

**(Artículo de revisión)**

## **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA COVID-19**

Erika Tatiana Vargas Marín<sup>1</sup>, Lineth Alemán Mondeja<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Estudiante de segundo año, Escuela Latinoamericana de Medicina.

<sup>2</sup>Departamento Medios Diagnósticos, Escuela Latinoamericana de Medicina.

### **RESUMEN**

El sistema nervioso no escapa a la afectación multisistémica causada por el SARS-CoV-2. El objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19. Para ello se revisaron 28 artículos científicos y se tomaron algunos datos de páginas oficiales de noticieros reconocidos. Se encontró que los mecanismos de acceso y daño al Sistema Nervioso Central pueden ser directos o indirectos. Sobre estos últimos, el daño inmunomediado fue la teoría que tuvo mayor fuerza; sin embargo, esto no descartó la capacidad neurotrópica del virus. Las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes en pacientes graves y con comorbilidades previas. En las afectaciones del Sistema Nervioso Central se identificaron la cefalea, las alteraciones de la conciencia, la encefalopatía, la encefalitis, el accidente cerebrovascular y la mielitis aguda. En relación al SNP se encontraron las alteraciones del gusto y del olfato y el síndrome de Guillain-Barré.

**Palabras clave:** manifestaciones, neurológicas, COVID-19, SARS-CoV-2, neurotropismo.

### **NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19**

### **ABSTRACT**

The nervous system does not escape the multisystemic involvement caused by SARS-CoV-2. The aim of the present literature review is to describe the neurological manifestations associated with COVID-19. For this purpose, 28 scientific articles were

reviewed and some data were taken from official pages of recognized news outlets. It was found that the mechanisms of access and damage to the Central Nervous System can be direct or indirect. Regarding the latter, immune-mediated damage was the strongest theory; however, this did not rule out the neurotropic capacity of the virus. Neurological manifestations were more frequent in severe patients with previous comorbidities. Central nervous system disorders included headache, alterations of consciousness, encephalopathy, encephalitis, stroke and acute myelitis. In relation to PNS, alterations of taste and smell and Guillain-Barré syndrome were found.

**Keywords:** manifestations, neurological, COVID-19, SARS-CoV-2, neurotropism.

## **INTRODUCCIÓN**

La historia de las enfermedades infecciosas ha estado a la par del desarrollo humano, generando gran morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Actualmente, una gran pandemia se ha convertido en una emergencia de salud pública mundial, influyendo no sólo en lo sanitario, sino en las esferas políticas, económicas, sociales e incluso culturales, obligando a los gobiernos a reordenar sus políticas de desarrollo. Algunas de las pandemias más devastadoras incluyen la peste negra, la viruela, el cólera, el SIDA, la enfermedad de tipo influenza, el ébola y las últimas tres enfermedades zoonóticas con complicaciones principalmente respiratorias, incluido el

Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) y finalmente, la COVID 19.<sup>(1)</sup>

Los primeros coronavirus se detectaron en la década del sesenta del siglo pasado y estos fueron los Betacoronavirus OC43 y HKU1 y los Alfacoronavirus 229E y NL63.<sup>(2)</sup> Entre los años 2002 y 2003, 26 países reportaron 8.098 casos y 744 muertes asociadas al SARS-CoV.<sup>(3)</sup> Posteriormente, desde el año 2012, el MERS ha sido responsable de 2.494 casos en 27 países y 858 muertes.<sup>(4)</sup> El 19 de diciembre del 2019 se reportó en Wuham China, algunos casos de pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente

causal un nuevo coronavirus<sup>(5,6,7)</sup> llamado así luego de ser confirmado el patógeno de esta enfermedad mediante métodos de biología molecular.<sup>(5)</sup> Luego, este fue renombrado como SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave por Coronavirus-2) y después, para febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud, denominó a esta nueva enfermedad COVID 19 (Coronavirus Disease 2019).<sup>(6)</sup> Ya para el 11 de marzo, luego de diseminarse por el continente Asiático y extenderse a Europa y Latinoamérica, la misma organización la declara como una pandemia mundial.<sup>(8)</sup> A la fecha en que se escriben estas líneas, se han reportado 171.708.011 casos y 3.697.151 muertes en todo el mundo. En Cuba, las cifras han alcanzado 146.696 casos y 992 muertes.<sup>(9)</sup>

Los principales factores de riesgo de progresión de la enfermedad y muerte son personas mayores de 60 años, antecedentes de tabaquismo y falla respiratoria. En cuanto a la letalidad es

mayor entre las personas con condiciones de comorbilidades preexistentes como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas, hipertensión, cáncer y obesidad.<sup>(8)</sup>

Sumado a las afectaciones del sistema respiratorio y gastrointestinal, este coronavirus produce una serie de fenómenos sistémicos inflamatorios, mediados por una liberación de citocinas y otras sustancias inflamatorias que generan fallo en diferentes órganos. El sistema nervioso no escapa a esta afectación, por lo que se han descrito un número de manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19, más frecuentes en pacientes graves.<sup>(7,10)</sup> El neurotropismo, entendido como la capacidad del virus de invadir y sobrevivir en el sistema nervioso, ha sido objeto de estudio de varios autores, destacándose las manifestaciones neurológicas no solo a nivel del sistema nervioso central, sino del sistema nervioso periférico.<sup>(11)</sup> En Cuba, en marzo del presente año se

adelantó un estudio liderado por el Instituto de Neurología y Neurocirugía "DR. Rafael Estrada González" con el objetivo de evaluar el porcentaje de pacientes convalecientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.<sup>(12)</sup>

**Objetivo general:** Describir las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19.

**Objetivos específicos:** Caracterizar los elementos morfofisiológicos del virus SARS-CoV-2 e identificar los mecanismos de acceso al SNC y daño neurológico del SARS-CoV-2.

## **DESARROLLO**

Los coronavirus pertenecen a una gran familia de virus que causan diferentes manifestaciones clínicas que van desde un resfriado común hasta un severo problema de salud mundial.<sup>(11)</sup> Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. La enfermedad COVID-19 es causada por un virus (SARS-CoV-2), que forma parte de la familia Coronaviridae<sup>(13)</sup> subfamilia Orthocoronavirinae en la cual

se incluyen cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus.<sup>(8)</sup>

Los coronavirus de importancia médica son siete. Estos causan enfermedades respiratorias y pertenecen al género Betacoronavirus, los que parecen tener un origen humano y zoonótico -incluso a aquellos de origen humano les antecede un origen zoonótico-. Los Betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían ser fuente de infección para el hombre de forma directa o a través de un hospedero intermediario.<sup>(13)</sup>

El género Betacoronavirus, incluye al SARS-CoV-2, y a otras dos especies, el SARS-CoV, causante de epidemias en 2002-2003 en China y otros países dentro y fuera de Asia (del subgénero Sarbecovirus) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) que afectó al Medio Oriente, Europa, África del Norte y Asia.<sup>8</sup> Hoy se sabe

que el intermediario para el SARS-CoV fue el gato de la civeta y para el MERS-CoV los camellos y dromedarios, pero aún no está claro si el SARS-CoV-2 tuvo un hospedero intermediario o si se transmitió de forma directa desde el murciélago.<sup>13</sup> Se conoce que los casos se vincularon al mercado mayorista de mariscos y se presume que el hospedero intermediario pudo haber sido el pangolín.<sup>(2,5)</sup>

## **Morfofisiología**

### **El virus**

Los coronavirus son virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, con forma esférica y un diámetro que va desde 60 nm a 140 nm, con proyecciones en espiga en su superficie que le dan una apariencia de corona, de ahí el nombre de coronavirus.<sup>(5)</sup>

Además de su morfología, se sabe que el genoma del virus está constituido aproximadamente de 26.000 a 37.000 bases. Está envuelto por una nucleocapside o proteína N (necesaria para la síntesis de ARN), cubierta a su vez de una bicapa lipídica, que contiene

tres proteínas ancladas llamadas E (envoltura), M (membrana) y S (spike o espícula). Esta última le da la apariencia de corona, es responsable de la unión al receptor y posterior entrada viral en las células del huésped. De las proteínas M y E se cree que su función es el ensamblaje y liberación del virón, esenciales para la patogénesis de la enfermedad.<sup>(5,6,13)</sup>

### **El receptor**

Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor celular de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) que se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino. Sin embargo, células como el hepatocito pueden infectarse sin expresar dicho receptor.<sup>(7,14)</sup> Estudios recientes han encontrado mayor afinidad de unión de SARS-CoV-2 que de SARS-CoV al receptor, lo que explicaría la alta transmisibilidad y el mayor compromiso en tejidos como pulmón, tejido gastrointestinal y neurológico, en los

que mayormente se expresa el receptor, ocasionando inflamación de la vasculatura o de otros tejidos del sistema nervioso central.<sup>15</sup> La función de la ECA2 es la transformación de la angiotensina II y I en angiotensina 1-7 y 1-9, respectivamente, las cuales tienen efectos vasodilatadores, antifibróticos, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis, funciones asociadas a la regulación de la tensión arterial.<sup>(16)</sup>

### **El mecanismo de replicación**

Como ya se mencionó, la proteína S es la responsable de la unión al receptor ACE2. Luego de su entrada a la célula a través de un endosoma, el virus es desenvuelto y el ARN viral es liberado al citoplasma. De esta forma, en los ribosomas ocurre la traducción de los genes en proteínas, las que realizan la replicación del genoma viral que, ensambladas a proteínas estructurales, forman las nuevas partículas virales que son liberadas por exocitosis al exterior de la célula.<sup>(13,14)</sup>

### **La vía de transmisión**

La vía de transmisión aún no está definida dado que el virus se ha identificado recientemente. Sin embargo, se sabe que las fuentes de infección son las pequeñas gotitas al toser, hablar o respirar; o a través de aerosoles en espacios cerrados y por contacto directo con secreciones de personas infectadas o con fómites.<sup>(6)</sup> Estudios experimentales han mostrado que el virus puede persistir durante al menos 3 horas en aerosoles, 24 en cartón y 72 en superficies de plástico o acero inoxidable.<sup>(2)</sup>

### **MECANISMOS DE ACCESO VIRAL AL SNC Y DAÑO NEUROLÓGICO**

Los mecanismos de invasión del SARS-Cov-2 aún no son del todo claros. Sin embargo, parece ser que la expresión de la ECA2 en las células del neuroepitelio olfatorio sería la responsable de la infección en el sistema nervioso central.<sup>(6)</sup> También se ha propuesto que el SARS-Cov-2 puede infectar, al igual que otros coronavirus, neuronas y neuroglías debido la expresión de la ACE2 en dichas células

y a que la infección al SNC junto con el proceso inflamatorio sistémico, compromete la barrera hematoencefálica desencadenando neuroinflamación.<sup>(7)</sup> Al respecto, se ha detectado el ARN del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo en pacientes y en tejido cerebral en autopsia.<sup>(1)</sup>

Algunos autores establecen diferencias entre neuroinvasión, neurotropismo y neurovirulencia. Los virus respiratorios pueden penetrar en el sistema nervioso central (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (neurotropismo) e inducir diversas patologías neurológicas (neurovirulencia).<sup>(17)</sup> Para efectos de la presente revisión, se entiende como neurotropismo a la capacidad que tiene el virus de invadir y sobrevivir en el sistema nervioso, provocando diversas patologías.

En estudios experimentales en ratones sobre el comportamiento del SARS-CoV y el MERS-CoV, con estructuras similares y mecanismos de infección similares a SARS-CoV-2 demostraron

que el virus parece alcanzar el cerebro, incluyendo tálamo y tronco encefálico, a través de los nervios olfatorios. En la investigación no se detectó ninguna partícula viral en células no nerviosas de las áreas cerebrales afectadas, por lo que la vía linfática o hematogena para la infección del SNC parece poco probable; lo cual sugiere preferentemente la vía neural.<sup>(1)</sup>

Aun cuando los mecanismos posibles para el acceso al SNC requieran de mayores estudios, se han expuesto diferentes teorías, basándose en la patogenia de los coronavirus:

➤ La neuroinvasión puede ocurrir por vía trans-sináptica desde los nervios periféricos infectados (nervios sensoriales o terminaciones nerviosas), propagándose de manera retrógrada hasta alcanzar el SNC. Este mecanismo parece estar implicado en el fallo respiratorio de pacientes como resultado de la afectación de las neuronas de los centros cardiorrespiratorios del tronco encefálico.

➤ Desde el nervio olfatorio a través de la lámina cribiforme hasta llegar al bulbo olfatorio, el virus puede alcanzar las áreas cerebrales relacionadas y que tienen conexiones con este. Esta teoría se ha confirmado en el laboratorio, pues al eliminar el bulbo olfatorio en ratones se evidenció una invasión restringida del virus en el SNC.

➤ Otra vía, de uso generalizado en la mayoría de microorganismos, es la hematogena o linfática, en tanto que los virus lograrían la disrupción del epitelio nasal y podrían alcanzar la sangre o linfa, lo que les permitiría llegar a los tejidos. La expresión de ECA2 en el endotelio vascular llevaría a la infección de este en el SNC que permitiría al virus atravesar la barrera hematoencefálica. El papel de la ECA2 puede estar implicado en las afectaciones neurológicas pues la unión del virus a esta puede aumentar la presión intracraneal como resultado de la inhibición de la enzima que elevaría los niveles de

angiotensina II –cabe recordar que esta tiene efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio- y así mismo, elevar el riesgo de hemorragia cerebral.

➤ La infección viral puede estar mediada por la activación del sistema inmune. La activación de las células inmunes en el cerebro (microglías) y la secreción de citocinas, así como la migración de los linfocitos a través de la barrera hematoencefálica, pueden generar daño cerebral.<sup>(1,10,14)</sup>

Para una mejor comprensión de los mecanismos del daño neurológico en la infección por coronavirus, Céspedes y colaboradores (2020) los dividen en directos -con un neurotropismo propiamente dicho- e indirectos -no relacionados con la presencia directa del virus en el SNC-. En el primer grupo se incluyen la vía hematogena y neuronal; mientras que en el segundo el daño hipóxico y el daño inmuno-mediado. Dada la facilidad para el entendimiento de los mecanismos



neuroinvasivos, estos se exponen en un acápite aparte:

### **Mecanismos directos**

- En la **vía hematológica** el virus utiliza mecanismos de transporte transcelular mediante su unión a la ECA2 presente en las células endoteliales capilares cerebrales para atravesar la barrera hematoencefálica, o el transporte paracelular a través de las uniones intercelulares de dicha barrera que permitiría el paso de leucocitos como monocitos y macrófagos al SNC.
- En la **vía neuronal**, se incluyen la infección de las neuronas de la periferia que a través de los nervios craneales o periféricos, pueden llegar al SNC.

### **Mecanismos indirectos**

- En el **daño hipóxico**, la proliferación del virus genera inflamación alveolar con exudación, edema y formación de membranas produciendo alteraciones en el intercambio que generan hipoxemia. La hipoxia en el SNC induce un metabolismo

anaerobio con acumulación de ácido que causa vasodilatación, edema y disminución del flujo sanguíneo, provocando isquemia y empeorando la congestión cerebral. Al continuar la hipoxia, aumenta la presión intracraneal y hay deterioro de la función cerebral, lo cual puede generar enfermedad cerebrovascular en personas con riesgo.

- En el **daño inmuno-mediado**, la infección viral severa está relacionada con el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Severa (SIRS) presente en las formas graves –como la neumonía severa– por la secreción de factores inflamatorios como las interleucinas 6,8,10,12,15 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) secretados por las neuroglías. Por otra parte, la infección de los macrófagos, microglías y astrocitos en el SNC induce un estado proinflamatorio mediante la activación de células gliales que podrían generar una

respuesta inflamatoria crónica y daño cerebral.<sup>(18)</sup>

En relación a los mecanismos indirectos, en una investigación realizada este año por científicos de la Universidad de Columbia, en la que se realizaron autopsias a los cerebros de 41 pacientes fallecidos a la edad media de 74 años –quienes habían desarrollado la forma grave de la enfermedad–, se encontró baja cantidad del virus SARS-CoV-2 en determinadas secciones del cerebro, sugiriendo un pobre neurotropismo en comparación con el SARS y el MERS. Los autores plantean que las afectaciones neurológicas no son producto de una infección viral directa en el cerebro, sino de la activación microglial y neuronofagia secundarias a una lesión hipóxica/ isquémica en el contexto de un proceso inflamatorio que ocurre principalmente en el tronco del encéfalo. Sin embargo, en el estudio se reconocen limitantes como la posibilidad de haber descartado patologías en áreas no muestreadas y

de haber perdido algunos lapsos de tiempo o lugar donde una abundante cantidad del virus se eliminó del cerebro, entre otras.<sup>(19)</sup>

### **Manifestaciones neurológicas**

Los pacientes gravemente afectados son más propensos a desarrollar síntomas neurológicos en comparación con aquellos con afecciones leves y moderadas. En autopsias realizadas a pacientes fallecidos, se ha encontrado edema del tejido cerebral y degeneración neuronal parcial.<sup>(1,20)</sup>

Síntomas como dolor de cabeza, convulsiones, anosmia, disgeusia, agitación y alteraciones de la conciencia han sido reportados en pacientes con la enfermedad de la COVID 19. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en aquellas que presentan factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas.<sup>17</sup>

En una serie de casos de 214 pacientes con la enfermedad, reportada

por médicos de Unión Hospital en Wuhan China, se observaron síntomas neurológicos en el 36,4% de los pacientes. Las manifestaciones neurológicas se dividieron en tres categorías: Manifestaciones del sistema nervioso central como mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular, ataxia y convulsiones; manifestaciones del sistema nervioso periférico como alteración del gusto, alteración del olfato, alteración de la visión y dolor nervioso y, finalmente, manifestaciones por lesiones del músculo esquelético. Se encontró que el 24,8% de los pacientes presentaron manifestaciones del SNC, el 8,9% del SNP y el 10,7% lesiones musculares.<sup>(22)</sup>

Una de las manifestaciones más comunes es la cefalea, la que parece presentarse dentro del contexto del síndrome gripal. En la serie de Guan y colaboradores (2020), el 13,6% de mil pacientes con COVID-19 presentó cefalea (15% de los pacientes lo presentó en las formas graves). Cabe

aclarar que su intensidad fue descrita como leve y que en dichos estudios no se mencionó si los pacientes tenían antecedentes patológicos personales predisponentes como migraña o signos meníngeos.<sup>(6)</sup>

Los estudios sobre las manifestaciones clínicas por SARS-CoV-2 reconocen cada vez más las alteraciones neurológicas, las que incluyen convulsiones, accidentes cerebrovasculares, encefalopatía, encefalitis, casos de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda y síndrome de Guillán-Barré.<sup>(19,21)</sup> La tormenta de citocinas pudiera provocar una ruptura de la BHE y podría ser la responsable de la encefalopatía, la encefalopatía necrotizante o el síndrome de Guillain-Barré. Por su parte, la coagulopatía unida a la tormenta de citocinas predispone a los eventos cerebrovasculares.<sup>(18)</sup>

### **Encefalopatía**

La encefalopatía aguda constituye una disfunción cerebral reversible producto de la presencia de toxinas en la sangre,

los trastornos metabólicos y la hipoxemia.<sup>(2)</sup> Es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de conciencia.<sup>(17)</sup> Basándose en estudios realizados a un paciente de 74 años a quien se le diagnosticó COVID-19, Filatov y colaboradores argumentaron que los pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes y síntomas respiratorios agudos son más propensos a desarrollar encefalopatías en la fase inicial<sup>(3)</sup> Según estudios, parece haber una relación entre la encefalopatía, manifestación poco frecuente en la influenza -y otras infecciones virales- y la generación de una tormenta de citocinas intracraneales, la misma que se ha podido evidenciar en pacientes con COVID-19 grave.<sup>(6)</sup> Además de la tormenta de citocinas, la alteración de la barrera hematoencefálica y los factores sistémicos parecen ser la causa. Además se ha encontrado que el líquido cefalorraquídeo no es

inflamatorio y ausencia de aislamiento viral.<sup>(23)</sup>

### **Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda**

En relación a la encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, el primer caso fue reportado en un paciente positivo para SARS-CoV-2, con historia de tos, fiebre y trastorno mental.<sup>(6)</sup> La encefalopatía necrotizante aguda (ENA) es una rara enfermedad del SNC de curso fulminante con necrosis tisular durante el curso de infección viral. Se presenta de manera aguda con depresión de la función sensitiva y convulsiones.<sup>(24)</sup> La resonancia magnética muestra lesiones hemorrágicas anulares, multifocales y simétricas en ambos tálamos, la ínsula y el lóbulo temporal medial. Se asocia a una tormenta de citocinas y daño inmunomediado.<sup>(23)</sup>

### **Encefalitis**

La encefalitis viral está asociada con lesiones inflamatorias del parénquima cerebral causado por el virus, que se puede detectar en líquido

cefalorraquídeo o en el tejido.<sup>(2)</sup> Los síntomas incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia.<sup>(17)</sup> En el Hospital Ditan de Beijing se informó el caso de un paciente con encefalitis viral causado por ataque del coronavirus al SNC. Los investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo.<sup>(1)</sup> En Italia, síntomas que indican trastornos neurológicos como accidente cerebrovascular, delirio, ataques epilépticos y síndromes neurológicos inespecíficos, muy parecidos a la encefalitis han sido observados en pacientes con COVID-19.<sup>(3,6)</sup> Además, parece ser que la encefalitis localizada de bajo grado afecta los centros respiratorios y cardiovasculares del tronco encefálico, lo cual explicaría la insuficiencia respiratoria que presentan algunos pacientes.<sup>(12)</sup>

### **Accidente cerebrovascular**

El accidente cerebrovascular puede explicar un deterioro clínico agudo y llevar a una alta probabilidad de

muerte.<sup>(25)</sup> Es un síndrome que incluye un grupo de enfermedades heterogéneas que tienen en común una alteración en la vasculatura del sistema nervioso central, generando un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y los requerimientos de oxígeno, cuya consecuencia es una disfunción focal del tejido cerebral. Este puede ser isquémico cuando hay una oclusión de un vaso arterial que genera daños permanentes o transitorios, o puede ser hemorrágico cuando hay ruptura de un vaso sanguíneo produciendo acumulación hemática en el parénquima o en el espacio subaracnoideo.<sup>(26)</sup>

En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19, la enfermedad cerebrovascular tanto isquémica como hemorrágica se describió en el 5,5% y 0,5% de los pacientes, respectivamente.<sup>(27)</sup> La literatura documenta la relación entre la infección causada por el SARS-CoV-2 que produce síndromes de tormenta de citoquinas que pueden ser uno de los

factores que causan enfermedad cerebrovascular aguda.<sup>(20,28)</sup> Los pacientes críticos con infecciones graves por SARS-CoV-2 a menudo muestran alteraciones en el sistema de coagulación, generando niveles elevados de dímero D y reducción plaquetaria severa lo que puede hacer que estos pacientes sean propensos a eventos cerebrovasculares agudos.<sup>(20)</sup> Por otra parte, se ha encontrado que estos cursan de forma independiente a la alteración pulmonar con subsecuente hipoxia; sin embargo, las lesiones vasculares endoteliales y tromboembólicas que siguen al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica son factores de riesgo para el desarrollo de hemorragias o lesiones isquémicas en el parénquima cerebral, es decir, hay una relación entre la inflamación y los eventos intravasculares por hipercoagulabilidad provocados por la interrupción del suministro de sangre.<sup>(20,28)</sup>

### **Síndrome de Guillain-Barré**

El síndrome de Guillain-Barré es un trastorno inmunomediado en el que el virus SARS-CoV-2 podría desencadenar una respuesta inmune contra el sistema nervioso periférico.<sup>(27)</sup> Se caracteriza por una polirradiculopatía con debilidad en grados variables de miembros o pares craneales, pérdida de reflejos tendinosos profundos (arreflexia), alteraciones sensoriales y una inmadurez del Sistema Nervioso Autónomo que regula todas las actividades involuntarias, debido a la desmielinización de raíces nerviosas, nervios periféricos o daño axonal.<sup>(29)</sup>

En 2020 se reportó el primer caso de síndrome de Guillain-Barré asociado aparentemente a la COVID-19 (aún faltan mayores evidencias) en una mujer de 61 años de edad quien habría retornado de Wuhan. La paciente debutó con debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en miembros inferiores y posteriormente presentó tos seca y fiebre.<sup>(7)</sup> Para el mismo año, en Colombia se reportó el caso de una mujer de 41 años, positiva para la

infección por el virus, con compromiso neurológico motor más no sensitivo de sus cuatro extremidades, que luego de exhaustivos exámenes (clínicos, electrofisiológicos y de laboratorio) fue diagnóstica con el Síndrome de Guillain-Barré. Los autores señalan que hasta la fecha se habían reportado más de 30 pacientes en los que se relacionaba la infección y el síndrome.<sup>(30)</sup> La mayoría de dichos casos han tenido presentación post-infecciosa y en ninguno se ha detectado SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo.<sup>(31)</sup>

### **Mielitis aguda**

Es un trastorno post o para infeccioso y puede ocurrir de forma autoinmune ante cualquier agente infeccioso, con mayor frecuencia los virus. Se manifiesta como una parálisis flácida aguda con alteraciones sensitivas que dependen del nivel de localización de la afección. Esta patología se atribuye a la tormenta de citocinas y a la respuesta inflamatoria sistémica.<sup>(28)</sup>

### **Mielitis Transversa Aguda (Una rara enfermedad)**

Recientemente, un equipo de investigadores de diversas instituciones de salud de los Estados Unidos y de Panamá, descubrieron en casos graves de COVID-19 de 43 pacientes de 21 países, una enfermedad neurológica denominada Mielitis Transversa Aguda. Esta se caracteriza por un cuadro inflamatorio en ambos lados de una sección de la médula espinal, acompañándose de dolor, parálisis, problemas sensoriales y déficit de esfínteres. La causa se atribuye a las lesiones neurotrópicas del virus y a la respuesta inflamatoria del SNC.<sup>(21)</sup>

### **CONCLUSIONES**

Las manifestaciones neurológicas producidas por SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad conocida como COVID-19, han despertado el interés de la comunidad científica. Se encontró que los coronavirus son una amplia familia de virus con similar morfofisiología y propiedades neurotrópicas y neuroinvasivas. Esta premisa ha servido de base para establecer los posibles mecanismos de

acceso y daño al sistema nervioso central del SARS-CoV-2, en tanto que lo que hoy se conoce al respecto, ha sido extrapolando los resultados de estudios sobre el SARS-CoV y el MERS a este nuevo coronavirus. Por lo anterior, los mecanismos patógenos no han sido completamente claros.

Los mecanismos indirectos asociados con el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Severa (SIRS), propio de la forma severa de la enfermedad, fueron la teoría que tuvo mayor fuerza. El SIRS traería consigo activación neuroglial y una tormenta de citocinas a nivel cerebral que induciría un estado proinflamatorio que, sumado a la hipoxia, conducirían a múltiples daños en el SNC. Sin embargo, no se descartan los mecanismos directos como la vía hematógica y linfática y la vía neural, relacionadas con un neurotropismo propiamente dicho, dada la evidencia de aislamiento del virus en líquido cefalorraquídeo.

Las manifestaciones neurológicas más documentadas fueron las del sistema

nervioso central como cefalea, alteración de la conciencia, encefalopatía, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, encefalitis, accidente cerebrovascular y mielitis aguda. En relación al compromiso del sistema nervioso periférico, se encontraron alteraciones del gusto, del olfato y el Síndrome de Guillain-Barré. Cabe destacar que tales afectaciones fueron más frecuentes en pacientes que desarrollaron la forma grave de la enfermedad y que tenían factores de riesgo y comorbilidades previas.

## **RECOMENDACIONES**

Teniendo en cuenta que las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19 es un tema innovador y de gran importancia en la actualidad, es necesario realizar más estudios al respecto. Las organizaciones sanitarias y la estructura política deben sumar esfuerzos para realizar investigaciones en casos clínicos de pacientes positivos para SARS-CoV-2 que presenten compromiso neurológico. En relación al



personal de salud, este debe estar en la capacidad de detectar signos y síntomas tempranos que pudieran estar relacionadas con daño al sistema nervioso, a fin de evitar complicaciones más severas. El análisis del cuadro clínico, el estudio del líquido cefalorraquídeo y el uso de técnicas de

neuroimagen como la resonancia magnética y el electroencefalograma permitirán tener mayor claridad sobre los mecanismos de daño al SNC. Finalmente, debe considerarse la posibilidad de realizar estudios minuciosos en autopsias de cerebros de pacientes fallecidos por COVID-19.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ortiz Prado E, Escobar Espinosa C, Vásconez González E, Paz C, Espinosa PS. Complicaciones Neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2). Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2020 [Citado 5 may 2021]; 29(2). 78-82. Disponible en: [http://revecuatneurol.com/magazine\\_issue\\_article/complicaciones-neurologicas-del-covid-19-sars-cov-2-revision-de-la-literatura-neurological-complications-of-covid-19-sars-cov-2-literature-review/](http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/complicaciones-neurologicas-del-covid-19-sars-cov-2-revision-de-la-literatura-neurological-complications-of-covid-19-sars-cov-2-literature-review/)
2. Aldámiz-Echeverría Lois MT, Aledo Serrano A, Carod J, Catalán Alonso P, Díaz Romero C, Erro ME, et al. Manual COVID-19 para el neurólogo general [Internet]. Madrid: Ediciones SEN; 2020 [Citado 5 may 2021]. Disponible en: [https://www.sen.es/pdf/2020/Manual\\_neuroCOVID-19\\_SEN.pdf](https://www.sen.es/pdf/2020/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf)
3. Vergara JP, Tolosa C. Covid 19: manifestaciones neurológicas. Acta Neurol Colombo [Internet]. 2020 [Citado 5 may 2021]; 36(2). 7-10. Disponible en:
4. Wallace A. Cómo fueron controladas las epidemias del SARS y el MERS, otros coronavirus para los que no hay vacuna. BBC, 2020, mayo 26. [Citado 5 may 2021]. Disponible en <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52797076>
5. Bonilla Sepúlveda OA. Para entender la COVID-19. Rev Cient Villa Clara [Internet]. 2020 [Citado 5 may 2021]; 24(3). 595-629. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432020000300595](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300595)

6. Clavijo Prado CA, Abadía Rincón AL, Aroca Torres J, Vargas Ramírez AM. Manifestaciones neurológicas COVID-19. Rev Saludem Scientia Spiritus [Internet]. 2020 [Citado 5 may 2021]; 6(1). 124-131. Disponible en: <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/view/2322>
7. León Castellón R, Bender del Busto JE, Velásquez Pérez LC. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [Citado 8 may 2021]; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790>
8. Saavedra Trujillo, CH (Asociación Colombiana de Infectología). Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de atención en la salud. Rev Infectio [Internet]. 2020 [Citado 8 may 2021]; 24(3:S1). Disponible en: <http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/851/896>
9. Situación epidemiológica. infoMED, 2021, junio 4. [Citado 4 jun 2021]. Disponible en <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/>
10. García Moncó JC. La afectación del sistema nervioso en COVID-19: Manifestaciones clínicas y mecanismos fisiopatológicos. Anales RANM [Internet]. 2020 [Citado 8 may 2021]; 137(02). 209-212. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7741809>
11. Bender del Busto, JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD, Rodríguez Labrada R, Velásquez Pérez LC. Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [Citado 8 may 2021]; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/855/862>
12. Barbosa León N. Investigan en Cuba manifestaciones neurológicas en pacientes recuperados de la COVID-19. Granma, 2021, marzo 19. [Citado 8 may 2021].

Disponible en <http://www.granma.cu/cuba/2021-03-19/investigacion-en-cuba-manifestaciones-neurológicas-en-pacientes-recuperados-de-la-covid-19-video-19-03-2021-09-03-02>

13. Díaz Castrillón FJ, Toro Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med & Labor* [Internet]. 2020 [Citado 8 may 2021]; 24(3). 183-205. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
14. Padrón González AA, Dorta Contreras AJ. Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. *Rev Cub Invest Bioméd* [Internet]. 2020 [Citado 10 may 2021]; 39(3). 1-16. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002020000300024](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000300024)
15. Molano Franco D, Valencia A, Nieto V, Robayo I, Osorio Perdomo D. Encefalitis viral por COVID-19: reporte de caso [Internet]. *Acta Colombiana Cuidados Intensivos*. 2020 [Citado 10 may 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.005>
16. Ramírez Sagredo A, Ramírez Reyes A, Ocaranza MP, Chiong M, Riquelme JA, Jalil JE, et al. Antihipertensivos en pacientes con COVID-19. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. 2020 [Citado 10 may 2021]; 39. 66-74. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602020000100066&lang=pt](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602020000100066&lang=pt)
17. Carod Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* [Internet]. 2020 [Citado 10 may 2021]; 70(9). 311-322. Disponible en: <https://www.svnps.org/wp-content/uploads/2020/05/bx090311.pdf>
18. Céspedes Rodríguez HR, Rodríguez Bencomo DJ, Céspedes Rodríguez HA, Céspedes Rodríguez RA. Mecanismos neuroinvasivos y del daño neurológico en las infecciones por coronavirus. *Rev Cub Pediat* [Internet]. 2020 [Citado 13 may 2021];

92. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000500009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500009)
19. Thakur KT, Happy Miller E, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. Oxford Academic. 2021 [Citado 13 may 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awab148/6226391>
20. Bender del Busto JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [Citado 15 may 2021]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/802/833>
21. Roman GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical Review of 43 Patients With COVID-19-Associated ATM and 3 Post-Vaccination ATM Serious Adverse Events With the ChAdOx1 nCoV-19 Vaccine (AZD1222). Rev Front Inmunol [Internet]. 2021 [Citado 15 may 2021]. Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.653786/full>
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. Rev Jama Neurol [Internet]. 2020 [Citado 15 may 2021]; 77(6). 1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>
23. Winkel M. Neurocovid: Un enfoque para el internista. Rev Argent Med [Internet] 2020. [Citado 17 may 2021]. 8(3). 181-184. Disponible en: <http://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/463>
24. Sánchez A, Gutiérrez B, Sarti M, Pedersoli M, Lucero M, Sarisjuli, N. Encefalopatía necrotizante aguda (ENA): Reporte de casos. Ludovica Pedia [Internet] 2019 [Citado 17 may 2021]. 22(3). Disponible en [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046980/caso-clinicos\\_lp\\_03\\_2019.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046980/caso-clinicos_lp_03_2019.pdf)

25. Ortiz Giraldo B, Campo Ternera C, Arteaga A, Serrano Tabares C, Cabrera D, Cornero JW, et al. Consenso complicaciones neurológicas por COVID-19 en niños Colombia [Internet]. SCP, ASCONI. 2020. [Citado 20 may 2021]. Disponible en: <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2020/04/CONSENSO-COMPLICACIONES-NEUROLOGICAS-COVID19.pdf>
26. García Alfonso, C. Martínez Reyes A, García V, Ricaurte Fajardo A, Torres I, Coral J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. Universidad Médica [Internet]. 2019. [Citado 22 may 2021]; 60(3). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/unmed/v60n3/0041-9095-unmed-60-03-00041.pdf>
27. Arriola Torres, LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. Rev Neurol Arg [Internet]. 2020. [Citado 22 may 2021]. 12(4). 271-274. Disponible en:
28. García Carranza CG, Aguilar Pineda CM. Manifestaciones neurológicas de COVID-19. Revisión de la literatura. Acta Pediátrica Hondureña [Internet]. 2020. [Citado 25 may 2021]; 11(1). Disponible en
29. Tumino L, Álvarez H, Arturi J, Garrocchi NM, Díaz MF, Domeniconi G, et al. COVID-19: Fisiopatología y manifestaciones neurológicas. Revisión narrativa. Rev Argent de Terap Intens [Internet]. 2020. [Citado 25 may 2021]; 37(2). 24-28. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurologicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689>
30. Vallejo Serna R, Cantor González JF, Arce Gálvez L. Síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19: diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Rev Neurol Perspectives [Internet]. 2020 [Citado 28 may 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurology-perspectives-17-estadisticas-S2667049621000065>

31. Botello Hernández E, Castillo González MD, Luis E, Fernández Garza MD. Síndrome de Guillain-Barré Asociado con SARS-CoV-2. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2020. [Citado 28 may 2021]; 29(2). 16-17. Disponible en <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/12/REN29220.pdf>