,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 30, n.º 3, págs. 105-112, 2021, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105542.
- [51] G. Bigliardi, L. Ciolli, G. Giovannini, L. Vandelli, M. L. Dell'Acqua, G. M. Borzì, L. Picchetto, F. Rosafio, R. Ricceri y S. Meletti, «Middle cerebral artery ischemic stroke and COVID-19: a case report,» *Journal of NeuroVirology*, vol. 26, n.º 6, págs. 967-969, 2020, ISSN: 15382443. DOI: 10.1007/s13365-020-00898-1.

- [52] C. Bonardel, M. Bonnerot, M. Ludwig, W. Vadot, G. Beaune, B. Chanzy, L. Cornut, H. Baysson, M. Farines, I. Combes, G. Macheda y F. Bing, «Bilateral Posterior Cerebral Artery Territory Infarction in a SARS-Cov-2 Infected Patient: discussion about an unusual case,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.º 9, págs. 3-5, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105095.
- [53] R. Brüggemann, H. Gietema, B. Jallah, H. ten Cate, C. Stehouwer y B. Spaetgens, «Arterial and venous thromboembolic disease in a patient with COVID-19: A case report,» *Thrombosis Research*, vol. 191, n.º April, págs. 153-155, 2020, ISSN: 18792472. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.046.
- [54] J. Burkert y S. Patil, «Acute cerebrovascular event in a COVID-19 positive patient immediately after commencing non-invasive ventilation,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 9, págs. 10-12, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-237737.
- [55] D. D. Cavalcanti, E. Raz, M. Shapiro, S. Dehkharghani, S. Yaghi, K. Lillemoe, E. Nossek, J. Torres, R. Jain, H. A. Riina, A. Radmanesh y P. K. Nelson, «Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 8, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/AJNR.A6644.
- [56] L. Chougar, B. Mathon, N. Weiss, V. Degos y N. Shor, «Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 8, págs. 1377-1379, 2020, ISSN: 0195-6108. DOI: 10.3174/ajnr.a6642.
- [57] M. Guillan, J. Villaceros-Alvarez, S. Bellido, C. Perez-Jorge Peremarch, V. M. Suarez-Vega, M. Aragonés-García, C. Cabrera-Rojo y J. Fernández-Ferro, «Unusual simultaneous cerebral infarcts in multiple arterial territories in a COVID-19 patient,» *Thrombosis Research*, vol. 193, n.º 2, págs. 107-109, sep. de 2020, ISSN: 00493848. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.015.
- [58] C. O. C. Co, J. R. T. Yu, L. C. Laxamana y D. I. A. David-Ona, «Intravenous Thrombolysis for Stroke in a COVID-19 Positive Filipino Patient, a Case Report,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 77, págs. 234-236, 2020, ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.006.
- [59] D. G. Cyr, C. M. Vicidomini, N. Y. Siu y S. E. Elmann, «Severe Bilateral Vision Loss in 2 Patients With Coronavirus Disease 2019,» *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, vol. 40, n.º 3, págs. 403-405, 2020, ISSN: 15365166. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001039.
- [60] L. D'Anna, J. Kwan, Z. Brown, O. Halse, S. Jamil, D. Kalladka, M. Venter y S. Banerjee, «Characteristics and clinical course of Covid-19 patients admitted with acute stroke,» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 11, págs. 3161-3165, 2020, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-10012-4.
- [61] A. N. de Almeida Lima, M. Santos Leite Pessoa, C. Franco Costa Lima, P. Picasso de Araújo Coimbra y J. L. Bezerra Holanda, «Images in Vascular Medicine: Acute peripheral artery occlusion and ischemic stroke in a patient with COVID-19,» *Vascular Medicine (United Kingdom)*, vol. 25, n.º 5, págs. 482-483, 2020, ISSN: 14770377. DOI: 10.1177/1358863X20945020.

- [62] G. C. de Sousa, T. C. de Sousa, M. A. K. Sakiyama, J. S. N. L. da Silva y E. d. J. S. de Sousa, «Vasculitis-related stroke in young as a presenting feature of novel coronavirus disease (COVID19) – Case report,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 79, págs. 169-171, 2020, ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.034.
- [63] F. X. Doo, G. Kassim, D. R. Lefton, S. Patterson, H. Pham y P. Belani, «Rare presentations of COVID-19: PRES-like leukoencephalopathy and carotid thrombosis,» *Clinical Imaging*, vol. 69, n.º May 2020, págs. 94-101, 2021, ISSN: 18734499. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.07.007.
- [64] P. Nicholson, L. Alshafai y T. Krings, «Neuroimaging findings in patients with COVID-19,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 8, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/AJNR.A6630.
- [65] B. Fu, Y. Chen y P. Li, «2019 Novel Coronavirus Disease With Secondary Ischemic Stroke: Two Case Reports,» *BMC Neurology*, vol. 21, n.º 1, págs. 1-5, 2021, ISSN: 14712377. DOI: 10.1186/s12883-020-02033-3.
- [66] J. García Espinosa, E. Moya Sánchez y A. Martínez Martínez, «COVID-19 grave con inicio como neumonía bilateral, ictus isquémico e infarto de miocardio,» *Medicina Clínica*, vol. 155, n.º 4, pág. 188, 2020, ISSN: 00257753. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.012.
- [67] M. F. Goldberg, M. F. Goldberg, R. Cerejo y A. H. Tayal, «Cerebrovascular Disease in COVID-19,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 7, págs. 1170-1172, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/AJNR.A6588.
- [68] E. Gulko, P. Overby, S. Ali, H. Mehta, F. Al-Mufti y W. Gomes, «Vessel wall enhancement and focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with acute infarct and COVID-19 infection,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 12, págs. 2348-2350, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/ajnr.A6778.
- [69] H. Hemasian y B. Ansari, «First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: A rare and dreaded case,» *Revue Neurologique*, vol. 176, n.º 6, págs. 521-523, jun. de 2020, ISSN: 00353787. DOI: 10.1016/j.neuro1.2020.04.013.
- [70] W. Imoto, S. Kaga, T. Noda, K. Oshima, Y. Mizobata y H. Kakeya, «Coronavirus disease with multiple infarctions,» *Qjm*, vol. 113, n.º 12, págs. 907-908, 2020, ISSN: 14602393. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa240.
- [71] P. Iqbal, B. Laswi, M. B. Jamshaid, A. Shahzad, H. S. Chaudhry, D. Khan, M. S. Qamar y Z. Yousaf, «The role of anticoagulation in post-COVID-19 concomitant stroke, myocardial infarction, and left ventricular thrombus: A case report,» *American Journal of Case Reports*, vol. 22, n.º 1, págs. 1-6, 2021, ISSN: 19415923. DOI: 10.12659/AJCR.928852.
- [72] A. W. Khan, I. Ullah y K. S. Khan, «Ischemic stroke leading to bilateral vision loss in COVID-19 patient—A rare case report,» *Journal of Medical Virology*, vol. 93, n.º 2, págs. 683-685, 2021, ISSN: 10969071. DOI: 10.1002/jmv.26484.
- [73] S. Kihira, P. F. Morgenstern, H. Raynes, T. P. Naidich y P. Belani, «Fatal cerebral infarct in a child with COVID-19,» *Pediatric Radiology*, vol. 50, n.º 10, págs. 1479-1480, 2020, ISSN: 14321998. DOI: 10.1007/s00247-020-04779-x.

- [74] D. E. Klein, R. Libman, C. Kirsch y R. Arora, «Cerebral venous thrombosis: A typical presentation of COVID-19 in the young,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.º 8, págs. 1-5, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104989.
- [75] H. Alay, F. K. Can y E. Gözgeç, «Cerebral Infarction in an Elderly Patient with Coronavirus Disease,» *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 53, n.º 5, págs. 846-847, 2020, ISSN: 1678-9849. DOI: 10.1590/0037-8682-0307-2020.
- [76] C. V. Kulick-Soper, J. L. McKee, R. L. Wolf, S. Mohan, J. M. Stein, J. H. Masur, J. W. Lazor, D. G. Dunlap, J. E. McGinniss, M. Z. David, R. N. England, A. Rothstein, M. A. Gelfand, B. L. Cucchiara y K. A. Davis, «Pearls Oysters: Bilateral globus pallidus lesions in a patient with COVID-19,» *Neurology*, vol. 95, n.º 10, págs. 454-457, 2020, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010157.
- [77] D. H. Kwon, Y. Do, M. Y. Eun, J. Lee, H. Park, S. I. Sohn y J. H. Hong, «Characteristics of acute stroke in patients with coronavirus disease 2019 and challenges in stroke management during an epidemic,» *Journal of Korean Medical Science*, vol. 35, n.º 35, págs. 1-7, 2020, ISSN: 15986357. DOI: 10.3346/JKMS.2020.35.E324.
- [78] O. Y. Mansour, A. M. Malik e I. Linfante, «Mechanical Thrombectomy of COVID-19 positive acute ischemic stroke patient: a case report and call for preparedness,» *BMC neurology*, vol. 20, n.º 1, págs. 358, 2020, ISSN: 14712377. DOI: 10.1186/s12883-020-01930-x.
- [79] S. M. M. Mirzaee, F. G. Gonçalves, M. Mohammadifard, M. Tavakoli y A. Vosough, «Focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with COVID-19,» *Radiology*, vol. 297, n.º 2, E274-E275, 2020, ISSN: 15271315. DOI: 10.1148/RADIOL.2020202197.
- [80] I. Z. B. Mohamed, L. Balson y S. Madathil, «Massive bilateral stroke in a COVID-19 patient,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 8, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-236254.
- [81] A. Mowla, S. Sizdahkhani, M. Sharifian-Dorche, P. Selvan, B. A. Emanuel, M. S. Tenser, A. P. Amar y W. J. Mack, «Unusual Pattern of Arterial Macrothrombosis Causing Stroke in a Young Adult Recovered from COVID-19,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.º 12, págs. 1-5, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105353.
- [82] T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi, C. P. Kellner, H. Shoirah, I. P. Singh, R. A. De Leacy, T. Shigematsu, T. R. Ladner, K. A. Yaeger, M. Skliut, J. Weinberger, N. S. Dangayach, J. B. Bederson, S. Tuhim y J. T. Fifi, «Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young,» *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n.º 20, e60, mayo de 2020, ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJMc2009787.
- [83] F. Panico, A. Arini, P. Cantone, C. Crisci y L. Trojano, «Balint-Holmes syndrome due to stroke following SARS-CoV-2 infection: a single-case report,» *Neurological Sciences*, vol. 41, n.º 12, págs. 3487-3489, 2020, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04860-1.

- [84] A. Prasad, S. Kataria, S. Srivastava, D. A. Lakhani y S. Sriwastava, «Multiple embolic stroke on magnetic resonance imaging of the brain in a COVID-19 case with persistent encephalopathy,» *Clinical Imaging*, vol. 69, n.º May 2020, págs. 285-288, 2021, ISSN: 18734499. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.09.010.
- [85] L. A. Robles, «Bilateral Large Vessel Occlusion Causing Massive Ischemic Stroke in a COVID-19 Patient,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 30, n.º 3, págs. 1-3, 2021, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105609.
- [86] D. Roy, J. Song, N. Awad y P. Zamudio, «Treatment of unexplained coma and hypokinetic-rigid syndrome in a patient with COVID-19,» *BMJ Case Reports*, vol. 14, n.º 3, págs. 14-17, 2021, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-239781.
- [87] D. Roy, M. Hollingworth y A. Kumaria, «A case of malignant cerebral infarction associated with COVID-19 infection,» *British Journal of Neurosurgery*, vol. 35, n.º 2, págs. 191-194, 2020, ISSN: 1360046X. DOI: 10.1080/02688697.2020.1779180.
- [88] S. Rudilosso, D. Esteller, X. Urrea y Á. Chamorro, «Thalamic perforating artery stroke on computed tomography perfusion in a patient with coronavirus disease 2019,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.º 8, págs. 1-2, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104974.
- [89] C. E. Saggese, C. Del Bianco, M. R. Di Ruzza, M. Magarelli, R. Gandini y M. Plocco, «COVID-19 and Stroke: Casual or Causal Role?» *Cerebrovascular Diseases*, vol. 49, n.º 3, págs. 341-344, 2020, ISSN: 14219786. DOI: 10.1159/000509453.
- [90] H. Shah, A. Iyer, R. Zaghlool y S. Raparla, «Case report: Multiple strokes and digital ischemia in a young covid-19 patient,» *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 104, n.º 1, págs. 60-62, 2021, ISSN: 14761645. DOI: 10.4269/AJTMH.20-1101.
- [91] R. Beyrouiti, M. E. Adams, L. Benjamin, H. Cohen, S. F. Farmer, Y. Y. Goh, F. Humphries, H. R. Jäger, N. A. Losseff, R. J. Perry, S. Shah, R. J. Simister, D. Turner, A. Chandratheva y D. J. Werring, «Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19,» *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, vol. 91, n.º 8, págs. 889-891, ago. de 2020, ISSN: 0022-3050. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586.
- [92] L. Tiwari, S. Shekhar, A. Bansal y S. Kumar, «COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report,» *The Lancet Child and Adolescent Health*, vol. 5, n.º 1, págs. 88-90, 2021, ISSN: 23524642. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30314-X.
- [93] A. TUNÇ, Y. ÜNLÜBAŞ, M. ALEMDAR y E. AKYÜZ, «Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 77, n.º January, págs. 227-229, jul. de 2020, ISSN: 09675868. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.018.
- [94] S. Zayet, T. e. Klopfenstein, R. bert Kovcs, S. Stancescu y B. Hagenk tter, «Acute cerebral stroke with multiple infarctions and COVID-19, France, 2020,» *Emerging Infectious Diseases*, vol. 26, n.º 9, págs. 2258-2260, 2020, ISSN: 10806059. DOI: 10.3201/eid2609.201791.

- [95] M. Morassi, D. Bagatto, M. Cobelli, S. D'Agostini, G. L. Gigli, C. Bnà y A. Vogrig, «Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series,» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 8, págs. 2185-2192, 2020, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2.
- [96] R. Asif y M. S. O'Mahony, «Rare complication of COVID-19 presenting as isolated headache,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 10, págs. 1-3, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-239275.
- [97] P. Bolaji, B. Kukoyi, N. Ahmad y C. Wharton, «Extensive cerebral venous sinus thrombosis: A potential complication in a patient with COVID-19 disease,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 8, págs. 13-16, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-236820.
- [98] E. R. Cardoso, S. S. Bains, B. Robison y J. Farkas, «Superficial cerebral venous thrombosis and intracerebral hematoma in a 48-year-old man with sars-cov-2 infection: A case report,» *American Journal of Case Reports*, vol. 22, n.º 1, págs. 1-7, 2021, ISSN: 19415923. DOI: 10.12659/AJCR.927011.
- [99] T. E. Cline y N. Sangha, «The case of a 69-year-old man with COVID-19 and encephalopathy,» *Annals of Clinical and Translational Neurology*, vol. 8, n.º 1, págs. 300-301, 2021, ISSN: 23289503. DOI: 10.1002/acn3.51250.
- [100] C. M. Loos, L. Yperzeele, C. Jadoul, I. Baar y P. G. Jorens, «Deep cerebral venous sinus thrombosis with transient antiphospholipid antibodies in COVID-19 disease,» *Acta Neurologica Belgica*, vol. 121, n.º 1, págs. 291-293, 2021, ISSN: 22402993. DOI: 10.1007/s13760-020-01562-5.
- [101] Y. Z. Pang, H. Shafi, Z. C. Lee, S. K. S. Ting y D. A. De Silva, «Cerebral venous thrombosis in a patient with mild COVID-19 infection,» *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, vol. 50, n.º 2, págs. 188-190, 2021, ISSN: 0304-4602. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2020435.
- [102] A. Rigamonti, V. Mantero, F. Piamarta, G. Spina y A. Salmaggi, «Cerebral venous thrombosis associated with coronavirus infection: an underestimated entity?» *Neurological Sciences*, vol. 42, n.º 1, págs. 317-318, 2021, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04539-7.
- [103] E. Sartoretti, T. Sartoretti, R. Imoberdorf, J. Dracklé y S. Sartoretti-Schefer, «Long-segment arterial cerebral vessel thrombosis after mild covid-19,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 9, págs. 1-2, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-236571.
- [104] Y. Sugiyama, T. Tsuchiya, R. Tanaka, A. Ouchi, A. Motoyama, T. Takamoto, N. Hara e Y. Yanagawa, «Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 79, págs. 30-32, 2020, ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.038.
- [105] F. Al Saiegh, R. Ghosh, A. Leibold, M. B. Avery, R. F. Schmidt, T. Theofanis, N. Mouchtouris, L. Philipp, S. C. Peiper, Z. X. Wang, F. Rincon, S. I. Tjoumakaris, P. Jabbour, R. H. Rosenwasser y M. R. Gooch, «Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke,» *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 91, n.º 8, págs. 846-848, 2020, ISSN: 1468330X. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323522.

- [106] O. Al-Dalahmah, K. T. Thakur, A. S. Nordvig, M. L. Prust, W. Roth, A. Lignelli, A. C. Uhlemann, E. H. Miller, S. Kunnath-Velayudhan, A. Del Portillo, Y. Liu, G. Hargus, A. F. Teich, R. A. Hickman, K. Tanji, J. E. Goldman, P. L. Faust y P. Cannoll, «Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage,» *Acta Neuropathologica Communications*, vol. 8, n.º 1, págs. 1-7, 2020, ISSN: 20515960. DOI: 10.1186/s40478-020-01024-2.
- [107] D. Andriuta, P. A. Roger, W. Thibault, B. Toublanc, C. Sauzay, S. Castelain, O. Godefroy y E. Brochot, «COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF,» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 10, págs. 2810-2811, 2020, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-09975-1.
- [108] A. Avci, O. Yesiloglu, B. S. Avci, H. E. Sumbul, S. BugraYapici, A. Kuvvetli, B. C. Pekoz, H. Cinar y S. Satar, «Spontaneous subarachnoidal hemorrhage in patients with Covid-19: case report,» *Journal of NeuroVirology*, vol. 26, n.º 5, págs. 802-804, 2020, ISSN: 15382443. DOI: 10.1007/s13365-020-00888-3.
- [109] O. E. Batcik, A. Kanat, T. U. Cankay, G. Ozturk, L. Kazancioglu, H. Kazdal, H. Gundogdu, B. Ozdemir, I. Bahceci, U. Kostakoglu, S. Batcik, O. Gundogdu y G. Sevilgen, «COVID-19 infection produces subarachnoid hemorrhage; acting now to understand its cause: A short communication,» *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 202, n.º March 2020, págs. 2020-2022, 2021, ISSN: 18726968. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.106495.
- [110] E. Carroll y A. Lewis, «Catastrophic Intracranial Hemorrhage in Two Critically Ill Patients with COVID-19,» *Neurocritical Care*, vol. 34, n.º 1, págs. 354-358, 2021, ISSN: 15560961. DOI: 10.1007/s12028-020-00993-5.
- [111] A. B. Cezar-Junior, I. V. Faquini, J. L. J. Silva, E. V. de Carvalho Junior, L. E. A. S. Lemos, J. B. M. Freire Filho, H. T. de Lira Filho, E. C. d. A. Pontes, N. S. Almeida y H. R. C. Azevedo-Filho, «Subarachnoid hemorrhage and COVID-19,» *Medicine*, vol. 99, n.º 51, e23862, dic. de 2020, ISSN: 0025-7974. DOI: 10.1097/MD.0000000000023862.
- [112] R. Daci, M. Kennelly, A. Ferris, M. U. Azeem, M. D. Johnson, F. Hamzei-Sichani, A. H. Jun-O'Connell y S. K. Natarajan, «Bilateral basal ganglia hemorrhage in a patient with confirmed COVID-19,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 10, págs. 1797-1799, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/ajnr.A6712.
- [113] K. Dakay, G. Kaur, E. Gulko, J. Santarelli, C. Bowers, S. A. Mayer, C. D. Gandhi y F. Al-Mufti, «Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and dissection in the setting of COVID-19 infection,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.º 9, págs. 2-4, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105011.
- [114] I. Fayed, G. Pivazyán, A. G. Conte, J. Chang y J. C. Mai, «Intracranial hemorrhage in critically ill patients hospitalized for COVID-19,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 81, págs. 192-195, 2020, ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.08.026.

- [115] M. Garvı́ López, M. d. P. Tauler Redondo y J. J. Tortajada Soler, «Hemorragias intracraneales en pacientes críticos COVID-19: reporte de tres casos,» *Medicina Clínica*, vol. 156, n.ó 1, págs. 38-39, 2021, ISSN: 00257753. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.08.005.
- [116] B. Gonçalves, C. Righy y P. Kurtz, «Thrombotic and Hemorrhagic Neurological Complications in Critically Ill COVID-19 Patients,» *Neurocritical Care*, vol. 33, n.ó 2, págs. 587-590, 2020, ISSN: 15560961. DOI: 10.1007/s12028-020-01078-z.
- [117] R. Hanafi, P. A. Roger, B. Perin, G. Kuchcinski, N. Deleval, F. Dallery, D. Michel, L. Hacein-Bey, J. P. Pruvo, O. Outteryck y J. M. Constans, «COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.o 8, pags. 1384-1387, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/ajnr.A6651.
- [118] R. Motoie, M. Akai, T. Kitahara, H. Imamura, T. Tanabe, K. Sarazawa, S. Takano, H. Toda y K. Komatsu, «Coronavirus disease 2019 complicated by multiple simultaneous intracerebral hemorrhages,» *Internal Medicine*, vol. 59, n.o 20, pags. 2597-2600, 2020, ISSN: 13497235. DOI: 10.2169/internalmedicine.5697-20.
- [119] F. Mousa-Ibrahim, S. Berg, O. Odetola, M. Teitcher y S. Ruland, «Intracranial Hemorrhage in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients: A Case Series,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 30, n.o 1, pag. 105428, 2021, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105428.
- [120] S. Muhammad, A. Petridis, J. F. Cornelius y D. Hanggi, «Letter to editor: Severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19,» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, n.o May, pags. 150-151, 2020, ISSN: 10902139. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.015.
- [121] D. Savic, T. M. Alsheikh, A. K. Alhaj, L. Lazovic, L. Alsarraf, P. Bosnjakovic y W. Yousef, «Ruptured cerebral pseudoaneurysm in an adolescent as an early onset of COVID-19 infection: case report,» *Acta Neurochirurgica*, vol. 162, n.o 11, pags. 2725-2729, 2020, ISSN: 09420940. DOI: 10.1007/s00701-020-04510-7.
- [122] A. Sharifi-Razavi, N. Karimi y N. Rouhani, «COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?» *New Microbes and New Infections*, vol. 35, pag. 100669, mayo de 2020, ISSN: 20522975. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
- [123] S. S. Thu, N. Matin y S. R. Levine, «Olfactory gyrus intracerebral hemorrhage in a patient with COVID-19 infection,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 79, pags. 275-276, 2020, ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.033.
- [124] O. Cannac, L. Martinez-Almoyna y S. Hraiech, «Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19 acute respiratory distress syndrome,» *Neurology*, vol. 95, n.o 11, pags. 498-499, 2020, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010537.
- [125] N. A. Gupta, C. Lien y M. Iv, «Critical illness-associated cerebral microbleeds in severe COVID-19 infection,» *Clinical Imaging*, vol. 68, n.o May, pags. 239-241, 2020, ISSN: 18734499. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.08.029.
- [126] A. Shoskes, I. Migdady, A. Fernandez, P. Ruggieri y A. Rae-Grant, «Cerebral Microhemorrhage and Purpuric Rash in COVID-19: The Case for a Secondary Microangiopathy,» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.o 10, pag. 105111, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105111.

- [127] S. Vattoth, M. Abdelhady, H. Alsoub, A. Own y A. Elsotouhy, «Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19,» *Neuroradiology Journal*, vol. 33, n.º 5, págs. 374-376, 2020, ISSN: 19714009. DOI: 10.1177/1971400920939229.
- [128] R. d. M. C. de Oliveira, D. H. Santos, B. C. Olivetti y J. T. Takahashi, «Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to covid-19 infection,» *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 78, n.º 7, págs. 385-386, 2020, ISSN: 16784227. DOI: 10.1590/0004-282X20200052.
- [129] J. Porta-Etessam, M. Yus, N. González García, A. Valcarcel, J. Barrado-Cuchillo y J. Pérez-Somarrriba, «Brain inflammatory thrombogenic vasculopathy related with SARS-CoV-2 infection,» *Neurología*, vol. 35, n.º 9, págs. 701-703, 2020, ISSN: 15781968. DOI: 10.1016/j.nr1.2020.07.012.
- [130] R. Vaschetto, T. Cena, P. P. Sainaghi, G. Meneghetti, S. Bazzano, D. Vecchio, M. Pirisi, D. Brustia, M. Barini, G. Cammarota, L. Castello y F. Della Corte, «Cerebral nervous system vasculitis in a Covid-19 patient with pneumonia,» *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 79, págs. 71-73, 2020, ISSN: 15322653. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.07.032.
- [131] H. Afshar, Z. Yassin, S. Kalantari, O. Aloosh, T. Lotfi, M. Moghaddasi, A. Sadeghipour y M. Emamikhah, «Evolution and resolution of brain involvement associated with SARS-CoV2 infection: A close Clinical – Paraclinical follow up study of a case,» *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 43, n.º May, 2020, ISSN: 22110356. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102216.
- [132] M. Bodro, Y. Compta, L. Llansó, D. Esteller, A. Doncel-Moriano, A. Mesa, A. Rodríguez, J. Sarto, E. Martínez-Hernandez, A. Vlasea, N. Egri, X. Filella, M. Morales-Ruiz, J. Yagüe, Á. Soriano, F. Graus y F. García, «Increased CSF levels of IL-1 β , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis,» *Neurology(R) neuroimmunology neuroinflammation*, vol. 7, n.º 5, págs. 4-8, 2020, ISSN: 23327812. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000821.
- [133] O. Casez, G. Willaume, S. Grand, B. Nemoz, J. Lupo, P. Kahane y J. P. Brion, «Teaching NeuroImages: SARS-CoV-2-Related Encephalitis: MRI Pattern of Olfactory Tract Involvement,» *Neurology*, vol. 96, n.º 4, e645-e646, 2021, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011150.
- [134] H. Chaumont, P. Etienne, E. Roze, C. Couratier, P. M. Roger y A. Lannuzel, «Acute meningoencephalitis in a patient with COVID-19,» *Revue Neurologique*, vol. 176, n.º 6, págs. 519-521, 2020, ISSN: 00353787. DOI: 10.1016/j.neuro1.2020.04.014.
- [135] L. Dogan, D. Kaya, T. Sarikaya, R. Zengin, A. Dincer, I. O. Akinci y N. Afsar, «Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series,» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, n.º May, págs. 155-158, jul. de 2020, ISSN: 08891591. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.022.
- [136] F. Dono, C. Carrarini, M. Russo, M. V. De Angelis, F. Anzellotti, M. Onofri y L. Bonanni, «New-onset refractory status epilepticus (NORSE) in post SARS-CoV-2 autoimmune encephalitis: a case report,» *Neurological Sciences*, vol. 42, n.º 1, págs. 35-38, 2021, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04846-z.

- [137] L. Duong, P. Xu y A. Liu, «Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020,» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, n.º January, pág. 33, jul. de 2020, ISSN: 08891591. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
- [138] R. S. El-Zein, S. Cardinali, C. Murphy y T. Keeling, «COVID-19-associated meningoencephalitis treated with intravenous immunoglobulin,» *BMJ Case Reports*, vol. 13, n.º 9, págs. 12-14, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-237364.
- [139] M. Etemadifar, M. Salari, A. A. Murgai y S. Hajiahmadi, «Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19,» *Neurological Sciences*, vol. 41, n.º 11, págs. 3027-3029, 2020, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04712-y.
- [140] S. Natarajan, R. Ganesh, N. Palaniappan y L. Kannan, «SARS-CoV-2 Encephalitis in an Adolescent Girl,» *Indian Pediatrics*, vol. 57, n.º 12, págs. 1186-1187, 2020, ISSN: 09747559. DOI: 10.1007/s13312-020-2080-7.
- [141] Y. M. Kamal, Y. Abdelmajid y A. A. R. Al Madani, «Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully,» *BMJ case reports*, vol. 13, n.º 9, págs. 1-5, 2020, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-237378.
- [142] M. Hayashi, Y. Sahashi, Y. Baba, H. Okura y T. Shimohata, «COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion,» *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 415, n.º 1-2, pág. 116 941, ago. de 2020, ISSN: 0022510X. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116941.
- [143] G. N. McAbee, Y. Brosgol, S. Pavlakis, R. Agha y M. Gaffoor, «Pediatric Neurology Encephalitis Associated with COVID-19 Infection in an 11-Year-Old,» *Pediatric Neurology*, vol. 109, n.º April, pág. 8994, 2020, ISSN: 0887-8994.
- [144] A. Picod, V. Dinkelacker, J. Savatovsky, P. Trouiller, A. Guéguen y N. Engrand, «SARS-CoV-2-associated encephalitis: arguments for a post-infectious mechanism,» *Critical Care*, vol. 24, n.º 1, págs. 1-4, 2020, ISSN: 1466609X. DOI: 10.1186/s13054-020-03389-1.
- [145] T. H. Westhoff, F. S. Seibert, F. Bauer, U. Stervbo, M. Anft, A. A. Doevelaar, B. J. Rohn, G. Winnekendonk, U. Dittmer, P. Schenker, E. Vonbrunn, K. Amann, R. Viebahn y N. Babel, «Allograft infiltration and meningoencephalitis by SARS-CoV-2 in a pancreas-kidney transplant recipient,» *American Journal of Transplantation*, vol. 20, n.º 11, págs. 3216-3220, 2020, ISSN: 16006143. DOI: 10.1111/ajt.16223.
- [146] A. M. Franceschi, O. Ahmed, L. Giliberto y M. Castillo, «Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 7, págs. 1173-1176, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/AJNR.A6595.
- [147] A. Kerro, «Encephalopathy with progression to posterior reversible encephalopathy pattern in a patient with COVID-19: Clinical, imaging findings and follow-up,» *BMJ Case Reports*, vol. 14, n.º 2, págs. 1-4, 2021, ISSN: 1757790X. DOI: 10.1136/bcr-2020-241240.

- [148] V. López Pérez, J. Cora Vicente, C. Echeverría Granados, M. L. Salcedo Vázquez, F. Estol y M. Y. Tebar Cuesta, «Postpartum consciousness disturbance: can covid-19 cause posterior reversible encephalopathy syndrome?» *Revista Espanola de Anestesiología y Reanimación*, vol. 67, n.º 9, págs. 511-515, 2020, ISSN: 00349356. DOI: 10.1016/j.redar.2020.06.008.
- [149] L. Ordoñez-Boschetti, C. Torres-Romero y M. Ortiz de Leo, «Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) asociado a SARS-CoV-2. Reporte de caso,» *Neurología*, vol. 35, n.º 9, págs. 696-698, 2020, ISSN: 02134853. DOI: 10.1016/j.nr1.2020.08.001.
- [150] L. Princiotta Cariddi, P. Tabae Damavandi, F. Carimati, P. Banfi, A. Clemenzi, M. Marelli, A. Giorgianni, G. Vinacci, M. Mauri y M. Versino, «Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in a COVID-19 patient,» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 11, págs. 3157-3160, 2020, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-10001-7.
- [151] L. Dixon, J. Varley, A. Gontsarova, D. Mallon, F. Tona, D. Muir, A. Luqmani, I. H. Jenkins, R. Nicholas, B. Jones y A. Everitt, «COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia,» *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, vol. 7, n.º 5, e789, sep. de 2020, ISSN: 2332-7812. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000789.
- [152] R. Ghosh, S. Dubey, J. Finsterer, S. Chatterjee y B. K. Ray, «SARS-CoV-2-associated acute hemorrhagic, necrotizing encephalitis (AHNE) presenting with cognitive impairment in a 44-year-old woman without comorbidities: A case report,» *American Journal of Case Reports*, vol. 21, págs. 1-5, 2020, ISSN: 19415923. DOI: 10.12659/AJCR.925641.
- [153] N. Poyiadji, G. Shahin, D. Noujaim, M. Stone, S. Patel y B. Griffith, «COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features,» *Radiology*, vol. 296, n.º 2, E119-E120, ago. de 2020, ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
- [154] L. Delamarre, C. Gollion, G. Grouteau, D. Rousset, G. Jimena, J. Roustan, F. Gaussiat, E. Aldigé, C. Gaffard, J. Duplantier, C. Martin, O. Fourcade, C. Bost, F. Fortenfant, P. Delobel, G. Martin-Blondel, J. Pariente, F. Bonneville y T. Geeraerts, «COVID-19-associated acute necrotising encephalopathy successfully treated with steroids and polyvalent immunoglobulin with unusual IgG targeting the cerebral fibre network,» *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, vol. 91, n.º 9, págs. 1004-1006, sep. de 2020, ISSN: 0022-3050. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323678.
- [155] J. Virhammar, E. Kumlien, D. Fällmar, R. Frithiof, S. Jackmann, M. K. Sköld, M. Kadir, J. Frick, J. Lindeberg, H. Olivero-Reinius, M. Ryttefors, J. L. Cunningham, J. Wikström, A. Grabowska, K. Bondeson, J. Bergquist, H. Zetterberg y E. Rostami, «Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid,» *Neurology*, vol. 95, n.º 10, págs. 445-449, 2020, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010250.
- [156] A. M. de Miranda Henriques-Souza, A. C. M. G. de Melo, B. de Aguiar Coelho Silva Madeiro, L. F. Freitas, P. A. Sampaio Rocha-Filho y F. G. Gonçalves, «Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient,» *Neuroradiology*, vol. 63, n.º 1, págs. 141-145, 2021, ISSN: 14321920. DOI: 10.1007/s00234-020-02571-0.

- [157] A. Kumar, A. Olivera, N. Mueller, J. Howard y A. Lewis, «Delayed SARS-CoV-2 leukoencephalopathy without Severe Hypoxia,» *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 418, n.º August, págs. 18-20, 2020, ISSN: 18785883. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117146.
- [158] G. Novi, T. Rossi, E. Pedemonte, L. Saitta, C. Rolla, L. Roccatagliata, M. Inglese y D. Farinini, «Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection,» *Neurology(R) neuroimmunology neuroinflammation*, vol. 7, n.º 5, págs. 4-6, 2020, ISSN: 23327812. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000797.
- [159] T. Parsons, S. Banks, C. Bae, J. Gelber, H. Alahmadi y M. Tichauer, «COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM),» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 10, págs. 2799-2802, 2020, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-09951-9.
- [160] D. Abel, M. Y. Shen, Z. Abid, C. Hennigan, A. Boneparth, E. H. Miller, A. C. Uhlemann, D. K. McBrian, K. Thakur, W. Silver y J. M. Bain, «Encephalopathy and bilateral thalamic lesions in a child with MIS-C associated with COVID-19,» *Neurology*, vol. 95, n.º 16, págs. 745-748, 2020, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010652.
- [161] N. Anzalone, A. Castellano, R. Scotti, A. M. Scandroglio, M. Filippi, F. Ciceri, M. Tresoldi y A. Falini, «Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients,» *Journal of Neurology*, vol. 267, n.º 10, págs. 2806-2809, 2020, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-09966-2.
- [162] I. Cani, V. Barone, R. D'Angelo, L. Pisani, V. Allegri, L. Spinardi, P. Malpassi, L. Fasano, R. Rinaldi, S. Fanti, P. Cortelli y M. Guarino, «Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19,» *Journal of Neurology*, vol. 268, n.º 1, págs. 16-19, 2021, ISSN: 14321459. DOI: 10.1007/s00415-020-10057-5.
- [163] E. Carroll, H. Neumann, M. E. Aguero-Rosenfeld, J. Lighter, B. M. Czeisler, K. Melmed y A. Lewis, «Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus,» *Epilepsia*, vol. 61, n.º 10, e135-e139, 2020, ISSN: 15281167. DOI: 10.1111/epi.16683.
- [164] J. L. Chan, K. D. Gregory, S. S. Smithson, M. Naqvi y A. N. Mamelak, «Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy,» *Pituitary*, vol. 23, n.º 6, págs. 716-720, 2020, ISSN: 15737403. DOI: 10.1007/s11102-020-01080-w.
- [165] S. Farhadian, L. Glick, C. Vogels, J. Thomas, J. Chiarella, A. Casanovas-Massana, J. Zhou, C. Odio, P. Vijayakumar, B. Geng, J. Fournier, S. Bermejo, J. Fauver, T. Alpert, A. Wyllie, C. Turcotte, M. Steinle, P. Paczkowski, C. D. Cruz, C. Wilen, A. Ko, S. MacKay, N. Grubaugh, S. Spudich y L. A. Barakat, «Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19.,» *Research square*, págs. 1-5, 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28583/v1.
- [166] S. S. Lad, S. P. Kait, P. B. Suryawanshi, J. Mujawar, P. Lad, R. Khetre, L. M. Jadhav, A. Bhor, P. Balte, P. Kataria, M. S. Saifi y S. Kazi, «Neurological Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS),» *Indian Journal of Pediatrics*, vol. 88, n.º 3, págs. 294-295, 2021, ISSN: 09737693. DOI: 10.1007/s12098-020-03530-6.

- [167] L. Le Guennec, J. Devianne, L. Jalin, A. Cao, D. Galanaud, V. Navarro, D. Boutolleau, B. Rohaut, N. Weiss y S. Demeret, «Orbitofrontal involvement in a neuroCOVID-19 patient,» *Epilepsia*, vol. 61, n.º 8, e90-e94, 2020, ISSN: 15281167. DOI: 10.1111/epi.16612.
- [168] L. Muccioli, U. Pensato, I. Cani, L. Guerra, F. Provini, G. Bordin, L. A. Riccioli, R. Lodi, P. Tinuper y F. Bisulli, «COVID-19-related encephalopathy presenting with aphasia resolving following tocilizumab treatment,» *Journal of Neuroimmunology*, vol. 349, n.º August, págs. 577-400, 2020, ISSN: 18728421. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2020.577400.
- [169] E. Pascual-Goñi, J. Fortea, A. Martínez-Domeño, N. Rabella, M. Tecame, C. Gómez-Oliva, L. Querol y B. Gómez-Ansón, «COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement,» *Neurology(R) neuroimmunology neuroinflammation*, vol. 7, n.º 5, págs. 4-6, 2020, ISSN: 23327812. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000823.
- [170] L. Saitta, A. Molin, F. Villani, A. Insorsi, L. Roccatagliata, M. Inglese, M. Bassetti, P. Pelosi, L. Castellan, S. Gerevini, C. Robba y N. Patroniti, «Brain microvascular occlusive disorder in COVID-19: a case report,» *Neurological Sciences*, vol. 41, n.º 12, págs. 3401-3404, 2020, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04795-7.
- [171] M. G. Kim, A. A. Stein, P. Overby, G. Kleinman, R. Nuoman, E. Gulko, F. Al-Mufti, J. M. Pisapia y C. R. Muh, «Fatal Cerebral Edema in a Child With COVID-19,» *Pediatric Neurology*, vol. 114, págs. 77-78, 2021, ISSN: 18735150. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.005.
- [172] P. Perrin, N. Collongues, S. Baloglu, D. Bedo, X. Bassand, T. Lavaux, G. Gautier-Vargas, N. Keller, S. Kremer, S. Fafi-Kremer, B. Moulin, I. Benotmane y S. Caillard, «Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19,» *European Journal of Neurology*, vol. 28, n.º 1, págs. 248-258, 2021, ISSN: 14681331. DOI: 10.1111/ene.14491.
- [173] F. A. A. de Oliveira, D. C. C. Palmeira y P. A. S. Rocha-Filho, «Headache and pleocytosis in CSF associated with COVID-19: case report,» *Neurological Sciences*, vol. 41, n.º 11, págs. 3021-3022, 2020, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04694-x.
- [174] A. Lopez-Fernández, M. Quintana-Díaz y M. Sánchez-Sánchez, «Lesión axonal difusa asociada a infección por COVID-19,» *Medicina Clínica*, vol. 155, n.º 6, págs. 274-275, 2020, ISSN: 00257753. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.005.
- [175] T. Burr, C. Barton, E. Doll, A. Lakhota y M. Sweeney, «N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Associated With COVID-19 Infection in a Toddler,» *Pediatric Neurology*, vol. 114, págs. 75-76, 2021, ISSN: 18735150. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.10.002.
- [176] M. Edjlali, A. Le Gal, M. Louvet, M. Matt, C. Leveque, C. Diffre, D. Orlikowski, D. Annane y R. Y. Carlier, «Teaching NeuroImages: Cytotoxic lesions of the corpus callosum in encephalopathic patients with COVID-19,» *Neurology*, vol. 95, n.º 22, págs. 1021-1022, 2020, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.000000000010880.
- [177] P. Gaur, L. Dixon, B. Jones, H. Lyall y W. Jan, «COVID-19-associated cytotoxic lesions of the corpus callosum,» *American Journal of Neuroradiology*, vol. 41, n.º 10, págs. 1905-1907, 2020, ISSN: 1936959X. DOI: 10.3174/ajnr.A6713.

- [178] A. Baccarella, A. Linder, R. Spencer, A. J. Jonokuchi, P. B. King, A. Maldonado-Soto, A. Boneparth, B. S. Hooe, A. J. Schweickert, R. F. Carlin, F. Kingery, W. S. Vargas, T. B. Sewell y W. G. Silver, «Increased Intracranial Pressure in the Setting of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Associated With COVID-19,» *Pediatric Neurology*, vol. 115, págs. 48-49, 2021, ISSN: 18735150. DOI: 10.1016/j.pediatrneuro1.2020.11.008.
- [179] F. Noro, F. d. M. Cardoso y E. Marchiori, «COVID-19 and benign intracranial hypertension: A case report,» *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol. 53, n.º 12, pág. 1, 2020, ISSN: 00378682. DOI: 10.1590/0037-8682-0325-2020.
- [180] S. Elgamasy, M. G. Kamel, S. Ghozy, A. Khalil, M. E. Morra y S. M. Islam, «First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2,» *Journal of Medical Virology*, vol. 92, n.º 10, págs. 2238-2242, 2020, ISSN: 10969071. DOI: 10.1002/jmv.26113.
- [181] A. Fasano, F. Cavallieri, E. Canali y F. Valzania, «First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection,» *Neurological Sciences*, vol. 41, n.º 7, págs. 1651-1653, 2020, ISSN: 15903478. DOI: 10.1007/s10072-020-04460-z.
- [182] P. Rodrigo-Armenteros, J. M. Uterga-Valiente, J. Zabala-Del-Arco, S. Taramundi-Argüeso, M. Erburu-Iriarte, L. Antón-Méndez, J. J. Gómez-Muga y J. C. Garcia-Monco, «Non-convulsive status epilepticus in a patient with COVID-19 infection,» *Clinical Neurophysiology*, vol. 131, n.º 11, págs. 2588-2590, nov. de 2020, ISSN: 13882457. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.08.005.
- [183] P. Nepal, P. P. Batchala, S. Songmen, K. Parashar y J. Sapire, «An unresponsive COVID-19 patient,» *Emergency Radiology*, vol. 27, n.º 6, págs. 755-759, 2020, ISSN: 14381435. DOI: 10.1007/s10140-020-01799-w.
- [184] H. Huang, H. Eichelberger, M. Chan, E. Valdes, I. Kister, L. Krupp, H. Weinberg, S. Galetta, J. Frontera, T. Zhou, D. E. Kahn, A. Lord y A. Lewis, «Pearls Oysters: Leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19,» *Neurology*, vol. 95, n.º 16, págs. 753-757, 2020, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.000000000010636.
- [185] A. Radmanesh, A. Derman y K. Ishida, «COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy,» *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 415, n.º May, págs. 1-3, 2020, ISSN: 18785883. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116945.
- [186] J. R. Sachs, K. W. Gibbs, D. E. Swor, A. P. Sweeney, D. W. Williams, J. H. Burdette, T. G. West y C. P. Geer, «COVID-19-associated Leukoencephalopathy,» *Radiology*, vol. 296, n.º 3, E184-E185, sep. de 2020, ISSN: 0033-8419. DOI: 10.1148/radiol.2020201753.
- [187] V. Selvaraj, D. Sacchetti, A. Finn y K. Dapaah-Afriyie, «Acute vision loss in a patient with COVID-19,» *medRxiv*, n.º August, págs. 37-38, 2020, ISSN: 2327-2228. DOI: 10.1101/2020.06.03.20112540.
- [188] V. Seth y S. Kushwaha, «Headache Due to COVID-19: A Disabling Combination,» *Headache*, vol. 60, n.º 10, págs. 2618-2621, 2020, ISSN: 15264610. DOI: 10.1111/head.14006.

- [189] J. Vargas-Gandica, D. Winter, R. Schnippe, A. G. Rodriguez-Morales, J. Mondragon, J. P. Escalera-Antezana, M. d. P. Trelles-Thorne, D. K. Bonilla-Aldana, A. J. Rodriguez-Morales y A. Paniz-Mondolfi, «Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries,» *Journal of NeuroVirology*, vol. 26, n.º 5, págs. 785-789, 2020, ISSN: 15382443. DOI: 10.1007/s13365-020-00875-8.
- [190] A. A. Hosseini, A. K. Shetty, N. Sprigg, D. P. Auer y C. S. Constantinescu, «Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy?» *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 88, n.º June, págs. 68-70, ago. de 2020, ISSN: 08891591. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.06.012.
- [191] R. Yin, W. Feng, T. Wang, G. Chen, T. Wu, D. Chen, T. Lv y D. Xiang, «Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019,» *Journal of Medical Virology*, vol. 92, n.º 10, págs. 1782-1784, oct. de 2020, ISSN: 0146-6615. DOI: 10.1002/jmv.25888.
- [192] M. H. Yong, Y. F. Z. Chan, J. Liu, S. K. Sanamandra, S. W. Kheok, K. C. Lim y D. W. Sewa, «A Rare Case of Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis in a COVID-19 Patient,» *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 416, n.º July, págs. 117-135, sep. de 2020, ISSN: 0022510X. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117035.
- [193] L. Dixon, C. Mcnamara, P. Gaur, D. Mallon, C. Coughlan, F. Tona, W. Jan, M. Wilson y B. Jones, «Cerebral microhaemorrhage in COVID-19: A critical illness related phenomenon?» *Stroke and Vascular Neurology*, vol. 5, n.º 4, págs. 315-322, 2020, ISSN: 20598696. DOI: 10.1136/svn-2020-000652.
- [194] X.-W. Xu, X.-X. Wu, X.-G. Jiang, K.-J. Xu, L.-J. Ying, C.-L. Ma, S.-B. Li, H.-Y. Wang, S. Zhang, H.-N. Gao, J.-F. Sheng, H.-L. Cai, Y.-Q. Qiu y L.-J. Li, «Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series,» *BMJ*, vol. 368, n.º January, págs. m606, feb. de 2020, ISSN: 1756-1833. DOI: 10.1136/bmj.m606.
- [195] C. D. de Souza, A. J. de Arruda Magalhães, A. J. Lima, D. N. Nunes, É. de Fátima Machado Soares, L. de Castro Silva, L. G. Santos, V. I. dos Santos Cardoso, Y. V. Nobre y R. F. do Carmo, «Clinical manifestations and factors associated with mortality from COVID-19 in older adults: Retrospective population-based study with 9807 older Brazilian COVID-19 patients,» *Geriatrics and Gerontology International*, vol. 20, n.º 12, págs. 1177-1181, 2020, ISSN: 14470594. DOI: 10.1111/ggi.14061.
- [196] J. A. Frontera, S. Sabadia, R. Lalchan, T. Fang, B. Flusty, P. Millar-Vernetti, T. Snyder, S. Berger, D. Yang, A. Granger, N. Morgan, P. Patel, J. Gutman, K. Melmed, S. Agarwal, M. Bokhari, A. Andino, E. Valdes, M. Omari, A. Kvernlund, K. Lillemoe, S. H. Chou, M. McNett, R. Helbok, S. Mainali, E. L. Fink, C. Robertson, M. Schober, J. I. Suarez, W. Ziai, D. Menon, D. Friedman, D. Friedman, M. Holmes, J. Huang, S. Thawani, J. Howard, N. Abou-Fayssal, P. Krieger, A. Lewis, A. S. Lord, T. Zhou, D. E. Kahn, B. M. Czeisler, J. Torres, S. Yaghi, K. Ishida, E. Scher, A. de Havenon, D. Placantonakis, M. Liu, T. Wisniewski, A. B. Troxel, L. Balcer y S. Galetta, «A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City,» *Neurology*, vol. 96, n.º 4, e575-e586, 2021, ISSN: 1526632X. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979.

- [197] M. Ghaffari, H. Ansari, N. Beladimoghadam, S. H. Aghamiri, M. Haghighi, M. Nabavi, B. Mansouri, M. Mehrpour, F. Assarzagdegan, O. Hesami, M. Sedaghat, M. Farahbakhsh y B. S. Lima, «Neurological features and outcome in COVID-19: dementia can predict severe disease,» *Journal of NeuroVirology*, vol. 27, n.º 1, págs. 86-93, 2021, ISSN: 15382443. DOI: 10.1007/s13365-020-00918-0.
- [198] P. Patel, P. Khandelwal, G. Gupta y A. Singla, «“COVID-19 and cervical artery dissection- A causative association?”» *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, n.º 10, pág. 105047, 2020, ISSN: 15328511. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105047.
- [199] T. Klopfenstein, N. J. Kadiane-Oussou, L. Toko, P. Y. Royer, Q. Lepiller, V. Gendrin y S. Zayet, «Features of anosmia in COVID-19,» *Medecine et Maladies Infectieuses*, vol. 50, n.º 5, págs. 436-439, 2020, ISSN: 17696690. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
- [200] F. B. Garcez, M. J. Aliberti, P. C. Poco, M. Hiratsuka, S. d. F. Takahashi, V. A. Coelho, D. B. Salotto, M. L. Moreira, W. Jacob-Filho y T. J. Avelino-Silva, «Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19,» *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 68, n.º 11, págs. 2440-2446, 2020, ISSN: 15325415. DOI: 10.1111/jgs.16803.
- [201] B. Talavera, D. García-Azorín, E. Martínez-Pías, J. Trigo, I. Hernández-Pérez, G. Valle-Peñacoba, P. Simón-Campo, M. de Lera, A. Chavarría-Miranda, C. López-Sanz, M. Gutiérrez-Sánchez, E. Martínez-Velasco, M. Pedraza, Á. Sierra, B. Gómez-Vicente, Á. Guerrero y J. F. Arenillas, «Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19,» *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 419, n.º September, pág. 117163, 2020, ISSN: 18785883. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117163.
- [202] A. Rothstein, O. Oldridge, H. Schwennesen, D. Do y B. L. Cucchiara, «Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients,» *Stroke*, n.º September, págs. 219-222, 2020, ISSN: 15244628. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030995.
- [203] C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo, M. Cecconi, P. Ferrazzi, T. Sebastian, N. Kucher, J.-D. Studt, C. Sacco, A. Bertuzzi, M. T. Sandri y S. Barco, «Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy,» *Thrombosis Research*, vol. 191, n.º April, págs. 9-14, jul. de 2020, ISSN: 00493848. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
- [204] F. Klok, M. Kruip, N. van der Meer, M. Arbous, D. Gommers, K. Kant, F. Kaptein, J. van Paassen, M. Stals, M. Huisman y H. Endeman, «Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19,» *Thrombosis Research*, vol. 191, n.º January, págs. 145-147, jul. de 2020, ISSN: 00493848. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [205] S. Yaghi, K. Ishida, J. Torres, B. Mac Grory, E. Raz, K. Humbert, N. Henninger, T. Trivedi, K. Lillemoe, S. Alam, M. Sanger, S. Kim, E. Scher, S. Dehkharghani, M. Wachs, O. Tanweer, F. Volpicelli, B. Bosworth, A. Lord y J. Frontera, «SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System,» *Stroke*, n.º July, págs. 2002-2011, 2020, ISSN: 15244628. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.

- [206] T. Scullen, J. Keen, M. Mathkour, A. S. Dumont y L. Kahn, «Coronavirus 2019 (COVID-19)–Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience,» *World Neurosurgery*, vol. 141, e437-e446, sep. de 2020, ISSN: 18788750. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.192.
- [207] M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain, S. Luciano y P. J. Harrison, «6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.,» *The lancet. Psychiatry*, 2021, ISSN: 2215-0374. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
- [208] M. Horn, M. Wathélet, T. Fovet, A. Amad, F. Vuotto, K. Faure, T. Astier, H. Noël, M. Henry, S. Duhem, G. Vaiva y F. D'Hondt, «Is COVID-19 Associated With Post-traumatic Stress Disorder?» *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 82, n.º 1, dic. de 2020, ISSN: 1555-2101. DOI: 10.4088/JCP.20m13641.
- [209] B. Ç. Poyraz, C. A. Poyraz, Y. Olgun, Ö. Gürel, S. Alkan, Y. E. Özdemir, İ. İ. Balkan y R. Karaali, «Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19,» *Psychiatry Research*, vol. 295, n.º November 2020, 2021, ISSN: 18727123. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113604.
- [210] B. Barin, B. E. Yoldascan, F. Savaskan, G. Ozbalikci, T. Karaderi y H. Çakal, «Joint Investigation of 2-Month Post-diagnosis IgG Antibody Levels and Psychological Measures for Assessing Longer Term Multi-Faceted Recovery Among COVID-19 Cases in Northern Cyprus,» *Frontiers in Public Health*, vol. 8, n.º February, págs. 1-9, 2021, ISSN: 22962565. DOI: 10.3389/fpubh.2020.590096.
- [211] Q. Xiong, M. Xu, J. Li, Y. Liu, J. Zhang, Y. Xu y W. Dong, «Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study,» *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 27, n.º 1, págs. 89-95, 2021, ISSN: 14690691. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023.
- [212] M. G. Mazza, M. Palladini, R. De Lorenzo, C. Magnaghi, S. Poletti, R. Furlan, F. Cicceri, P. Rovere-Querini y F. Benedetti, «Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up,» *Brain, Behavior, and Immunity*, n.º January, 2021, ISSN: 08891591. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.021.
- [213] G. R. Müller-Putz, «Electroencephalography,» *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 168, n.º 2007, págs. 249-262, 2020, ISSN: 22124152. DOI: 10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4.
- [214] M. Weiergräber, A. Papazoglou, K. Broich y R. Müller, «Sampling rate, signal bandwidth and related pitfalls in EEG analysis,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 268, págs. 53-55, 2016, ISSN: 1872678X. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2016.05.010.
- [215] G. Hajcak, J. Klawohn y A. Meyer, «The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology,» *Annual Review of Clinical Psychology*, vol. 15, págs. 71-95, 2019, ISSN: 15485951. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095457.
- [216] J. D. Kropotov, *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*, 1.^a ed. USA: Elsevier Inc., 2009, ISBN: 978-0-12-374512-5.

- [217] S. Gudmundsson, T. P. Runarsson, S. Sigurdsson, G. Eiriksdottir y K. Johnsen, «Reliability of quantitative EEG features,» *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, n.º 10, págs. 2162-2171, 2007, ISSN: 13882457. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.06.018.
- [218] M. Proudfoot, M. W. Woolrich, A. C. Nobre y M. R. Turner, «Magnetoencephalography,» *Practical Neurology*, vol. 14, n.º 5, págs. 336-343, 2014, ISSN: 14747766. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000768.
- [219] S. P. Singh, «Magnetoencephalography: Basic principles,» *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 17, n.º SUPPL. 1, 2014, ISSN: 19983549. DOI: 10.4103/0972-2327.128676.
- [220] P. Jezzard, P. M. Matthews y S. M. Smith, eds., *Functional MRI: An Introduction to Methods*, 1.ª ed. New York, United States: Oxford University Press, 2001, ISBN: 0 19 263071 7. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780192630711.003.0003.
- [221] F. Scholkmann, S. Kleiser, A. J. Metz, R. Zimmermann, J. Mata Pavia, U. Wolf y M. Wolf, «A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology,» *NeuroImage*, vol. 85, págs. 6-27, ene. de 2014, ISSN: 10538119. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.004.
- [222] M. E. Phelps, *PET PHYSICS, INSTRUMENTATION, AND SCANNERS*. New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC, 2006, ISBN: 978-0387-32302-2.
- [223] M. Dahlbom, ed., *Physics of PET and SPECT Imaging*. CRC Press Taylor Francis Group, LLC, 2017, ISBN: 9781466560130.
- [224] V. W. Pike, «PET radiotracers: crossing the blood-brain barrier and surviving metabolism,» *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 30, n.º 8, págs. 431-440, 2009, ISSN: 01656147. DOI: 10.1016/j.tips.2009.05.005.
- [225] S. A. Hossein Aqajari, S. Labbaf, A. M. Rahmani, N. Dutt, E. K. Naeini y M. A. Mehrabadi, *GSR Analysis for Stress: Development and Validation of an Open Source Tool for Noisy Naturalistic GSR Data*, mayo de 2020. arXiv: 2005.01834. dirección: <https://arxiv.org/abs/2005.01834> <http://arxiv.org/abs/2005.01834>.
- [226] M. Benedek y C. Kaernbach, «Decomposition of skin conductance data by means of nonnegative deconvolution,» *Psychophysiology*, vol. 47, n.º 4, págs. 647-658, 2010, ISSN: 00485772. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2009.00972.x.
- [227] M. E. Dawson, A. M. Schell y C. G. Courtney, «The Skin Conductance Response, Anticipation, and Decision-Making,» *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics*, vol. 4, n.º 2, págs. 111-116, 2011, ISSN: 1937321X. DOI: 10.1037/a0022619.
- [228] M. Benedek y C. Kaernbach, «A continuous measure of phasic electrodermal activity,» *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 190, n.º 1, págs. 80-91, 2010, ISSN: 01650270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2010.04.028.
- [229] F. M. Kusumoto, *ECG Interpretation: From Pathophysiology to Clinical Application*. Boston, MA: Springer US, 2009, págs. 68-70, ISBN: 978-0-387-88879-8. DOI: 10.1007/978-0-387-88880-4.
- [230] M. V. Kamath, M. A. Watanabe y A. R. Upton, *Heart rate variability (HRV) signal analysis: Clinical applications*. CRC Press, 2016, págs. 1-502, ISBN: 9781466576056.

- [231] G. Mancía y G. Grassi, «The autonomic nervous system and hypertension,» *Circulation Research*, vol. 114, n.º 11, págs. 1804-1814, 2014, ISSN: 15244571. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524.
- [232] S. Islam, *Hypertension: from basic research to clinical practice*. 2017, ISBN: 978-3-319-44251-8. DOI: 10.1007/978-3-319-44251-8.
- [233] K. H. Wesseling, «Finapres, continuous noninvasive finger arterial pressure based on the method of Peñáz,» en *Blood Pressure Measurements*, Heidelberg: Steinkopff, 1990, págs. 161-172. DOI: 10.1007/978-3-642-72423-7_18.
- [234] R. B. Northrop, *Non-Invasive Instrumentation and Measurement in Medical Diagnosis*. CRC Press, oct. de 2018, ISBN: 9781315117690. DOI: 10.1201/9781315117690.
- [235] W. BIERMAN, «THE TEMPERATURE OF THE SKIN SURFACE,» *Journal of the American Medical Association*, vol. 106, n.º 14, pág. 1158, abr. de 1936, ISSN: 0002-9955. DOI: 10.1001/jama.1936.02770140020007.
- [236] C. J. Wientjes, «Respiration in psychophysiology: methods and applications,» *Biological Psychology*, vol. 34, n.º 2-3, págs. 179-203, 1992, ISSN: 03010511. DOI: 10.1016/0301-0511(92)90015-M.
- [237] F. Suarez-Sipmann, S. H. Bohm y G. Tusman, «Volumetric capnography: The time has come,» *Current Opinion in Critical Care*, vol. 20, n.º 3, págs. 333-339, 2014, ISSN: 15317072. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000095.
- [238] R. H. Chowdhury, M. B. Reaz, M. A. Bin Mohd Ali, A. A. Bakar, K. Chellappan y T. G. Chang, «Surface electromyography signal processing and classification techniques,» *Sensors (Switzerland)*, vol. 13, n.º 9, págs. 12431-12466, 2013, ISSN: 14248220. DOI: 10.3390/s130912431.
- [239] J. Wijsman, B. Grundlehner, J. Penders y H. Hermens, «Trapezius muscle EMG as predictor of mental stress,» *Transactions on Embedded Computing Systems*, vol. 12, n.º 4, págs. 1-20, 2013, ISSN: 15399087. DOI: 10.1145/2485984.2485987.
- [240] R. Luijckx, H. J. Hermens, L. Bodar, C. J. Vossen, J. van. Os y R. Lousberg, «Experimentally Induced Stress Validated by EMG Activity,» *PLoS ONE*, vol. 9, n.º 4, e95215, 2014, ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0095215.
- [241] U. Lundberg, R. Kadefors, B. Melin, G. Palmerud, P. Hassmén, M. Engström e I. Elfsberg Dohns, «Psychophysiological stress and emg activity of the trapezius muscle,» *International Journal of Behavioral Medicine*, vol. 1, n.º 4, págs. 354-370, 1994, ISSN: 10705503. DOI: 10.1207/s15327558ijbm0104_5.
- [242] S. E. Larsson, R. Larsson, Q. Zhang y H. Cai, «Effects of psychophysiological stress on trapezius muscles blood flow and electromyography during static load,» *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, vol. 71, n.º 6, págs. 493-498, 1995, ISSN: 03015548. DOI: 10.1007/BF00238550.
- [243] J. L. Mihura, G. Bombel, N. Dumitrascu, M. Roy y E. A. Meadows, «Why We Need a Formal Systematic Approach to Validating Psychological Tests: The Case of the Rorschach Comprehensive System,» *Journal of Personality Assessment*, vol. 101, n.º 4, págs. 374-392, 2019, ISSN: 00223891. DOI: 10.1080/00223891.2018.1458315.

- [244] A. Campo-Arias, H. C. Oviedo y E. Herazo, «Escala de Estrés Percibido-10: Desempeño psicométrico en estudiantes de medicina de Bucaramanga, Colombia,» *Revista de la Facultad de Medicina*, vol. 62, n.º 3, págs. 407-413, 2015, ISSN: 0120-0011. DOI: 10.15446/revfacmed.v62n3.43735.
- [245] P. O. Valko, C. L. Bassetti, K. E. Bloch, U. Held y C. R. Baumann, «Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort,» *Sleep*, vol. 31, n.º 11, págs. 1601-1607, 2008, ISSN: 01618105. DOI: 10.1093/sleep/31.11.1601.
- [246] G. Vilagut, M. Ferrer, L. Rajmil, P. Rebollo, G. Permanyer-Miralda, J. M. Quintana, R. Santed, J. M. Valderas, A. Ribera, A. Domingo-Salvany y J. Alonso, «The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: a decade of experience and new developments,» *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S*, vol. 19, n.º 2, págs. 135-150, 2005, ISSN: 02139111. DOI: 10.1157/13074369.
- [247] R. Melipilián Araneda, F. Cova Solar, P. Rincón González y M. Valdivia Peralta, «Psychometric properties of Beck's Depression Inventory II,» *Terapia Psicológica*, vol. 26, n.º 1, págs. 59-69, 2008, ISSN: 07184808. DOI: 10.4067/S0718-48082008000100005.
- [248] J. Sanz, M. P. García-Vera y M. Fortún, «El Inventario de ansiedad de Beck"(BAI): Propiedades psicométricas de la versión española en pacientes con trastornos psicológicos,» *Behavioral Psychology / Psicología Conductual*, vol. 20, n.º 3, págs. 563-583, 2012.
- [249] M. Teichmann, S. Epelbaum, D. Samri, M. Levy Nogueira, A. Michon, H. Hampel, F. Lamari y B. Dubois, «Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD),» *Alzheimer's and Dementia*, vol. 13, n.º 8, págs. 913-923, 2017, ISSN: 15525279. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.12.014.
- [250] P. Campo, M. Morales y M. Juan-Malpartida, «Versiones españolas del test de Recuerdo Verbal Selectivo,» *Psicothema*, vol. 12, n.º SUPPL. 2, págs. 108-110, 2000, ISSN: 02149915.
- [251] F. Scarpina y S. Tagini, «The stroop color and word test,» *Frontiers in Psychology*, vol. 8, n.º APR, págs. 1-8, 2017, ISSN: 16641078. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00557.
- [252] D. Wahlstrom, L. G. Weiss y D. H. Saklofske, «Practical Issues in WISC-V Administration and Scoring,» en *WISC-V Assessment and Interpretation*, Elsevier, 2016, págs. 25-62, ISBN: 9780124046979. DOI: 10.1016/B978-0-12-404697-9.00002-9.
- [253] W. C. Culbertson y E. A. Zillmer, «The tower of London(DX): A standardized approach to assessing executive functioning in children,» *Archives of Clinical Neuropsychology*, vol. 13, n.º 3, págs. 285-301, 1998, ISSN: 08876177. DOI: 10.1016/S0887-6177(97)00033-4.
- [254] C. Vidaurre, T. H. Sander y A. Schlögl, «BioSig: The Free and Open Source Software Library for Biomedical Signal Processing,» *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, págs. 1-12, 2011, ISSN: 1687-5265. DOI: 10.1155/2011/935364.
- [255] M. Soleymani, F. Villaro-Dixon, T. Pun y G. Chanel, «Toolbox for Emotional feature extraction from Physiological signals (TEAP),» *Frontiers in ICT*, vol. 4, feb. de 2017, ISSN: 2297-198X. DOI: 10.3389/fict.2017.00001.

- [256] A. Blanch, F. Balada y A. Aluja, «Presentation and AcqKnowledge: An application of software to study human emotions and individual differences,» *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 110, n.º 1, págs. 89-98, abr. de 2013, ISSN: 01692607. DOI: 10.1016/j.cmpb.2012.10.013.
- [257] *g.BSANALYZE OFFLINE BIOSIGNAL ANALYSIS FOR MATLAB*. dirección: <https://www.gtec.at/product/gbsanalyze/>.
- [258] H. P. Da Silva, J. Guerreiro, A. Lourenço, A. Fred y R. Martins, «BITalino: A novel hardware framework for physiological computing,» *PhyCS 2014 - Proceedings of the International Conference on Physiological Computing Systems*, págs. 246-253, 2014. DOI: 10.5220/0004727802460253.
- [259] J. Blechert, P. Peyk, M. Liedlgruber y F. H. Wilhelm, «ANSLAB: Integrated multichannel peripheral biosignal processing in psychophysiological science,» *Behavior Research Methods*, vol. 48, n.º 4, págs. 1528-1545, dic. de 2016, ISSN: 1554-3528. DOI: 10.3758/s13428-015-0665-1.
- [260] J. Wagner, Jonghwa Kim y E. Andre, «From Physiological Signals to Emotions: Implementing and Comparing Selected Methods for Feature Extraction and Classification,» en *2005 IEEE International Conference on Multimedia and Expo*, IEEE, págs. 940-943, ISBN: 0-7803-9331-7. DOI: 10.1109/ICME.2005.1521579.
- [261] J. E. Muñoz, E. R. Gouveia, M. S. Cameirão y S. B. I. Badia, «Physiolab - A multivariate physiological computing toolbox for ECG, EMG and EDA signals: A case of study of cardiorespiratory fitness assessment in the elderly population,» *Multimedia Tools and Applications*, vol. 77, n.º 9, págs. 11 511-11 546, 2018, ISSN: 15737721. DOI: 10.1007/s11042-017-5069-z.
- [262] *LabVIEW Biomedical Toolkit*. dirección: <https://www.ni.com/es-co/support/downloads/tools-network/download/labview-biomedical-toolkit.html#379034>.
- [263] A. Delorme y S. Makeig, «EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis.,» *Journal of neuroscience methods*, vol. 134, n.º 1, págs. 9-21, mar. de 2004, ISSN: 0165-0270. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009. arXiv: j.jneumeth.2003.10.009. [10.1016].
- [264] H. Sedghamiz, «BioSigKit: A Matlab Toolbox and Interface for Analysis of BioSignals,» *Journal of Open Source Software*, vol. 3, n.º 30, pág. 671, 2018, ISSN: 2475-9066. DOI: 10.21105/joss.00671.
- [265] M. Nabian, Y. Yin, J. Wormwood, K. S. Quigley, L. F. Barrett y S. Ostadabbas, «An Open-Source Feature Extraction Tool for the Analysis of Peripheral Physiological Data,» *IEEE Journal of Translational Engineering in Health and Medicine*, vol. 6, págs. 1-11, 2018, ISSN: 2168-2372. DOI: 10.1109/JTEHM.2018.2878000.
- [266] C. R. Harris, K. J. Millman y e. a. van der Walt, «Array programming with NumPy,» *Nature*, vol. 585, págs. 357-362, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2649-2.
- [267] P. Virtanen, R. Gommers, T. E. Oliphant, M. Haberland y e. a. Reddy, «SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python,» *Nature Methods*, vol. 17, págs. 261-272, 2020. DOI: 10.1038/s41592-019-0686-2.

- [268] C. Carreiras, A. P. Alves, A. Lourenço, F. Canento, H. Silva, A. Fred et al., *BioSPPy: Biosignal Processing in Python*, [Online; accessed <today>], 2015-. dirección: <https://github.com/PIA-Group/BioSPPy/>.
- [269] Riverbank Computing Limited, *PyQt*. dirección: <https://riverbankcomputing.com/software/pyqt/>.
- [270] K. L. Venkatachalam, J. E. Herbrandson y S. J. Asirvatham, «Signals and signal processing for the electrophysiologist: Part I: Electrogram acquisition,» *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, vol. 4, n.º 6, págs. 965-973, 2011, ISSN: 19413149. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.964304.
- [271] P. Hamilton, «Open source ECG analysis,» *Computers in Cardiology*, vol. 29, págs. 101-104, 2002, ISSN: 02766574. DOI: 10.1109/cic.2002.1166717.
- [272] J. Pan y W. J. Tompkins, «A Real-Time QRS Detection Algorithm,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-32, n.º 3, págs. 230-236, 1985. DOI: 10.1109/TBME.1985.325532.
- [273] J. E. Hall, *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 13.^a ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Inc, 2016, ISBN: 978-1-4557-7005-2.
- [274] D. Jarchi, D. Salvi, L. Tarassenko y D. A. Clifton, «Validation of instantaneous respiratory rate using reflectance ppg from different body positions,» *Sensors (Switzerland)*, vol. 18, n.º 11, 2018, ISSN: 14248220. DOI: 10.3390/s18113705.
- [275] S. M. Brown, M. L. Baesso, J. Shen y R. D. Snook, «Thermal diffusivity of skin measured by two photothermal techniques,» *Analytica Chimica Acta*, vol. 282, n.º 3, págs. 711-719, 1993, ISSN: 00032670. DOI: 10.1016/0003-2670(93)80136-9.
- [276] P. Frick, I. Mizeva y S. Podtaev, «Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone,» *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 21, págs. 1-7, 2015, ISSN: 17468108. DOI: 10.1016/j.bspc.2015.04.014.
- [277] T. Tamura, «Current progress of photoplethysmography and SPO2 for health monitoring,» *Biomedical Engineering Letters*, vol. 9, n.º 1, págs. 21-36, 2019, ISSN: 2093985X. DOI: 10.1007/s13534-019-00097-w.
- [278] L. Zhu y D. Du, «Improved Heart Rate Tracking Using Multiple Wrist-type Photoplethysmography during Physical Activities,» *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, vol. 2018-July, págs. 1-4, 2018, ISSN: 1557170X. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8512736.
- [279] C. J. De Luca, L. Donald Gilmore, M. Kuznetsov y S. H. Roy, «Filtering the surface EMG signal: Movement artifact and baseline noise contamination,» *Journal of Biomechanics*, vol. 43, n.º 8, págs. 1573-1579, 2010, ISSN: 00219290. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2010.01.027.
- [280] Physionet, *PhysioNet/CinC Challenge 2014: Test Sets*, 2014. dirección: <https://archive.physionet.org/physiobank/database/challenge/2014/>.
- [281] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng y H. E. Stanley, «PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet,» *Circulation*, vol. 101, n.º 23, jun. de 2000, ISSN: 0009-7322. DOI: 10.1161/01.CIR.101.23.e215.

- [282] G. Moody y R. Mark, «The impact of the MIT-BIH Arrhythmia Database,» *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 20, n.º 3, págs. 45-50, 2001. DOI: 10.1109/51.932724.
- [283] M. A. F. Pimentel, A. E. W. Johnson, P. H. Charlton, D. Birrenkott, P. J. Watkinson, L. Tarassenko y D. A. Clifton, «Toward a Robust Estimation of Respiratory Rate From Pulse Oximeters,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 64, n.º 8, págs. 1914-1923, ago. de 2017, ISSN: 0018-9294. DOI: 10.1109/TBME.2016.2613124.
- [284] D. H. Spodick, P. Raju, R. L. Bishop y R. D. Rifkin, «Operational definition of normal sinus heart rate,» *The American Journal of Cardiology*, vol. 69, n.º 14, págs. 1245-1246, 1992, ISSN: 00029149. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90947-W.
- [285] C. Chourpiliadis, *Physiology, Respiratory Rate*, sep. de 2020. dirección: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537306/>.
- [286] E. L. B. Walter F. Boron, *Medical Physiology*, 3.^a ed. Elsevier, 2016.
- [287] World Health Organization, «Manual de Oximetría de Pulso Global,» *WHO Press*, pág. 24, 2010.
- [288] Z. E. Hadj Slimane y A. Naït-Ali, «QRS complex detection using Empirical Mode Decomposition,» *Digital Signal Processing: A Review Journal*, vol. 20, n.º 4, págs. 1221-1228, 2010, ISSN: 10512004. DOI: 10.1016/j.dsp.2009.10.017.
- [289] Y. Xiang, Z. Lin y J. Meng, «Automatic QRS complex detection using two-level convolutional neural network,» *BioMedical Engineering Online*, vol. 17, n.º 1, págs. 1-17, 2018, ISSN: 1475925X. DOI: 10.1186/s12938-018-0441-4.
- [290] D. S. Benitez, P. A. Gaydecki, A. Zaidi y A. P. Fitzpatrick, «New QRS detection algorithm based on the Hilbert transform,» *Computers in Cardiology*, págs. 379-382, 2000, ISSN: 02766574. DOI: 10.1109/cic.2000.898536.
- [291] A. Ghaffari, H. Golbayani y M. Ghasemi, «A new mathematical based QRS detector using continuous wavelet transform,» *Computers and Electrical Engineering*, vol. 34, n.º 2, págs. 81-91, 2008, ISSN: 00457906. DOI: 10.1016/j.compeleceng.2007.10.005.
- [292] Jeongwhan Lee, Keesam Jeong, Jiyoung Yoon y Myoungcho Lee, «A simple real-time QRS detection algorithm,» en *Proceedings of 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 4, IEEE, 1996, págs. 1396-1398. DOI: 10.1109/IEMBS.1996.647473.
- [293] I. I. Christov, «Real time electrocardiogram QRS detection using combined adaptive threshold,» *BioMedical Engineering Online*, vol. 3, págs. 1-9, 2004, ISSN: 1475925X. DOI: 10.1186/1475-925X-3-28.
- [294] P. E. Trahanias, «An Approach to QRS Complex Detection Using Mathematical Morphology,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, n.º 2, págs. 201-205, 1993, ISSN: 15582531. DOI: 10.1109/10.212060.
- [295] R. C. Sá e Y. Verbandt, «Automated breath detection on long-duration signals using feedforward backpropagation artificial neural networks,» *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, n.º 10, págs. 1130-1141, 2002, ISSN: 00189294. DOI: 10.1109/TBME.2002.803514.

- [296] J. Horáček, V. Koucký y M. Hladík, «Novel approach to computerized breath detection in lung function diagnostics,» *Computers in Biology and Medicine*, vol. 101, n.º July, págs. 1-6, 2018, ISSN: 18790534. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2018.07.017.
- [297] C. D. Nguyen, J. Amatoury, J. C. Carberry y D. J. Eckert, «An automated and reliable method for breath detection during variable mask pressures in awake and sleeping humans,» *PLoS ONE*, vol. 12, n.º 6, págs. 1-21, 2017, ISSN: 19326203. DOI: 10.1371/journal.pone.0179030.