

Revisión sobre manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19

Review of neurological manifestations in patients with COVID-19

Felipe de Jesús López-Catá ^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7300-4692>

Miguel Alfredo Matos-Santisteban ² <https://orcid.org/0000-0002-8373-2594>

Odalys Lucila Castillo Miranda ³ <https://orcid.org/0000-0002-8146-8865>

¹ Estudiante de 3^{er} año de Medicina. Alumno Ayudante de Neurocirugía. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

² Estudiante de 4^{to} año de Estomatología. Alumno Ayudante de Cirugía Máxilo-Facial. Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Facultad de Ciencias Médicas Celia Sánchez Manduley. Granma, Cuba.

³ Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: felipelopez.cata@gmail.com

RESUMEN

Fundamento: la COVID-19 es una enfermedad emergente con incidencia global, que exhibe numerosas complicaciones respiratorias, no obstante, se reportan manifestaciones neurológicas en los pacientes infectados.

Objetivo: argumentar la relación existente entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones neurológicas.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica durante junio del 2020 para lo cual se consultaron 34 artículos recuperados de bases de datos como The Lancet, Journal of Medical Virology, Neurology, entre otras. Se utilizaron estrategias de búsqueda con la combinación de términos y operadores booleanos, así como métodos teóricos de análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógicos.

Resultado: aunque en el cuadro clínico de la COVID-19 predomina la sintomatología respiratoria, también es posible encontrar numerosas afecciones en el sistema nervioso de los pacientes infectados, lo cual es posible gracias al neurotropismo, la neurovirulencia y la neuroinvasión que exhibe

el virus. La incidencia y características de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 no están bien establecidas en el momento actual. Los pacientes neurológicos también son susceptibles a presentar otras enfermedades como la COVID-19, lo cual puede malinterpretarse en el seno de la situación epidemiológica actual.

Conclusiones: en los pacientes con COVID-9 se han observado manifestaciones neurológicas como cefaleas, anosmia, enfermedades cerebrovasculares, encefalitis, encefalopatía y síndrome de Guillain-Barré. Los principales aspectos que intervienen en el neurotropismo, neurovirulencia y neuroinvasión del *SARS-CoV-2* están relacionados con factores virales y las características del huésped. Las causas de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 no están bien establecidas, por lo que son necesarios mayor cantidad de estudios epidemiológicos.

DeCS: INFECCIONES POR CORONAVIRUS; MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS; ENFERMEDADES RESPIRATORIAS; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO; CORONAVIRUS.

ABSTRACT

Background: COVID-19 is an emerging disease with global incidence, which exhibits numerous respiratory complications; however, neurological manifestations are reported in infected patients.

Objective: to argue the relationship between SARS-CoV-2 infection and neurological manifestations.

Methods: a bibliographic review was carried out during June 2020, for which 34 articles retrieved from databases such as The Lancet, Journal of Medical Virology, Neurology, among others, were consulted. Search strategies such as the combination of terms and Boolean operators were used, as well as theoretical methods of analysis-synthesis, induction-deduction and historical-logical.

Results: although respiratory symptoms predominate in the clinical picture of COVID-19, it is also possible to find numerous conditions in the nervous system of infected patients, which is possible thanks to the neurotropism, neurovirulence and neuroinvasion exhibited by the virus. The incidence and characteristics of the neurological manifestations of COVID-19 are not well established at present. Neurological patients are also susceptible to other diseases such as COVID-19, which can be misinterpreted in the current epidemiological situation.

Conclusions: neurological manifestations such as headaches, anosmia, cerebrovascular diseases, encephalitis, encephalopathy and Guillain-Barré syndrome have been observed in patients with COVID-9. The main aspects involved in the neurotropism, neurovirulence and neuroinvasion of SARS-CoV-2 are related to viral factors and host characteristics. The causes of the neurological manifestations of COVID-19 are not well established, therefore, a greater number of epidemiological studies are necessary.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones víricas del sistema respiratorio constituyen un grave problema de salud pública. Los virus respiratorios como la gripe, el ortopneumovirus, el metaneumovirus humano y el coronavirus se han asociado con diferentes manifestaciones neurológicas.¹

En diciembre del 2019 en Wuhan, China, se inició un brote epidémico y fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente causal el virus de Wuhan o nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica el 11 de febrero de 2020 fue síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (*SARS-CoV-2*). Luego fue nombrada Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019).²

Lo que al inicio fue un brote epidémico local, se ha convertido en una pandemia global. El número de casos aumentó de forma progresiva en la región asiática y luego se expandió a Europa y América, hasta que fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como urgencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020 y luego se declaró pandemia el 11 de marzo de 2020.²

Hasta el día 23 de junio de 2020 se reportan 185 países con casos de COVID-19 y los diagnosticados positivos ascienden a 9 110 186 y 473 061 fallecidos a nivel mundial, para una letalidad de 5,2 %. El continente americano reporta 4 512 775 casos confirmados, el 49,79

% del total de casos reportados en el mundo, con 226 445 fallecidos para una letalidad de 5,02 %.^{3,4}

Al cierre del día 23 de junio de 2020, en Cuba se encontraban ingresados en hospitales para su vigilancia clínica epidemiológica 214 pacientes, mientras que otros 250 se mantienen en observación en sus hogares desde la Atención Primaria de Salud. Para la COVID-19 se han estudiado 2 006 muestras, donde resultó una positiva para un acumulado de 157 387 muestras realizadas y 2 319 casos positivos (1,5 %). De los 2 319 pacientes diagnosticados positivos para la COVID-19 hasta la fecha se mantienen ingresados 102 y 101 de ellos mantienen evolución clínica estable (99 %). Se acumulan 85 fallecidos, dos evacuados y 2 130 pacientes recuperados (91,3 %).^{3,4}

El cuadro clínico de la COVID-19 es en lo fundamental respiratorio, aunque se han descrito complicaciones neurológicas, observadas también en estudios experimentales en animales. Entre los coronavirus humanos, al menos el OC43, 229E y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus (*SARS-CoV*) tienen capacidad neuroinvasiva, ya que se ha encontrado ARN viral en el cerebro de humanos y otras especies. El virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina que es capaz de invadir el cerebro

porcino, comparte el 91 % de homología genómica con el coronavirus humano OC43.⁵ Arbour N et al.⁶ demostraron hace 20 años que los coronavirus humanos 229E y OC43 eran capaces de inducir una infección tanto aguda como persistente en linajes de células neuronales, oligodendrocitos y neuroglia humanos. El coronavirus OC43 ha demostrado ser neuroinvasivo y causar parálisis flácida y desmielinización en modelos animales. En ratones susceptibles, el OC43 se disemina desde el bulbo olfatorio hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal. En el modelo murino, el OC43 tiene un tropismo selectivo por las neuronas y es capaz de usar el sistema de transporte axonal como medio de propagación neurona-neurona. Por otra parte, la infección por *SARS-CoV* penetra en el Sistema Nervioso Central (SNC) de ratones por el bulbo olfatorio y se extiende a otras regiones del cerebro.⁷

La incidencia de las complicaciones neurológicas por *SARS-CoV-2* se desconoce. Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que cursan con formas leves. Estudios de necropsia han demostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes fallecidos con la COVID-19.⁷

En Cuba no se han realizado estudios propios sobre la incidencia de las afecciones neurológicas en pacientes con COVID-19 que confirmen o descarten la posible relación existente.²

Aunque la información es limitada aún, los estudios experimentales y la similitud genómica del *SARS-Cov-2* con otros coronavirus que infectan a humanos hace plausible suponer que estos virus comparten características relacionadas con sus mecanismos patogénicos, neurotropismo, neurovirulencia y neuroinvasión.⁸

El estudio se justifica en la existencia de poca información sistematizada sobre la afectación del *SARS-CoV-2* al sistema nervioso y de sus posibles complicaciones o secuelas neurológicas,⁹ por lo que se hace imprescindible en el contexto epidémico actual la realización de mayor cantidad de estudios relacionados con el tema, que permitan actualizar las guías de manejo y tratamiento de la COVID-19. Por tal motivo se realizó la revisión con el objetivo de argumentar la relación existente entre la infección por *SARS-CoV-2* y las manifestaciones neurológicas.

Las preguntas científicas que motivaron la realización de la revisión bibliográfica fueron: ¿cuáles son las principales manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por *SARS-CoV-2*?, ¿qué evidencias científicas publicadas relacionan las complicaciones neurológicas con la COVID-19 en los pacientes infectados?

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa con búsqueda de información durante el mes de junio de 2020 mediante el empleo de recursos disponibles de Infomed. Se consultaron 34 artículos bibliográficos recuperados de las bases de datos: The Lancet, Journal of Medical Virology, Neurology, New England Journal of Medicine, entre otras, 82,3 % enmarcados en los últimos tres años. Los métodos teóricos utilizados para la realización del trabajo fueron el análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico.

Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español, y estrategias de búsqueda como la combinación de términos y operadores booleanos. Se consideró como criterio de selección aquella literatura publicada en correspondencia con el tema de la epidemiología y características biológicas del *SARS-CoV-2*, su neurotropismo, neurovirulencia y neuroinvasión, así como las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Los términos utilizados fueron: manifestaciones neurológicas, COVID-19, *SARS-CoV-2*, coronavirus, neurotropismo, así como su traducción al inglés: neurological manifestations, COVID-19, *SARS-CoV-2*, coronavirus, neurotropism.

DESARROLLO

Los coronavirus son virus encapsulados que pertenecen al orden de los Nidovirales, familia Coronaviridae constituida por cuatro géneros

(alfa, beta, delta y gammacoronavirus) y subfamilia Orthocoronavirinae, que además poseen uno de los genomas más grandes entre los virus de ARN de cadena única y sentido positivo. El término de su denominación se debe en particular al aspecto en forma de corona de su envoltura, rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espículas, visible para la microscopía electrónica.⁷

El *SARS-CoV-2* es un betacoronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN con 29 903 pares de bases. Su envoltura, de un diámetro que oscila entre 60 y 140 nm, le confiere una apariencia redondeada o elíptica. Su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas estructurales esenciales. El genoma del *SARS-CoV-2* comparte una homología del 82 % con el *SARS-CoV*. Este codifica proteínas necesarias para el ensamblaje y la capacidad infecciosa del *SARS-CoV-2*: glucoproteína S de superficie (que se une al receptor), proteína E de envoltura, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside, así como otras proteínas accesorias que interfieren en la respuesta inmune.⁷

Similar al *SARS-CoV*, el *SARS-CoV-2* utiliza el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), el cual se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, testículo e intestino. Sin embargo,

algunas células que no tienen expresión del receptor celular de la ECA2 como el hepatocito pueden estar infectadas por *SARS-CoV-2*. Según esta distribución, los pacientes con *SARS-CoV-2* también pueden tener afectación multisistémica.⁶

Los coronavirus son agentes causales de afecciones respiratorias, hepáticas, intestinales y, en ocasiones, neurológicas. Tienen una amplia distribución en la naturaleza y pueden infectar al ser humano y otras especies de mamíferos y aves. Además del *SARS-CoV-2*, otros seis coronavirus infectan al ser humano: alfacoronavirus 229E y NL63, y betacoronavirus HKU1, OC43 y coronavirus asociado al Síndrome Respiratorio del Medio Oriente por Coronavirus (MERS-CoV).⁷

La mayoría de los coronavirus humanos causan enfermedades respiratorias leves, pero el *SARS-CoV*, el MERS-CoV y más reciente la COVID-19 cursa con síntomas clínicos similares y con una elevada letalidad.⁷

El *SARS-CoV-2* se transmite por vía respiratoria mediante pequeñas gotitas que se dispersan uno o dos metros al hablar o toser. En hospitales u otros recintos cerrados pueden originarse aerosoles, de mayor tamaño y capacidad de contagio, donde el virus perdura varias horas. La transmisión por fómites es posible, ya que el virus permanece viable en superficies lisas durante un período indeterminado. Estudios experimentales han demostrado que el *SARS-CoV-2* persiste 24 horas en cartones y 72 horas en superficies de acero inoxidable y plástico. El *SARS-CoV-2* se ha de-

tectado en secreciones pulmonares, heces, orina, sangre, saliva y líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas infectadas.^{9,10}

El período medio de incubación es de cinco días, aunque varía de tres a siete días, con un máximo de 14 días. Durante la fase de replicación viral los sujetos pueden presentar síntomas leves, consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmune innata. La afección de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmune no consigue frenar la propagación y replicación del virus y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las células del pulmón.¹¹

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son tos seca, fiebre, disnea y estrés respiratorio agudo, sin embargo, la mayoría de los sujetos infectados son asintomáticos o presentan síntomas leves como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgia y anosmia. La mortalidad global por *SARS-CoV-2* se debe a una insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico.¹¹

El sistema inmune adquirido actúa en un segundo momento y la carga viral del *SARS-CoV-2* se reduce en la mayoría de los casos, aunque en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave denominada tormenta de citocinas, que recuerda al síndrome de linfocitosis hemofagocítica que desencadenan otras infecciones virales.¹²

El grupo más vulnerable lo constituyen los adultos mayores con comorbilidades y pacientes con enfermedades crónicas no

transmisibles, dígase hipertensión arterial (24 %), la diabetes mellitus (16 %), la cardiopatía isquémica (6 %), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,5 %) y las enfermedades cerebrovasculares (ECV) (2,3 %).¹²

Diversos coronavirus se han identificado y aislado en muchas enfermedades neurológicas tales como el Parkinson,¹³ la esclerosis lateral aminotrófica,¹⁴ la esclerosis múltiple,¹⁵ y la neuritis óptica.¹⁶ Los coronavirus 229E y OC43 se han aislado en el LCR del cerebro de pacientes con esclerosis múltiple, así mismo, se ha descrito una prevalencia mayor del coronavirus OC43 en el cerebro de pacientes con esclerosis múltiple que en un grupo control. A raíz de estos hallazgos se propuso que la infección persistente por coronavirus podría ser un factor etiopatogénico en ciertas enfermedades neurológicas.¹⁴

La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del *SARS-CoV-2* se basa en la plausibilidad biológica de la afectación del SNC por otros virus respiratorios, evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies, modelos animales de infección del SNC por coronavirus humanos y pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.⁷

La infección por *SARS-CoV-2* ha sido reportada en el cerebro de animales de experimentación y de pacientes infectados. Su entrada al sistema nervioso ocurre a través de los nervios olfatorios y posterior diseminación en áreas específicas del SNC.⁶ El uso de la vía

transináptica a través de la ruta que conecta el centro cardiorrespiratorio con mecano y quimiorreceptores en el pulmón y el tracto respiratorio bajo ha sido demostrada en muchos coronavirus, lo cual puede contribuir al fallo ventilatorio en pacientes con COVID-19.⁶ Por otra parte los coronavirus son neurotrópos, el *SARS-CoV-2* no parece ser la excepción y puede infectar tanto neuronas como neuroglías. Las células neurales expresan ACE2, y la infección directa del SNC junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce el *SARS-CoV-2*, comprometen la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías, lo cual puede inducir trastornos ventilatorios.⁷

Diferentes mecanismos fisiopatogénicos se han propuesto para explicar las manifestaciones neurológicas provocadas por el *SARS-CoV-2*.¹⁷

Han sido descritas diversas formas de propagación del virus apoyadas de forma experimental que incluyen la invasión directa del SNC por vía hematogena o linfática y la diseminación retrógrada desde las terminales de los nervios periféricos y que podrían suceder tanto en la fase de inicio como en la tardía de la COVID-19.¹⁷

Los coronavirus pueden causar disrupción del epitelio nasal y en ciertas circunstancias, no bien conocidas aún, penetrar la barrera epitelial y alcanzar la circulación sanguínea o linfática, propagándose a otros tejidos, incluido el SNC. La ruta retrógrada desde las terminales

nerviosas periféricas también es viable desde el punto de vista biológico, ya que algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar al SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides.¹⁷

Li YC et al.⁹ sugieren una posible vía retrógrada para el SARS-CoV-2 a través de los quimio y mecanorreceptores localizados en el pulmón y el tracto respiratorio hasta el núcleo del tracto solitario.

El potencial neurotrófico del SARS-CoV-2 se sigue estudiado mediante su identificación y aislamiento en muestras del endotelio de la microcirculación cerebral, del LCR y del tejido encefálico, que pueden esclarecer su papel en el daño cerebral y sobre el centro cardiorrespiratorio.⁶

La afectación primaria del tronco encefálico se ha sugerido como uno de los posibles mecanismos asociados a la insuficiencia respiratoria severa que presentan algunos pacientes con COVID-19. Esta teoría se basa en la analogía entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, en la observación clínica de que muchos pacientes que requieren intubación orotraqueal no pueden respirar de forma espontánea y en el predominio de la muerte neuronal en los centros cardiorrespiratorios del bulbo en comparación con otras localizaciones del cerebro.¹⁷

No obstante, autores como Turtle L,¹⁸ no apoyan esta hipótesis neurógena del fallo respiratorio al argumentar que los pacientes con COVID-19 que presentan neumonía, desarrollan hipoxia y fallo respiratorio tipo 1 con

niveles bajos de dióxido de carbono y aumento de la frecuencia respiratoria, en contraste con lo que se esperaría en el caso de sufrir un fallo desde el centro cardiorrespiratorio, el cual cursa con disminución de la frecuencia respiratoria, niveles bajos de dióxido de carbono. Los autores del artículo se afilian a los criterios de Carod-Artal FJ,⁷ sobre la multicausalidad que conduce al fallo respiratorio en pacientes con la COVID-19.

El receptor de la ECA2 facilita la invasión celular por el SARS-Cov-2 y su rápida replicación, por lo que la neurovirulencia del virus depende de su grado de expresión en el SNC. El SARS-CoV-2 podría interactuar con los receptores de la ECA2 del endotelio capilar en la microcirculación cerebral y de esta forma infectar las células endoteliales, causar daño y propagarse a las neuronas.⁷

La hipoxia con la que cursan los pacientes con COVID-19 induce un metabolismo anaerobio en las SNC, edema celular e intersticial, isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral. En esta situación pueden suceder ictus, síncope y crisis anóxicas, además de que el sistema inmune del paciente puede desencadenar un síndrome hiperinflamatorio y fallo multiorgánico.^{19,20}

De forma reciente se han publicado algunos artículos y presentaciones de casos clínicos donde se exponen las afectaciones neurológicas derivadas de la COVID-19, las cuales son más frecuentes en casos de infección grave y empeoran el pronóstico de los pacientes.^{2,7,21}

Dentro de las manifestaciones del SNC se

encuentran los mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, ECV aguda, ataxia y epilepsia. Las mayores diferencias entre los casos de infección severa y no severa se observaron en el deterioro del estado de conciencia y la ECV aguda. El daño muscular predominó en quienes presentaron infección severa. Los trastornos del gusto, el olfato, la visión y las neuralgias caracterizaron la afectación al Sistema Nervioso Periférico (SNP). En ningún otro de los grupos se observaron estas afectaciones.²²

Li Y et al.²³ realizaron un estudio retrospectivo sobre complicaciones cerebrovasculares en 221 pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan, de los cuales 11 (5 %) presentaron ictus isquémico, uno (0,5 %) trombosis cerebral de los senos venosos, y uno (0,5 %) una hemorragia cerebral. Se determinó que en el grupo estudiado los factores de riesgo para sufrir de un evento cerebrovascular fueron la edad avanzada (media de 71,6 años), padecer COVID-19 grave, la presencia de antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus o ECV previa, o una respuesta inflamatoria (aumento de la proteína C reactiva) y procoagulante marcada (aumento del dímero D).

Los autores de la investigación consideran que la relación entre el SARS-CoV-2 y las ECV todavía necesita ser investigada con mayor profundidad, ya que en un buen número de los casos la presencia de ambas puede ser coincidencia debido a que en el presente contexto epidemiológico y en poblaciones de edad

avanzada no es extraño que algunos pacientes con ECV sean positivos a COVID-19 incluso nosocomial.

Por otro lado Garcia-Moncó JC et al.²⁴ plantean que es necesario tener cautela al diagnosticar un ictus en pacientes con fiebre y alteración neurológica en el seno de la pandemia.

Un estudio realizado en 12 Comunidades Autónomas en España verificó que hasta el 12 de abril de 2020 se han recibido datos de 92 casos de pacientes diagnosticados con COVID-19, con al menos 131 eventos neurológicos correspondientes a 16 categorías de síndromes neurológicos. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron el síndrome confusional o encefalopatía leve-moderada (28,3 %), el infarto cerebral (22,8 %), la anosmia/hiposmia (19,6 %) y la cefalea (14,1 %). Se han notificado siete casos (7,6 %) de encefalopatía grave o coma, 11 casos de crisis epilépticas (12 %), dos casos de encefalitis (2,2 %) y siete casos de polirradiculoneuropatía (7,6 %).²⁴

Mao L et al.²² en su estudio, evaluó de manera retrospectiva a 214 pacientes con SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas con predominio de afectación del SNC (24,8 %), seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al SNP (8,9 %).

El 15 de abril de 2020 se publicó un artículo con datos de manifestaciones neurológicas en

una serie de 58 pacientes ingresados por síndrome respiratorio agudo debido a COVID-19. Se observaron signos y síntomas neurológicos en el 84 % de los pacientes, con la siguiente distribución: confusión (65 %), agitación (69 %), signos del tracto corticoespinal (67 %) y síndrome disejecutivo (36 %). En la resonancia magnética se observó un realce leptomeníngeo (ocho pacientes), alteraciones de la perfusión (11 pacientes) e ictus isquémico (tres pacientes).²⁵

Algunos síntomas como la cefalea son manifestaciones inespecíficas de la infección viral por *SARS-CoV-2*, no obstante, en algunos casos podría orientar a ciertas enfermedades más graves como meningitis o encefalitis.⁷

La cefalea es el síntoma neurológico más frecuente en personas afectadas por la COVID-19 en China.⁷ En el estudio de Wei-Jie G et al.¹² de más de 1 000 enfermos de COVID-19, el 13,6 % refería sufrir cefalea leve (15 % en las formas graves) sin tener antecedentes previos de cefalea primaria o signos meníngeos. Desde el inicio de la pandemia actual de *SARS-CoV-2* se han realizado descripciones de anosmia en un número creciente de pacientes.²⁴

La anosmia y otros trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes en pacientes con COVID-19 y aparecen en ocasiones de forma súbita. La disfunción olfativa y gustativa se ha documentado en un registro de 417 casos de 12 hospitales europeos. Los pacientes respondieron un cuestionario donde un 85,6 % refirió trastornos del gusto y un 88 % de trastornos del olfato y el gusto, con disminución

olfativa inicial en el 12 % de los casos.²⁵

Ante estos hallazgos y la experiencia de países como Corea del Sur, China e Italia, en los que se menciona que hasta un tercio de los pacientes pueden presentar anosmia, la Sociedad Española de Neurología decidió lanzar una alerta en los casos de anosmia aguda aislada y contemplarla como uno de los síntomas de la infección por *SARS-CoV-2*, por lo que se recomienda un aislamiento de dos semanas.²⁴

Es preciso mencionar que la anosmia no es específica de la infección por *SARS-CoV-2*. En una serie de 143 pacientes con alteraciones del olfato, 87 de ellos había tenido una infección previa de tipo gripal.²⁴ Además, un estudio publicado informa que las neuronas olfatorias no expresan el gen del receptor de ECA2, mientras que las células de la mucosa del epitelio olfatorio y respiratorio sí lo hacen, lo que puede tener un papel patogénico en la anosmia por COVID-19. No sería por tanto una anosmia neurosensorial, sino que se afectarían las células estromales de sustento de la mucosa olfatoria, cuya lesión afectaría el entorno de las terminaciones nerviosas y su normal funcionamiento.²⁶

Mao L et al.²² concuerda con los criterios de Lechien JR et al.²⁵ con respecto a que el riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 se incrementa con la edad avanzada o con antecedentes de deterioro mental previo, así como en los pacientes que presenten factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades previas.

Xiang P et al.²⁷ refieren un caso de una

paciente de 56 años de Wuhan, diagnosticada con COVID-19 en enero de 2020, que presentó disminución gradual del nivel de conciencia y encefalitis, a la cual se le aisló el SARS-CoV-2 del LCR.

Un segundo caso con presencia de encefalitis fue descrito por Moriguchi T et al.²⁸ un varón japonés de 24 años que presentó crisis epilépticas y disminución del nivel de conciencia, además, el ARN del virus no le fue encontrado en la nasofaringe, aunque si se aisló en el LCR. El paciente también presentó múltiples daños cerebrales al realizársele la resonancia magnética nuclear.

Xiang P et al.²⁷ concuerdan con Moriguchi T et al.²⁸ en lo referente a que la COVID-19 debería considerarse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto a otros virus neurotrópicos.

Sustentado en la literatura revisada sobre la naturaleza neuroinvasiva del SARS-CoV-2, los autores consideran que los daños cerebrales en estos pacientes están en concordancia con las capacidades reales del virus y aunque las evidencias que excluyan otros factores no son definitivas, es innegable la asociación de la COVID-19 con estas afecciones neurológicas.

Zhao K et al.²⁹ reportaron el primer caso de mielitis posinfecciosa en un paciente de 66 años y con diagnóstico de COVID-19. Este paciente presentó debilidad muscular apendicular bilateral aguda y trastornos esfinterianos una semana después del inicio del cuadro febril.

Poyiadji N et al.³⁰ reportaron el primer caso

de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda en una paciente positiva a SARS-CoV-2, con otros síntomas como tos, fiebre y trastornos agudos mentales. La encefalopatía necrotizante aguda es una complicación descrita, aunque de forma poco frecuente, en algunas infecciones víricas que incluyen el virus de la gripe.⁷ Algunos autores plantean que dicha afección guarda relación con la tormenta de citocinas o síndrome hiperinflamatorio que se ha descrito en la COVID-19.¹⁹

Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen mayor riesgo de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19.⁷ En el estudio de Mao L et al.²² el 15 % de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteraciones del nivel de conciencia, y tan solo 2,4 % en las formas leves. La encefalopatía asociada a la COVID-19 puede deberse a la hipoxia o la intoxicación por fármacos.¹⁷

La encefalopatía aguda constituye una disfunción cerebral reversible como consecuencia de la toxemia sistémica, los trastornos metabólicos y la hipoxemia; mientras que la encefalitis viral se asocia con lesiones inflamatorias parenquimatosas causadas por el virus, que se detecta en el LCR o el tejido.¹⁷

Los pacientes con COVID-19 sufren a menudo hipoxia severa y, como consecuencia, se puede producir daño neurológico en forma de disminución del nivel de conciencia o coma. Producto de la hipoxia severa, las mitocon-

drias de las células del SNC aumentan el metabolismo anaerobio y la acumulación de ácido láctico produce edema celular e intersticial, vasodilatación, obstrucción del flujo sanguíneo, isquemia, congestión tisular y aumento de la presión intracraneal.¹⁷

La afectación neurológica podría estar mediada también por procesos inflamatorios sistémicos subyacentes a la infección viral, que puede conducir a fallo multiorgánico y daño inmunológico a nivel neuronal. La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado a un síndrome de liberación masiva de citoquinas o tormenta de citoquinas, que puede alterar la permeabilidad vascular, producir coagulopatía y un efecto proinflamatorio, que al nivel del SNC, conlleva a la aparición de edema cerebral. La liberación masiva de citoquinas, quimioquinas y otras señales inflamatorias produce la ruptura de la barrera hematoencefálica, por lo que aparecen síntomas cognitivos y conductuales.¹⁷

Los autores de la investigación concuerdan con el criterio de García-Moncó et al.²⁴ al considerar que la encefalopatía, aunque no puede ser descartada como complicación ya que muestra una frecuencia alarmante en los pacientes diagnosticados con COVID-19, tampoco se puede asegurar su relación directa con el virus debido a que es posible que su frecuencia se deba a la mayor proporción de pacientes adultos mayores con trastornos de la coagulación, ECV, hipoxemia, polifarmacia, entre otros factores propios de este grupo etario.

Zhao H et al.³¹ reportaron el primer caso de Síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por SARS-CoV-2 se reportó en una mujer de 61 años de edad, que al inicio presentó debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en ambos miembros inferiores con prolongación de las latencias motoras distales en el estudio de conducción nerviosa periférica y proteinorraquia elevada. Al octavo día comenzó con tos seca y fiebre. Aunque este caso sugiere una posible asociación entre el Síndrome de Guillain-Barré y la COVID-19 son necesarias mayores evidencias.

Otro de los casos positivos a COVID-19 y diagnosticado con síndrome de Guillain-Barré fue reportado por Sedaghat Z et al.³² y se corresponde a un varón iraní de 65 años que dos semanas antes de su hospitalización presentó cuadro de tos y fiebre, el cual mostró patrón neurofisiológico axonal. El paciente no consintió el estudio de su LCR.

Los siguientes dos casos fueron españoles, el primero un varón de 50 años que tuvo síntomas neurológicos como anosmia, ageusia, oftalmoparesia, ataxia y arreflexia, mientras que el segundo fue un varón de 39 años que presentó ageusia, parálisis de ambos nervios abducens, arreflexia y polineuritis craneal.³³

Se dispone de una serie de otros cinco casos de Italia con síndrome de Guillain-Barré diagnosticados con COVID-19 en el estudio de Toscano G et al.³⁴ tres con fenotipo axonal y dos desmielinizante.

Una de las principales limitaciones actuales para investigar las bases fisiopatológicas de

los síntomas y signos neurológicos en la infección por *SARS-Cov-2* es la práctica inexistencia de datos de anatomía patológica o de autopsias, debido a las restricciones impuestas en muchos centros por razones sanitarias.¹⁷

Los autores del artículo consideran que los aspectos relacionados con el ataque del nuevo coronavirus al sistema nervioso deben ser considerados en el diseño de nuevos protocolos de actuación ajustados según las diferentes afectaciones relacionadas con el *SARS-CoV-2*.

El grado real de neurotropismo del *SARS-CoV-2* todavía debe dilucidarse, pues es necesario demostrar la presencia del virus en el LCR de pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas, realizar análisis y secuenciación del virus en muestras de tejido cerebral en necropsias y concretar mayor cantidad de estudios.

A criterio de los autores de la investigación es necesario poseer una visión global sobre la COVID-19 en el ámbito de la neuroinfección. En el contexto actual de epidemia pueden existir limitaciones para la realización de diversos estudios tales como las resonancias magnéticas o punciones lumbares a pacientes con COVID-19 y con manifestaciones neurológicas o estado mental alterado. Estos pacientes deberían someterse cuando sea apropiado a exámenes neurológicos, estudios de neuroimagen, electroencefalograma y LCR.

CONCLUSIONES

Entre los factores que pueden explicar el neurotropismo, neurovirulencia y neuroinvasión del SNC por el *SARS-Cov-2* están los virales (genes, mutaciones, características estructurales) y los relacionados con el huésped (inmunosupresión, comorbilidades, edad avanzada). Las manifestaciones neurológicas descritas de forma frecuente en los pacientes diagnosticados con COVID-19 son: cefalea, anosmia, ECV, encefalitis, encefalopatía y síndrome de Guillain-Barré. La frecuencia y características de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 no están bien establecidas en el momento actual, por lo que son necesarios mayor cantidad de investigaciones y estudios epidemiológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 09 Jun 2020];12:386. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00386/full>
doi: 10.3389/fncel.2018.00386
2. León-Castellón R, Bender-del-Busto J, Velázquez-Pérez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2020];10(2):[aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/760>

3. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Datos oficiales de la Organización Mundial de la Salud en tiempo real: 23 de junio [Internet]. Cuba: Infomed; 24 Jun 2020 [citado 24 Jun 2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>
4. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Parte de cierre del día 23 de junio a las 12 de la noche [Internet]. Cuba: Redacción MINSAP; 2020 [citado 24 Jun 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-23-de-junio-a-las-12-de-la-noche/>.
5. Desforges M, Le-Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Infectious Diseases and Nanomedicine* [Internet]. 2014 [citado 05 Jun 2020];807(1):75-96. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-1777-0_6 DOI: 10.1007/978-81-322-1777-0_6
6. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* [Internet]. 2000 [citado 09 Jun 2020];74(19):8913-21. Disponible en: <https://jvi.asm.org/content/74/19/8913.short>
7. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020];70(9):311-322. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2020179> DOI:10.33588/rn.7009.2020179
8. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Síntesis Rápida de Evidencia: Complicaciones Neurológicas Relacionadas a COVID-19. Reporte de Resultados de Investigación 09-2020. Lima: ES-SALUD; 2020.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2020];92(6):552-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25728> DOI: 10.1002/jmv.25728
10. Van-Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 04 Jun 2020];382(16):1564-1567. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973> DOI: 10.1056/nejmc2004873
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2020];395(10223):497-506. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835> DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
12. Wei-Jie G, Zheng-Yi N, Yu H, Wen-Hua L, Chun-quan O, Jian-Xing H, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 13 Jun 2020];382(18):1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

13. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 1992 [citado 22 Jun 2020];7(2):153-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.870070210>
DOI: 10.1002/mds.870070210

14. Burks JS, Devald BL, Janovsky LD, Gerdes JC. Two coronavirus isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science* [Internet]. 1980 [citado 22 Jun 2020];209(4459):933-4. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/209/4459/933.abstract>
DOI: 10.1126/science.7403860

15. Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology* [Internet]. 1982 [citado 21 Jun 2020];32(3):292-5. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/32/3/292.short>
DOI: 10.1212/WNL.32.3.292

16. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1999 [citado 20 Jun 2020];100(2):88-91. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.1999.tb01043.x>
DOI: 10.1111/j.1600-0404.1999.tb01043.x

17. Martínez-Hernández E, Velasco-Fargas R. Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. En: Ezpeleta D, García-Azorín D, editores. *Manual COVID-19 para el neurólogo*

general [Internet]. San Sebastián de los Reyes, Madrid; España: Ediciones Sociedad Española de Neurología (SEN); 2020 [citado 20 Jun 2020]. 62-76 p. Disponible en: <https://www.pri.sld.cu/?p=5815>

18. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 21 Jun 2020];92(7): [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25828>
DOI: 10.1002/jmv.25828

19. Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Marson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 18 Jun 2020];395(10229):1033-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7270045/>.

20. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 [citado 19 Jun 2020];87(1):18-22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120303573>
DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

21. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibanez R, Santibáñez-Vásquez R. Neurologic Manifestations Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Neuro-Review of COVID-19. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2020 [citado 17 Jun 2020];29(1):115-24.

Disponible en: http://revecuatneurol.com/magazin_issue_article/neurologic-manifestations-sarscov2-infection-neuro-review-covid-19-manifestaciones-neurologicas

22. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. JAMA [Internet]. 2020 [citado 11 Jun 2020];77(6):683-90. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2764549>

DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500

23. Li Y, Man L, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single retrospective, observational study. Stroke Vasc Neurol [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020]; 5(3):v279-284. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32616524/> DOI: 10.2139/ssrn.3550025

24. García-Moncó JC, Erro ME, García-Azorín D, Ezpeleta D. Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2. En: Ezpeleta D, García-Azorín D, editores. Manual COVID-19 para el neurólogo general [Internet]. San Sebastián de los Reyes, Madrid; España: Ediciones Sociedad Española de Neurología (SEN); 2020 [citado 20 Jun 2020]. 62-76 p. Disponible en: <https://www.pri.sld.cu/?p=5815>

25. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le-Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a

clinical presentation of mild-to moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2020];1-11. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00405-020-05965-1.pdf>

DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1

26. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmi. Sci Adv [Internet]. 2020 [citado 23 Jun 2020];6(31):eabc5801. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.009084v3>

DOI: 10.1101/2020.03.25.009084

27. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. ChinaXiv [Internet]. 2020 [citado 16 Jun 2020];94:55-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301958>

DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062

28. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020];94:55-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301958>

DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062

29. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. MedRxiv preprint [Internet].

2020 [citado 14 Jun 2020];2(1):[aprox. 5 p.].
Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/rly/2020/03/18/2020.03.16.20035105.full.pdf> DOI: 10.1101/2020.03.

16.20035105

30. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology [Internet]. 2020 [citado 14 Jun 2020];296(2):E119-E120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233386/>. DOI: 10.1148/radiol.2020201187

31. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol [Internet]. 2020 [citado 15 Jun 2020];19(5):383-4. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30109-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30109-5/fulltext) DOI:

10.1016/S1474-4422(20)30109-5

32. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. J Clin Neurosci [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020];76:233-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586820308821> DOI:

10.1016/j.jocn.2020.04.062.

33. Gutiérrez-Otriz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero R, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19.

Neurology [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020];76:233-5. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/early/2020/04/17/WNL.0000000000009619.abstract>

DOI: 10.1212/WNL.0000000000009619

34. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020];382(26):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/pdf/NEJMc2009191.pdf>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores han participado en la concepción, diseño, recolección de datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final, análisis e interpretación de los resultados y aprobado la versión final.

Recibido: 07/07/2020

Aprobado: 20/04/2021