



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**“INCIDENCIA DE TRASTORNO NEUROLÓGICO FUNCIONAL EN UN
DEPARTAMENTO DE URGENCIAS NEUROLÓGICAS DURANTE LAS
RESTRICCIONES SOCIALES POR COVID-19.”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA

SERGIO SALDÍVAR DÁVILA

TUTOR DE TESIS

DRA. MAYELA RODRIGUEZ VIOLANTE



Ciudad de México, Octubre 2021




DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



**INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA**



DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA



DRA. MAYELA DE JESÚS RODRÍGUEZ VIOLANTE

TUTOR DE TESIS

CARTA DE AUTENTICIDAD

Ciudad de México, a 07 de Octubre 2021.

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben manifestamos que el trabajo de tesis: "Incidencia de trastorno neurológico funcional en un departamento de urgencias neurológicas durante las restricciones sociales por COVID -19" es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso NO EXCLUSIVA que se otorga al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

Dr. Sergio Saldivar Dávila
Rodríguez Violante

(NOMBRE Y FIRMA)

Dra. Mayela de Jesús

(NOMBRE Y FIRMA)

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por no escuchar mis planes y trazar el camino para estar hoy aquí.

A mis padres, por ser los cimientos de todo lo que soy. Esto es el fruto de su amor,
paciencia y esfuerzo. Gracias por apoyar mis ideas siempre.

A Marcela, la de ojos chiquitos y corazón enorme. Gracias por darme tu mano para
recorrer esto y más juntos.

A Raúl y Roberto, un agradecimiento profundo por incentivar esta idea.

RESUMEN

Objetivo: Describir los cambios en la incidencia de los pacientes con trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” durante la pandemia por SARS-COV2.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y comparativo con 429 pacientes con trastorno neurológico funcional que fueron atendidos durante enero del 2017 a diciembre del 2020 en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio y se evaluaron las diferencias entre el grupo previo a las restricciones sociales por la pandemia que incluye de enero del 2017 a diciembre del 2019 y el grupo de restricciones sociales que comprende de enero del 2020 a diciembre del 2020.

Resultados: Se analizaron 32,507 visitas al servicio de urgencias de enero del 2017 a diciembre del 2020. 429 visitas correspondieron a pacientes con trastorno neurológico funcional. De enero del 2017 a diciembre del 2019 se dio consulta a 283 pacientes con trastorno neurológico funcional y en el periodo de enero del 2020 a diciembre del 2020 se atendieron a 146 pacientes con trastorno neurológico funcional. La proporción de pacientes en los años 2017, 2018 y 2019 fue de 1.0%, 1.1% y 1.0% respectivamente. Para el año 2020 la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional en el año 2020 fue de 2.3%, lo que significa un aumento del 1.3% en comparación con los años previos.

Conclusiones: Se encontró un aumento en la incidencia de pacientes con trastorno neurológico funcional durante el año 2020 correspondiente a las restricciones sociales por

COVID-19 en comparación con los tres años previos.

Palabras clave: Trastorno neurológico funcional, trastorno conversivo, COVID-19, SARS-COV2

ABSTRACT

Objective: To evaluate the proportion of patients with functional neurological disorder in a neurological emergency department during the months with social restrictions due to COVID-19 in comparison to the three previous years.

Methods: A prospective study was made using our neurological emergency departments records from 2017 to 2020, we searched for the proportion of patients with functional neurological disorder who presented in 2020 and compared their proportion and characteristics to the patients with functional neurological disorder seen on last three years.

Results: A total of 26,407 consultations with 283 FND's patients were registered the past three years before COVID-19 pandemic. In 2020 a total of 146 out of 6307 consultations were found to have a FND. The OR was 2.19 (CI: 1.69-2.85 $p = <0.001$) which shows a significant increase in the risk of having a functional neurologic disorder during this period. The most common presentation during COVID-19 lockdown was non-epileptic seizures with 58.6 % with motor FND in second place with 32.3% out of all the FND patients

Conclusions: There was an increase in the proportion of patients with FND in our neurological emergency department during the social restriction measures for COVID-19

Key words: Functional neurological disorder, conversion disorder, COVID-19

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

Introducción.....	12
Material y métodos... ..	17
Diseño del estudio	17
Definición de variables.....	18
Tipo de muestreo	18
Definición de variables	19
Análisis Estadístico... ..	23
Metodología.....	24
Resultados.....	26
Discusión.....	35
Conclusiones.....	43
Recomendaciones... ..	21
Referencias bibliográficas.....	44

INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019 comenzaron a reportarse casos de neumonía de etiología desconocida en la provincia de Wuhan, China. Con el paso de los meses, el número de personas infectadas creció de manera exponencial. A mediados de febrero del 2020, gracias a los esfuerzos de diversas organizaciones, la causa de esta nueva enfermedad fue clasificada como SARS-COV2. (Zhu et al., 2020)

La infección por SARS-COV2 inicialmente se creyó una enfermedad que involucraba exclusivamente al sistema respiratorio que tenía como síntomas secundarios algunas manifestaciones neurológicas como cefalea, fatiga y mareo.²(Gupta et al., 2020) Con el paso del tiempo se han demostrado manifestaciones neurológicas y psiquiátricas directamente relacionadas al virus SARS-COV2 tales como vasculitis cerebral, infarto cerebral, encefalitis, síndrome de Guillain-Barre, psicosis, deterioro cognitivo y manía.³(Ellul et al., 2020)

El espectro del impacto psicológico que pudiera tener la pandemia por COVID-19 no se conoce por completo aún. Durante el pico inicial de la pandemia en China se observó que pacientes con cuadros previos de ansiedad y depresión manifestaron un aumento de trastorno por estrés postraumático, depresión, ansiedad e insomnio.⁴ (Le & Nguyen, 2021) En España, durante las primeras dos semanas de la cuarentena nacional, se detectaron cuatro casos de psicosis reactiva, todas ellas asociadas a estresores por la pandemia COVID-19. ⁵(Tamarit et al., 2020)

El trastorno neurológico funcional (TNF) es una afección neurológica que se refiere a pacientes con hallazgos clínicos neurológicos que muestran incompatibilidad con afecciones neurológicas o médicas reconocidas. (referencia DSM-V).⁶(Authors, 2013) El TNF es una de las causas más comunes de derivación a una clínica de neurología y puede llegar a ser tan incapacitante y angustioso como otras enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple o epilepsia.^{7,8} (Stone et al., 2010) (Nightscales et al., 2020)

Actualmente el diagnostico de trastorno neurológico funcional se basa en el hallazgo de signos positivos en la exploración física. Algunos estudios han demostrado una asociación con eventos de vida estresantes que preceden al inicio de los síntomas.⁹ (Ludwig et al., 2018) Algunos ejemplos de esto incluyen la negligencia emocional por parte de los padres o ser víctimas de abuso sexual. Los pacientes con TNF pueden tener factores de estrés psicológicos anteriores, pero no se considera un criterio definitorio para el diagnóstico de FND.¹⁰

La fisiopatología del trastorno neurológico funcional se ha ido esclareciendo con el paso de los años. Se han encontrado diferencias en los circuitos motores y límbicos en los cerebros de los pacientes con trastorno neurológico funcional en comparación a controles. (Aybek et al., 2015) (Ospina et al., 2019) Además estos pacientes tienen un aumento en la conectividad de diferentes regiones del cerebro, que incluyen la insula, el giro frontal inferior, la corteza parietal y el giro precentral. Estas áreas están fuertemente involucradas con la planeación ejecutiva, emocional y el movimiento. Se teoriza que la exposición a trauma físico o psicológico lleva a una remodelación de

estos circuitos hasta pasar un umbral en el cual se manifiesta una respuesta clínica observable. (Maurer et al., 2016)

El tratamiento de los pacientes con trastorno neurológico funcional es un área de amplio crecimiento en los últimos años. Estos pacientes requieren de un manejo multidisciplinario que principalmente reúne a neurólogos, psiquiatras y rehabilitadores. El primer paso para el tratamiento del trastorno neurológico funcional es entender su diagnóstico por parte de los médicos para su correcta explicación a los pacientes. (Adams et al., 2018) Se han intentado diversos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos con resultado variables. Debido a la alta comorbilidad psiquiátrica de los pacientes con trastorno neurológico funcional el uso de antidepresivos se ha intentado sin resultados contundentes para algún antidepresivo en particular. (O'Neal & Baslet, 2018) El uso de psicoterapia, en especial la terapia cognitivo-conductual ha mostrado cambios benéficos en la calidad de vida de pacientes con trastorno neurológico funcional. (Gutkin et al., 2021) Para los pacientes con subtipos motores del trastorno neurológico funcional la rehabilitación física ha mostrado ser de beneficio tanto a corto como largo plazo. (D, 2007) (Kaur et al., 2012)

En la Ciudad de México, el cierre hospitalario para la atención de otras enfermedades diferentes al COVID-19 causó que el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" cobraría mayor importancia para la atención de enfermedades neurológicas durante la pandemia. El presente estudio pretende describir los efectos de esta en la prevalencia de pacientes con trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" durante la pandemia por COVID-19 en

relación con los tres años previos.

HIPÓTESIS

Hipótesis de Trabajo: Durante el periodo que abarca marzo de 2020 a diciembre de 2020 la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía fue mayor que la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional en los tres años previos

Hipótesis Nula: Durante el periodo que abarca marzo de 2020 a diciembre de 2020 la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía no fue mayor que la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional en los tres años previos

Hipótesis Alterna: Durante el periodo que abarca marzo de 2020 a diciembre de 2020 la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía fue menor que la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional en los tres años previos.

OBJETIVOS

Objetivo Primario

- Evaluar las diferencias en la incidencia de pacientes con trastorno neurológico funcional que visitaron el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología durante los meses de restricciones sociales por la pandemia de COVID-19 comparado con los tres años previos a esta.

Objetivos Secundarios

- Describir las características demográficas de los pacientes con trastorno neurológico funcional que acuden al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”
- Explorar la incidencia de pacientes con trastorno neurológico funcional diagnosticado que presentaron un nuevo evento durante las restricciones sociales por la pandemia por COVID-19
- Definir la incidencia de pacientes con trastorno neurológico funcional de primera vez que se presentaron durante las restricciones sociales por la pandemia por COVID-19
- Analizar los recursos utilizados en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología para la atención de los pacientes con trastorno neurológico funcional.
- Evaluar los destinos de egreso de los pacientes con trastorno neurológico funcional valorados en el servicio de urgencias del instituto nacional de neurología y neurocirugía

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico.

Población y Muestra

- Población Blanco: Pacientes de cualquier género y edad con diagnóstico de trastorno neurológico funcional que hayan acudido al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología entre el 2017 y el 2020.
- Población Elegible: Pacientes de cualquier género de más de 18 años con diagnóstico de trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo de 2017-2020
- Población de estudio: Pacientes de cualquier género de más de 18 años con diagnóstico de trastorno neurológico funcional que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante el periodo de 2017-2020 que cumplan los criterios de inclusión.

TIPO DE MUESTREO

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico consecutivo y no aleatorio.

Se desconoce la incidencia real de trastorno neurológico funcional en el país, por lo que se decidió realizar un método por conveniencia.

Si se aplicará la incidencia reportada a nivel internacional de trastorno neurológico funcional, la cual es de 4 a 12 pacientes por cada 100,000 habitantes por año, se calculó el tamaño de la muestra para una población finita obteniendo un resultado de 385 pacientes.

Selección de la Muestra

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología en el periodo del 2017 al 2020.
- Pacientes con diagnóstico de trastorno neurológico funcional.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con otro diagnóstico final.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente clínico incompleto

Definición de Variables

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas durante la valoración del paciente en el servicio de urgencias. Se colectaron variables demográficas, clínicas y sobre estudios auxiliares.

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Subtipo de trastorno neurológico	Clasificación de trastorno neurológico	Clasificación de trastorno neurológico	Categórica	Motor, sensitivo, trastorno

funcional	funcional.	co funcional		del movimien to, crisis no epilépticas
Estresor previo	Presencia de estresor previoal desarrollo de trastorno neurológico funcional	Presencia de estresor previo al desarrollo de trastorno neurológico funcional	Categórica dicotómica	Sí o no, ¿tuvo estresor previo?
Comor bilidad neurol ógica	Presencia de comorbilidad neurológica en pacientes con trastorno neurológico funcional	Presencia de comorbilid ad en neurológic con a pacientes trastorno neurológic o	Categórica dicotómica	Sí o no ¿Tiene comorbili dad neurologi ca?

		funcional		
Edad	Años al momento de la visita a urgencias	Años al momento de la visita a urgencias	Cuantitativa continua	Años al momento de la visita a urgencias
Sexo	Sexo del paciente	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica	Hombre o mujer
Año de la visita	Año en la que el paciente acudió a visita al servicio de urgencias	Año en la que el paciente acudió a visita al servicio de urgencias	Categórica	Motor, sensitivo, trastorno del movimiento, crisis no

				epilépticas
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Diagnóstico final	Diagnostico final en la visita de urgencias del	Diagnostico final en nota de valoración de	Categórica dicotómica	Diagnostico final en nota de valoración

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión consistiendo en porcentajes y frecuencias para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables numéricas continuas.

Para el análisis inferencial se realizaron pruebas de chi cuadrada para la comparación de variables categóricas entre los grupos. Se utilizaron tablas de contingencia para vaciado de los datos del desenlace primario. Comparando ambos grupos con chi cuadrada y obteniendo el PR para valorar el tamaño de efecto. Se utilizó la prueba de Cochran mantel haenszel para evaluar el impacto de variables confusoras sobre el desenlace primario.

Los datos fueron procesados con el software estadístico SPSS 25.0 para Windows. Se estableció como significativo el resultado de los estadísticos si $p < 0.05$.

Metodología

Se obtuvieron los registros de visitas de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología del año 2017 al año 2020.

Se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes con trastorno neurológico funcional del periodo de enero 2017 hasta diciembre 2020 y se recolectaron las variables descritas previamente y se analizaron los resultados de los análisis estadísticos antes descritos

Resultados

Se analizaron 32,507 visitas al servicio de urgencias del instituto nacional de neurología de enero del 2017 a diciembre del 2020. De estas visitas, 429 correspondieron a pacientes con trastorno neurológico funcional. En el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2019 se dio consulta a 283 pacientes con trastorno neurológico funcional y en el periodo de enero del 2020 a diciembre del 2020 se atendieron a 146 pacientes con trastorno neurológico funcional.

De los 429 pacientes atendidos, la edad promedio fue de 32 años $\pm$ 12. 01. 83.7% de los pacientes fueron de género femenino. La escolaridad mas prevalente fue licenciatura con 58 pacientes (21.6%). El resto de las características demográficas de la población se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la población de pacientes con TNF

	2017	2018	2019	2020	Total	P-value
Edad (Promedio, SD)	32.96 ($\pm$ 11.20)	32.87 ($\pm$ 12.37)	31.21 ($\pm$ 11.07)	33.76 ($\pm$ 12.93)	32.74 ($\pm$ 12.01)	P=0.578
Femenino	42	36	68	80	226	p=0.346
%	87.5%	78.3%	88.3%	80.8%	83.7%	
Escolaridad						p=0.246
Primaria incompleta	4	5	6	6	21	
%	8.3%	10.9%	7.8%	6.1%	7.8%	

Primaria completa	1	6	9	7	23	
%	2.1%	13.0%	11.7%	7.1%	8.6%	
Secundaria incompleta	1	1	3	7	12	
%	2.1%	2.2%	3.9%	7.1%	4.5%	
Secundaria completa	4	5	12	27	48	
%	8.3%	10.9%	15.6%	27.6%	17.8%	
Preparatoria Incompleta	3	10	15	2	30	
%	6.3%	21.7%	19.5%	2.0%	11.2%	
Preparatoria Completa	6	8	13	23	50	
%	12.5%	17.4%	16.9%	23.5%	18.6%	
Licenciatura	20	9	14	15	58	
%	41.7%	19.6%	18.2%	15.3%	21.6%	
Maestría	1	0	1	2	4	
%	2.1%	0.0%	1.3%	2.0%	1.5%	
Desconocido	8	2	4	9	23	
%	16.7%	4.3%	5.2%	9.2%	8.6%	
Diagnóstico						P=0.648
Crisis No epilépticas	31	30	40	58	159	
%	64.6%	65.2%	51.9%	58.6%	58.9%	

Motor	9	15	28	32	84	
%	18.8%	32.6%	36.4%	32.3%	31.1%	
Sensitivo	0	0	6	5	11	
%	0.0%	0.0%	7.8%	5.1%	4.1%	
Trastorno del movimiento	7	0	2	2	11	
%	14.6%	0.0%	2.6%	2.0%	4.1%	
Lenguaje	0	1	1	2	4	
%	0.0%	2.2%	1.3%	2.0%	1.5%	
Cognitivo	1	0	0	0	1	
%	2.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.4%	
Evento similar previo	25	27	40	39	131	p= 0.053
	53.2%	58.7%	51.9%	39.8%	48.9%	
Factor estresor identificado	25	20	35	38	118	p=0.074
	52.1%	43.5%	45.5%	38.4%	43.7%	
Patología psiquiátrica previa	22	21	44	32	119	p=0.073
%	45.8%	45.7%	57.1%	32.3%	44.1%	
Patología neurológica previa	28	26	37	30	121	p=0.453
%	58.3%	56.5%	48.1%	30.3%	44.8%	

En cuanto al subtipo mas frecuente de trastorno neurológico funcional se encontró que fueron las crisis no epilépticas en 159 pacientes (58.9%) seguido del trastorno funcional motor con 84 pacientes (31.1%). No se encontraron diferencias significativas en los subtipos de pacientes con trastorno diferencial entre los diferentes años.

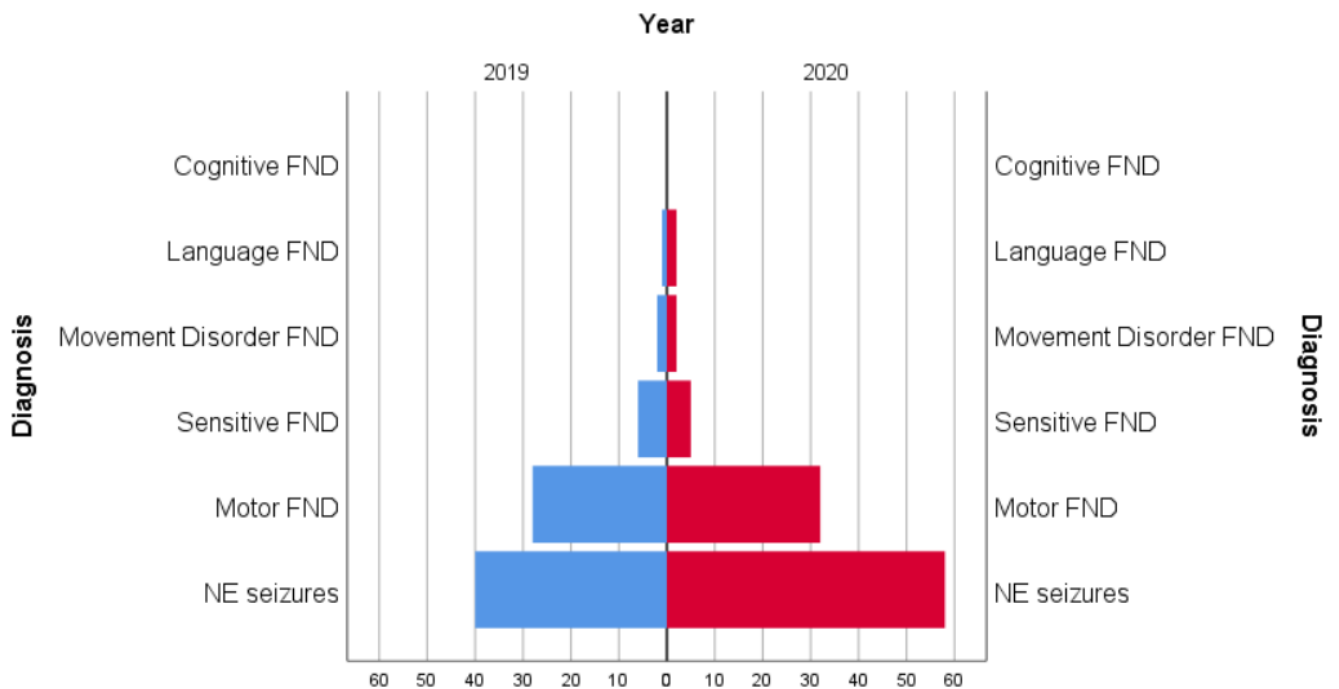


Figura 1. Distribución de subtipos de trastorno neurológico funcional en 2019 y 2020.

Se identifico un estresor previo al padecimiento en un 43.7% de los pacientes. El estresor previo más común fue discusiones familiares (47) seguido de problemas económicos (16). Llama la atención que solo dos (2) pacientes refirieron al COVID-19 directamente como un factor estresor.

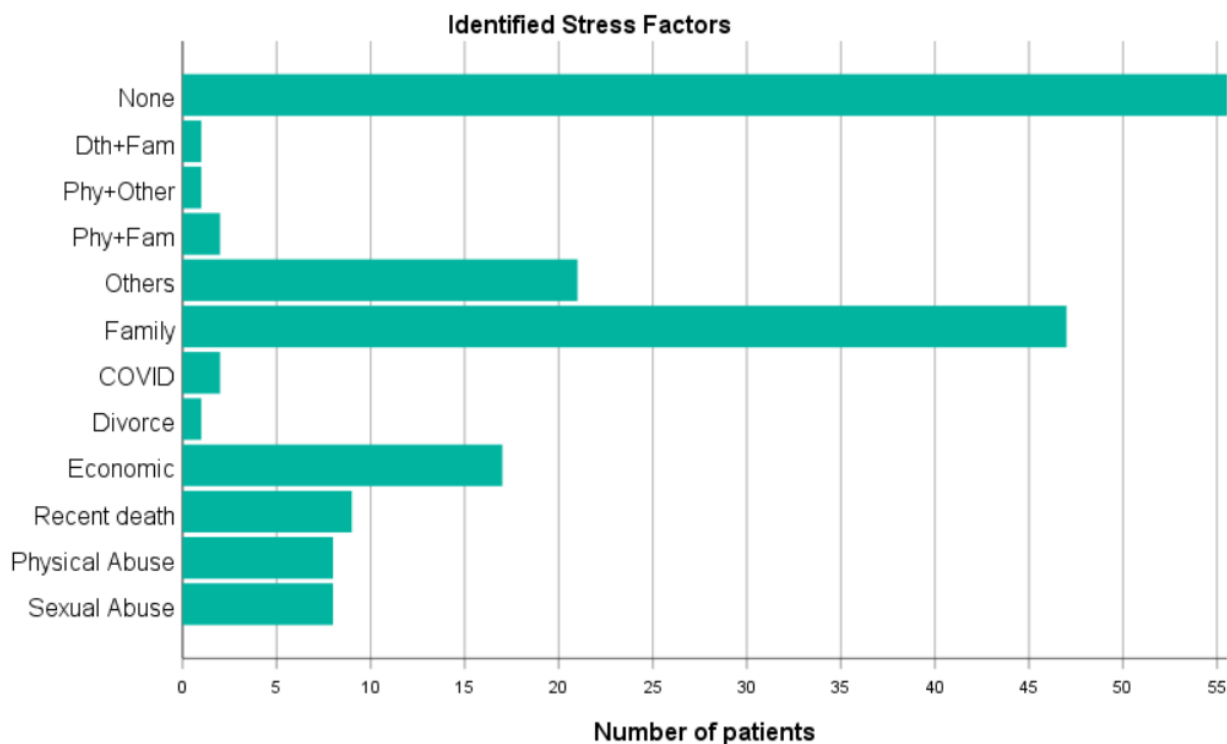


Figura 2. Factores estresores en pacientes con trastorno neurológico funcional

En los últimos tres años antes de la pandemia por COVID-19 en 2020 nuestro servicio de urgencias valoro un total de 26,407 pacientes de los cuales 283 tuvieron un diagnostico final de trastorno neurológico funcional. La proporción de pacientes en los años 2017,2018 y 2019 fue de 1.0%, 1.1% y 1.0% respectivamente. Para el año 2020 se evaluaron un total de 6,307 pacientes de los cuales 146 terminaron con un diagnóstico de trastorno neurológico funcional. La proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional en el año 2020 fue de 2.3%, lo que significa un aumento del 1.3% en comparación con los años previos.

Comparamos la proporción de pacientes de 2017-2019 y solamente del 2019 con la proporción de pacientes en el año 2020. La prueba de chi cuadrada demostró una

diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes de 2017-2020 y 2019 contra el 2020, ambos con una $p < 0.001$

Se realizó una regresión logística para calcular las probabilidades de que un paciente que acudiera al departamento de urgencias durante las medidas de restricción social impuestas debido a la pandemia por COVID-19 presentara trastorno neurológico funcional como su diagnóstico en comparación con los años previos. El OR fue de 2.67 (IC: 1.93-3.69) lo cual fue significativo para un riesgo aumentado de presentar trastorno neurológico funcional durante la pandemia por COVID-19.

Cuando se analizaron solo los pacientes que acudieron por primera vez al servicio de urgencias por presentar un trastorno neurológico funcional se encontraron 96 pacientes en el periodo de 2017 a 2019 y 61 pacientes durante el 2020. Esto conlleva un OR de 2.67 (IC1.93-3.69, $P = 0.0001$)

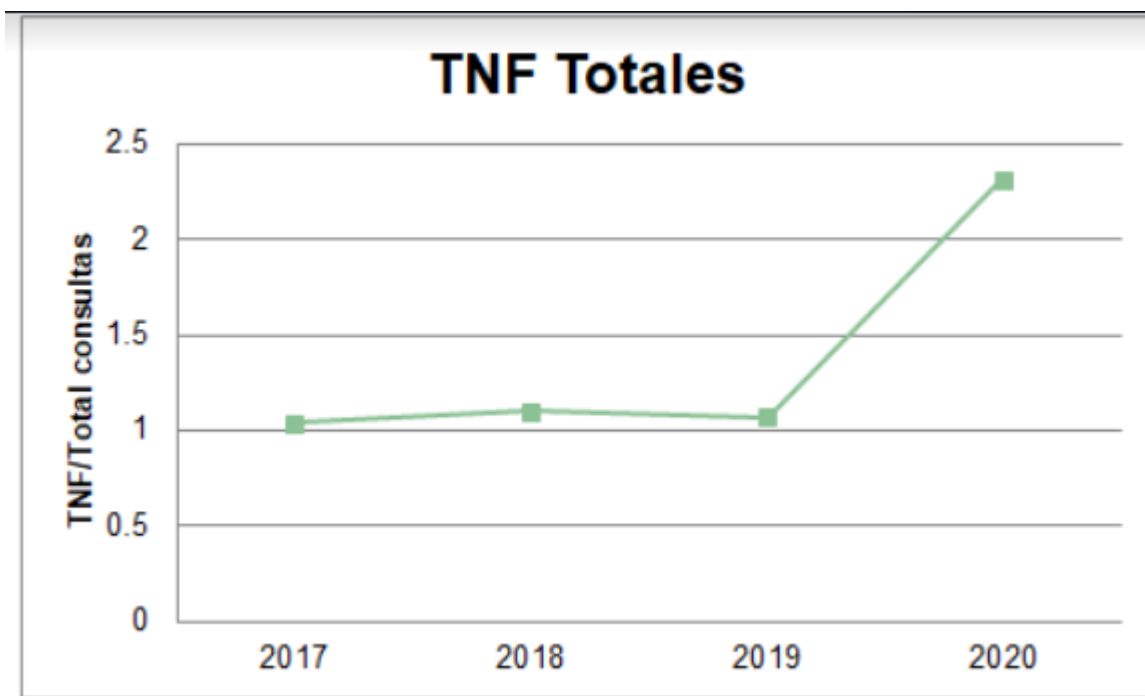


Figura 3. Proporción de pacientes con TNF con respecto al total de consultas

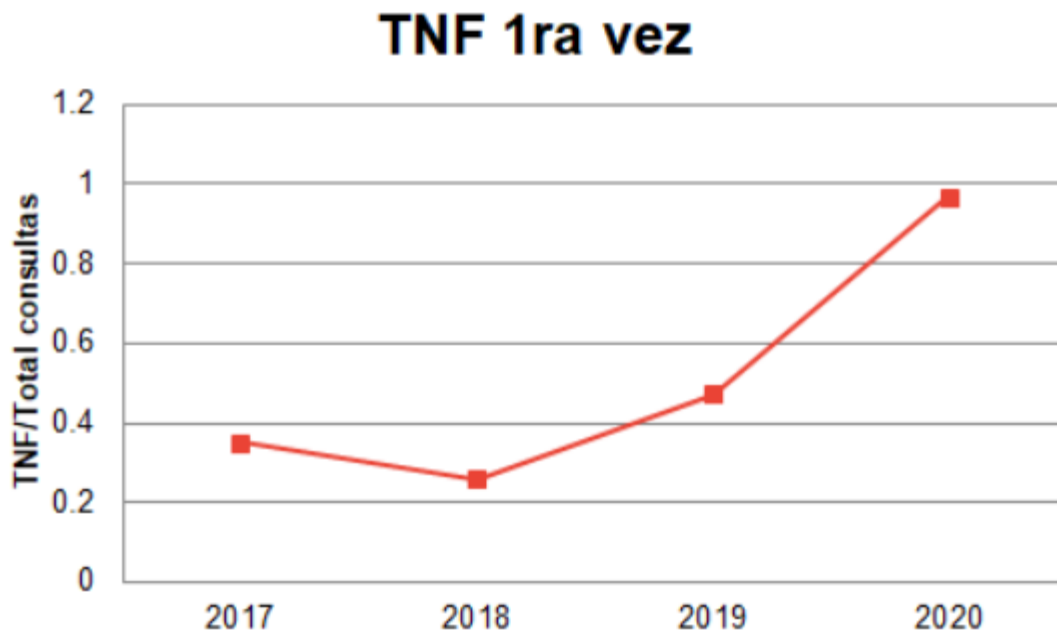


Figura 4. Proporción de TNF de primera vez con respecto al total de consultas

Durante la atención de los pacientes con trastorno neurológico funcional en el servicio de urgencias se realizaron diversos estudios. Al 38.9% (105) de los pacientes se les realizó una tomografía de cráneo, seguido de un 26.3% (77) de los pacientes a los que se les realizaron estudios de sangre durante su estancia. Solo al 6.3% (17) de los pacientes se les realizó una punción lumbar.

En cuanto al tratamiento de los pacientes, la prevalencia mas alta fue para los antidepresivos con 24.8% seguido de los medicamentos antiepilépticos 12.2%. Los tratamientos no farmacológicos como la psicoterapia solo se indicaron en el 2.6% de los pacientes valorados en urgencias. Un 37.4% de los pacientes valorados no recibió

tratamiento alguno. Estos resultados se observan en la figura 5.

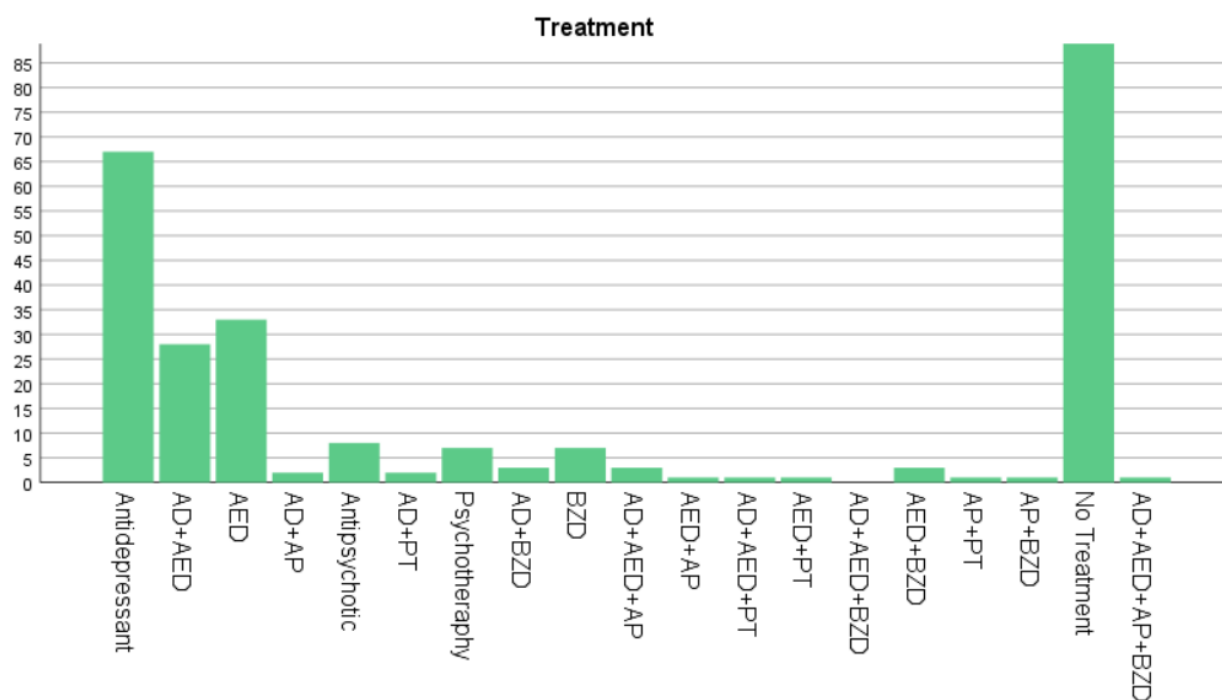


Figura 5. Combinación de medicamentos en pacientes con TNF.

Para el seguimiento de los pacientes, el 44.1% de los pacientes recibió seguimiento en nuestro instituto. 89 pacientes (33%) fueron enviados a una institución psiquiátrica de segundo nivel. El resto se desglosan en la figura 6

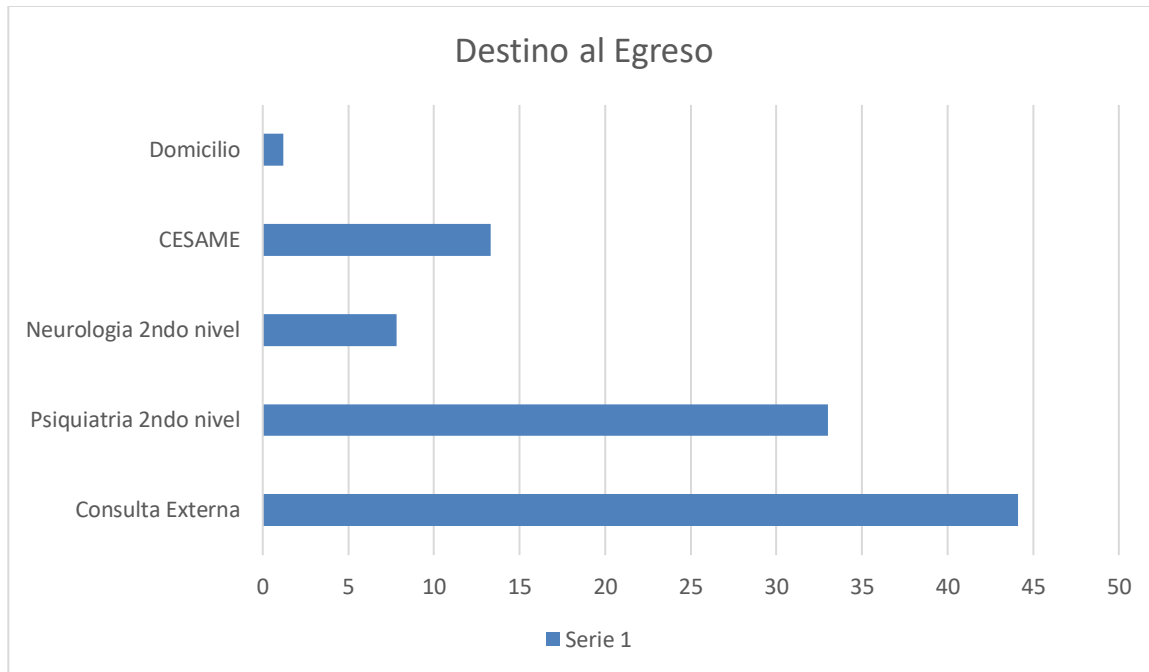


Figura 6. Destino de los pacientes con TNF valorados en urgencias

Para evitar variables confusoras y variabilidad de año a año, se compararon las proporciones de los pacientes con trastorno neurológico funcional de los tres años previos a la pandemia con el año 2020 usando una regresión logística múltiple. El OR en los pacientes expuestos a la pandemia contra los no expuestos fue de 2.19 (CI: 1.69-2.85 $p < 0.001$) para tener un trastorno neurológico funcional lo cual muestra un incremento significativo en el riesgo de tener un trastorno funcional durante este periodo.

DISCUSIÓN

Parte I: Hallazgos demográficos

Existen pocos registros a nivel mundial sobre las características demográficas de los pacientes con trastorno neurológico funcional en países en vías de desarrollo. Hasta donde es del conocimiento del autor, no existen datos sobre las características en Latino América de los pacientes con trastorno neurológico funcional. Los resultados de este estudio son compatibles con otros estudios como los realizados en Sudan y Australia. (Ahmad & Ahmad, 2016) (Osman et al., 2020)

Pudimos corroborar que el trastorno neurológico funcional es una enfermedad prevalente en distintos rangos de edad pero que mayormente se presenta en pacientes de edad joven. La edad media de 32 años nos debe hacer

Así mismo, encontramos una mayor proporción de pacientes de género femenino en nuestra población de pacientes con trastorno neurológico funcional. Esto también es compatible con las series a nivel internacional sobre pacientes con trastorno neurológico funcional.

La escolaridad de nuestra población muestra una distribución equitativa, pero con una ligera predominancia por pacientes con licenciatura completada. Esto llama la atención dado que por la naturaleza de nuestro instituto estamos más familiarizados con la atención de pacientes con menores grados de escolaridad. Esto es un dato interesante que debería estudiarse a futuro para poder relacionar la capacidad de introspección y de mecanismos de defensa de los pacientes dependiendo de su nivel de escolaridad.

La presencia de un factor estresor en nuestros pacientes fue de un 47%. Esto es

similar comparado con lo reportado en otras series. (TN et al., 2003) Este dato pudiera estar subestimado debido a los cambios en los criterios diagnósticos para el trastorno neurológico funcional propuestos en el DSM-V. (J et al., 2020) Su exclusión como un criterio definitivo puede influir en la entrevista que tanto neurólogos y psiquiatras realizan en nuestra institución, prefiriendo obviar la búsqueda de un factor estresor. El autor considera que, aunque más de la mitad de los pacientes evaluados con trastorno neurológico funcional no presentarán un evento estresor identificable, es importante indagar sobre los mismo para tener un contexto más amplio sobre la enfermedad del paciente y brindarle el seguimiento y tratamiento adecuado.

De los pacientes con trastorno neurológico funcional, el tipo más común dentro de nuestra población son los pacientes con crisis no epilépticas, que junto con el trastorno neurológico funcional de tipo motor incluyen al 90% de nuestra población. Llama la atención la baja incidencia de trastorno del movimiento funcionales dada la alta prevalencia de temblor funcional en otras series (Park, 2018)

En nuestra población se encontró que los pacientes con trastorno neurológico funcional tienen una comorbilidad neurológica o psiquiátrica en un 40%. Consideramos que dentro del contexto de nuestro instituto este es un dato importante para tomar en cuanto ya que expone a nuestra población general a desarrollar trastorno neurológico funcional en algún momento de la evolución de su padecimiento psiquiátrico o neurológico de base, por lo que nos obliga a reconocer los datos clínicos del trastorno neurológico funcional a detalle. Es importante recordar que los pacientes con trastorno neurológico funcional pueden tener perfiles psicológicos particulares. (Pun et al., 2020)

Con respecto al manejo de los pacientes en el servicio de urgencias llama la atención

que a más de un tercio se les realizó un estudio de imagen y a un cuarto se le realizaron estudios de laboratorio. Es importante recalcar estos números debido a que los criterios diagnósticos de trastorno neurológico funcional no requieren estudios de gabinete. Se debe recalcar la importancia de los datos clínicos positivos para el diagnóstico de trastorno neurológico funcional dentro de la población médica de nuestro Instituto para no solicitar estudios innecesarios, esto con el fin de mejorar la atención de los pacientes y reducir costos en el servicio de urgencias. (Stephen et al., 2021)

El tratamiento de trastorno neurológico funcional es un tema aun en debate y que ha presentado cambios importantes en los últimos años. Dentro de nuestra serie los medicamentos más prescritos fueron los antidepresivos y los fármacos antiepilépticos. Esto tiene sentido si tomamos en cuenta la alta comorbilidad psiquiátrica del trastorno neurológico funcional y además la relación estrecha entre los pacientes con epilepsia y la presencia de crisis no epilépticas.(Pillai & Haut, 2012) Esta clase de medicamentos no han mostrado eficacia para el manejo del trastorno neurológico funcional por lo que en pacientes sin alguna comorbilidad debería ser replanteado su uso. Dentro de las medidas no farmacológicas la psicoterapia ha jugado un papel importante. En específico la terapia cognitivo conductual ha demostrado mejoría en la calidad de vida de los pacientes con trastorno neurológico funcional.(WC et al., 2014) (Goldstein et al., 2020) Es por esto, que ver que el uso de psicoterapia es la medida de tratamiento menos usada debe fomentar la unión de los servicios de neurología y psiquiatría con la psicología. Esto es un área de oportunidad para mejorar los enlaces del Instituto con entidades externas para dar más y mejores oportunidades a sus pacientes.

Al hablar de los pacientes con trastorno neurológico funcional del instituto, es

importante hacer notar que no todos los pacientes que se valoran en el servicio de urgencias continúan su seguimiento en el Instituto Nacional de Neurología. Solo un 44% de los pacientes continua su seguimiento en los servicios de neurología y psiquiatría de nuestro hospital. Esto quiere decir que más de la mitad de los pacientes terminan siendo valorados en instituciones que probablemente no cuenten con los recursos y/o conocimientos necesarios para el correcto seguimiento de estos pacientes. Hemos visto que aun en el Instituto se piden estudios innecesarios y que a la minoría de nuestros pacientes se les brinda apoyo con psicoterapia por lo que debemos pensar que los pacientes que no terminan siendo valorados en nuestro Instituto llegan a instituciones con un nivel de atención igual o menor al nuestro. Comprendemos que el volumen de pacientes del hospital es alto y que sería imposible atender al 100% de los pacientes recibidos en urgencias, pero dada la complejidad del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, aunado a la necesidad de un seguimiento estrecho por neurología y psiquiatría (dos de las especialidades pilares de nuestro instituto) se debería hacer un esfuerzo por mejorar las áreas de atención a los pacientes con trastorno neurológico funcional.

No se encontraron diferencias a grandes rasgos entre lo propuesto por otras series por lo que podemos concluir que los hallazgos futuros sobre diagnóstico y tratamiento serán aplicables a nuestra población de pacientes con trastorno neurológico funcional. Esta serie es la primera en su clase en México y América Latina y podrá servir como base para futuros estudios en el tema.

Parte II: Trastorno neurológico funcional y la pandemia

Se observo un aumento de los pacientes con trastorno neurológico funcional en el año

2020 en comparación a los tres años previos. Este aumento puede deberse a diversos factores que analizaremos a continuación.

La pandemia por COVID-19 ha requerido de un gran esfuerzo por parte de las autoridades sanitarias para tratar de contener la transmisión de casos y para dar atención oportuna a las personas que desafortunadamente han resultado contagiadas. Dentro de las maniobras establecidas por el sector salud se encuentra la reconversión de hospitales para la atención exclusiva de pacientes con COVID-19. (S et al., 2020) Aunque el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía no sufrió una reconversión para atender pacientes con COVID-19, si se vio afectado al recibir una población de pacientes que no eran vistos normalmente en nuestro hospital. Pacientes provenientes del Instituto Nacional de Nutrición, Hospital General de México, Hospital Manuel Gea González entre otros, tuvieron que ser atendido en nuestro Instituto ante la reconversión de sus unidades principales para la atención de pacientes con COVID-19. Se supondría un aumento total de visitas al servicio de urgencias de nuestro instituto debido a esta reconversión, pero en realidad hubo un descenso en el número total de visitas. Esto puede deberse al miedo de la población general a visitar hospitales públicos debido a los altos índices de contagio y mortalidad observados en México. (*Exceso de Mortalidad En México – Coronavirus*, n.d.) Esto brinda más importancia al aumento en la proporción de pacientes con trastorno neurológico funcional, dado que aumento aun y cuando el número total de pacientes vistos disminuyo.

Otra explicación para el fenómeno observado pudiera estar directamente relacionada a la infección por COVID-19. Desgraciadamente no se contaba con estudios serológicos para comprobar la exposición de nuestra población con el virus Sars-Cov2, por lo que

por el momento no podemos explorar a fondo esta teoría. Dentro de las manifestaciones neurológicas directas del COVID-19 no se reconoce al trastorno neurológico funcional

La última explicación para analizar es el efecto de las restricciones sociales sobre población susceptible para el desarrollo de trastorno neurológico funcional. Es complicado hacer una asociación directa entre las restricciones sociales y la aparición de trastorno neurológico funcional debido a la heterogeneidad del contexto sociocultural de la población de pacientes de nuestro Instituto. Aun así se ha establecido una relación directa entre eventos estresores públicos masivos, como actos de terrorismo, y la aparición de un aumento en la incidencia de trastorno neurológico funcional en la población. (Guerriero et al., 2014) (Hassett & Sigal, 2002)

Durante esta pandemia se han visto aumentos en los niveles de depresión, ansiedad y estrés en la población de pacientes infectados por COVID-19 y en la población general. (Passavanti et al., 2021) (Nisticò et al., 2020) Como se mencionó antes, los pacientes con trastorno neurológico funcional tienen una alta comorbilidad psiquiátrica por lo que no es de extrañar que al aumentar estas condiciones se espere un aumento en el número de pacientes con trastorno neurológico funcional.

Las pandemias son fenómenos biológicos y sociales que no ocurren con tanta frecuencia como para tener datos constantes de su relación con distintas enfermedades. Poco a poco se conoce más sobre el efecto de la pandemia en las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de la población en general. Este estudio sirve para hacer visible a una población clásicamente olvidada por no pertenecer a una rama de las neurociencias en específico.

El principal hallazgo del presente estudio es el aumento de la proporción de los pacientes con trastorno neurológico funcional en relación con la implementación de medidas de restricción social debido a la pandemia por SARS-COV2. Esto es comparable al único otro estudio que ha estudiado esto, aunque solo en trastorno del movimiento funcionales (Hull et al., 2021)

En nuestro estudio se obtuvo un OR de 2.36 para la aparición de un trastorno neurológico funcional en el servicio de urgencias durante los meses de medidas de restricción social por la pandemia por COVID-19 en comparación con los tres años previos. Esto implica un riesgo aumentado en la población general para presentar trastorno neurológico funcional.

CONCLUSIONES

La incidencia de trastorno neurológico funcional aumento durante el periodo que comprende a las restricciones sociales impuestas durante la pandemia por COVID-19 en relación con los tres años previos.

La pandemia por SARS-COV2 presenta actualmente un reto que afecta a todos los niveles de atención en el sector salud, incluidas diversas enfermedades neurológicas. Se debe incluir entre las manifestaciones que se han visto afectadas por la pandemia por SARS-COV2 al trastorno neurológico funcional.

En nuestro Instituto observamos un aumento en el número de pacientes con trastorno neurológico funcional a pesar de que hubo un descenso en el número total de visitas que se registraron en urgencias.

Esta es la primera serie que describe las características de los pacientes con trastorno neurológico funcional México y América Latina. No encontramos diferencias demográficas en nuestra población en comparación con las series reportadas a nivel mundial. Analizar estos datos permitirá implementar nuevas estrategias de detección y atención para los pacientes con trastorno neurológico funcional.

RECOMENDACIONES

Es necesario tener en cuenta la presencia de trastorno neurológico funcional como diagnóstico de importancia en situaciones que produzcan estrés y/o ansiedad en la población general, tales como la pandemia actual.

Bibliografía

1. Adams, C., Anderson, J., Madva, E. N., LaFrance, W. C., & Perez, D. L. (2018). You've made the diagnosis of functional neurological disorder: Now what? *Practical Neurology*, 18(4), 323–330. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001835>
2. Ahmad, O., & Ahmad, K. E. (2016). Functional neurological disorders in outpatient practice: An Australian cohort. *Journal of Clinical Neuroscience*, 28, 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.11.020>
3. Authors, V. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing.
4. Aybek, S., Nicholson, T. R., O'daly, O., Zelaya, F., Kanaan, R. A., & David, A. S. (2015). *Emotion-Motion Interactions in Conversion Disorder: An fMRI Study*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123273>
5. D, N. (2007). Physical therapy management for conversion disorder: case series. *Journal of Neurologic Physical Therapy: JNPT*, 31(1), 30–39. <https://doi.org/10.1097/01.NPT.0000260571.77487.14>
6. Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., Kneen, R., Defres, S., Sejvar, J., & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, 19(9), 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
7. *Exceso de Mortalidad en México – Coronavirus*. (n.d.). Retrieved October 13, 2021, from <https://coronavirus.gob.mx/exceso-de-mortalidad-en-mexico/>
8. Goldstein, L. H., Robinson, E. J., Mellers, J. D. C., Stone, J., Carson, A., Reuber, M.,

- Medford, N., McCrone, P., Murray, J., Richardson, M. P., Pilecka, I., Eastwood, C., Moore, M., Mosweu, I., Perdue, I., Landau, S., Chalder, T., Abe, A.-M., Adab, N., ... Yogarajah, M. (2020). Cognitive behavioural therapy for adults with dissociative seizures (CODES): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*, 7(6), 491–505. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30128-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30128-0)
9. Guerriero, R. M., Pier, D. B., De Gusmão, C. M., Bernson-Leung, M. E., Maski, K. P., Urion, D. K., & Waugh, J. L. (2014). Increased pediatric functional neurological symptom disorders after the boston marathon bombings: A case series. *Pediatric Neurology*, 51(5), 619–623. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.011>
 10. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., Bikdeli, B., Ahluwalia, N., Ausiello, J. C., Wan, E. Y., Freedberg, D. E., Kirtane, A. J., Parikh, S. A., Maurer, M. S., Nordvig, A. S., Accili, D., Bathon, J. M., Mohan, S., Bauer, K. A., ... Landry, D. W. (2020). Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(7), 1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
 11. Gutkin, M., McLean, L., Brown, R., & Kanaan, R. A. (2021). Systematic review of psychotherapy for adults with functional neurological disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(1), 36–44. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2019-321926>
 12. Hassett, A. L., & Sigal, L. H. (2002). Unforeseen Consequences of Terrorism. *Archives of Internal Medicine*, 162(16), 1809. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1809>
 13. Hull, M., Parnes, M., & Jankovic, J. (2021). Increased Incidence of Functional (Psychogenic) Movement Disorders in Children and Adults Amidst the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study. *Neurology: Clinical Practice*,

- 10.1212/CPJ.0000000000001082. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000001082>
14. J, M., PR, A., S, P.-E., AG, L., P, S., BH, P., S, A., & DL, P. (2020). Briquet syndrome revisited: implications for functional neurological disorder. *Brain Communications*, 2(2). <https://doi.org/10.1093/BRAINCOMMS/FCAA156>
15. Kaur, J., Garnawat, D., Ghimiray, D., & Sachdev, M. (2012). Conversion Disorder and Physical Therapy. *Undefined*.
16. Le, K., & Nguyen, M. (2021). The psychological burden of the COVID-19 pandemic severity. *Economics and Human Biology*, 41, 100979. <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2021.100979>
17. Ludwig, L., Pasman, J. A., Nicholson, T., Aybek, S., David, A. S., Tuck, S., Kanaan, R. A., Roelofs, K., Carson, A., & Stone, J. (2018). Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *The Lancet Psychiatry*, 5(4), 307–320. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30051-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30051-8)
18. Maurer, C. W., LaFaver, K., Ameli, R., Epstein, S. A., Hallett, M., & Horovitz, S. G. (2016). Impaired self-agency in functional movement disorders: A resting-state fMRI study. *Neurology*, 87(6), 564. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002940>
19. Nightingales, R., McCartney, L., Auvrez, C., Tao, G., Barnard, S., Malpas, C. B., Perucca, P., McIntosh, A., Chen, Z., Sivathamboo, S., Ignatiadis, S., Jones, S., Adams, S., Cook, M. J., Kwan, P., Velakoulis, D., D'Souza, W., Berkovic, S. F., & O'Brien, T. J. (2020). Mortality in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 95(6), e643–e652. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009855>
20. Nisticò, V., Goeta, D., Gambini, O., & Demartini, B. (2020). The psychological impact of COVID-19 among a sample of Italian patients with functional neurological

- disorders: A preliminary study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 78(July), 79–81.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.07.019>
21. O'Neal, M. A., & Baslet, G. (2018). Treatment for patients with a functional neurological disorder (conversion disorder): An integrated approach. *American Journal of Psychiatry*, 175(4), 307–314.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040450>
 22. Osman, A. H., Alsharief, S. M., & Siddig, H. E. (2020). Functional neurological disorder: Characteristics and outcome in a limited-resources country (Sudan). *Epilepsy and Behavior*, 111, 107151. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107151>
 23. Ospina, J. P., Jalilianhasanpour, R., & Perez, D. L. (2019). The Role of the Anterior and Middle Cingulate Cortices in the Neurobiology of Functional Neurological Disorder HHS Public Access. *Handb Clin Neurol*, 166, 267–279.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00014-5>
 24. Park, J. E. (2018). Clinical Characteristics of Functional Movement Disorders: A Clinic-based Study. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 8.
<https://doi.org/10.7916/D81N9HK4>
 25. Passavanti, M., Argentieri, A., Barbieri, D. M., Lou, B., Wijayaratna, K., Foroutan Mirhosseini, A. S., Wang, F., Naseri, S., Qamhia, I., Tangerås, M., Pellicciari, M., & Ho, C. H. (2021). The psychological impact of COVID-19 and restrictive measures in the world. *Journal of Affective Disorders*, 283(January), 36–51.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.020>
 26. Pillai, J. A., & Haut, S. R. (2012). Patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: An inpatient video-EEG monitoring study. *Seizure*, 21(1), 24–27.
<https://doi.org/10.1016/J.SEIZURE.2011.09.002>

27. Pun, P., Frater, J., Broughton, M., Dob, R., & Lehn, A. (2020). Psychological Profiles and Clinical Clusters of Patients Diagnosed With Functional Neurological Disorder. *Frontiers in Neurology*, 11, 580267. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.580267>
28. S, D.-B., A, H.-H., GY, G.-N., MG, M.-S., M, L.-C., A, G.-A., JM, C.-C., A, L.-R., P, L.-O., CM, C.-P., GA, P.-T., SI, M.-P., J, T.-B., ED, Z.-Á., JL, S.-H., G, C., & JL, G.-A. (2020). Reconversion of neurosurgical practice in times of the SARS-CoV-2 pandemic: a narrative review of the literature and guideline implementation in a Mexican neurosurgical referral center. *Neurosurgical Focus*, 49(6), 1–10. <https://doi.org/10.3171/2020.9.FOCUS20553>
29. Stephen, C. D., Fung, V., Lungu, C. I., & Espay, A. J. (2021). Assessment of Emergency Department and Inpatient Use and Costs in Adult and Pediatric Functional Neurological Disorders. *JAMA Neurology*, 78(1), 88–101. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3753>
30. Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Warlow, C., Hibberd, C., Coleman, R., Cull, R., Murray, G., Pelosi, A., Cavanagh, J., Matthews, K., Goldbeck, R., Smyth, R., Walker, J., & Sharpe, M. (2010). Who is referred to neurology clinics?—The diagnoses made in 3781 new patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(9), 747–751. <https://doi.org/10.1016/J.CLINEURO.2010.05.011>
31. Tamarit, A., de la Barrera, U., Mónaco, E., Schoeps, K., & Montoya-Castilla, I. (2020). Psychological impact of COVID-19 pandemic in Spanish adolescents: Risk and protective factors of emotional symptoms. *Revista de Psicología Clínica Con Niños y Adolescentes*, 7(3), 73–80. <https://doi.org/10.21134/rpcna.2020.mon.2037>
32. TN, D., EB, F., & RL, G. (2003). Posttraumatic stress disorder, dissociation, and sexual abuse history in epileptic and nonepileptic seizure patients. *Epilepsy &*

Behavior : E&B, 4(6), 644–650. <https://doi.org/10.1016/J.YEBEH.2003.08.006>

33. WC, L., GL, B., JJ, B., AS, B., A, F. W., GI, K., JT, M., I, M., & JP, S. (2014). Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71(9), 997–1005. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2014.817>
34. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>

