

Manifestaciones neurológicas de COVID-19. Revisión de la literatura

Neurological manifestations of COVID-19. Literature review

**Carlos Genaro García Carranza*,
Cindy Monserrath Aguilar Pineda****

RESUMEN

El nuevo coronavirus se origino en la ciudad de Wuhan, China, esta enfermedad afecta principalmente el sistema respiratorio, los síntomas pueden ir desde leves a severos, así también, existe otra variedad de presentaciones clínicas en otros sistemas, como es el sistema nervioso central, actualmente existe evidencia de gran cantidad de publicaciones de presentación neurológica como manifestaciones de COVID-19. Actualmente se ha descrito el potencial neurotrópico del coronavirus para invadir el sistema nervioso central y también se ha descrito diversos mecanismos de daño secundario. Las diferentes presentaciones neurológicas en niños como en adultos pueden ser variables, y estas incluyen manifestaciones del sistema nervios central, periférico y enfermedades musculares.

PALABRAS CLAVE: coronavirus, manifestaciones clínicas, neurología.

ABSTRACT

The new coronavirus originated in the city of Wuhan, China, this disease mainly affects the respiratory system, the symptoms can range from mild to severe, likewise, there is another variety of clinical presentations in other systems, such as the central nervous system, there is currently evidence from a large number of publications of neurological presentation as manifestations of COVID-19. Currently, the neurotropic potential of the coronavirus to invade the central nervous system has been described and

various mechanisms of secondary damage have also been described. The different neurological presentations in children as in adults can be variable, and these include manifestations of the central and peripheral nervous system and muscular diseases.

KEYWORDS: coronavirus, clinical manifestations, neurology.

INTRODUCCIÓN

Los primeros coronavirus se identificaron en animales, afectan las vías respiratorias, gastrointestinales y sistema nervioso central (SNC) ⁽¹⁾. En los años anteriores, se han realizado diferentes investigaciones sobre el tema, retratando los impactos de este virus en la salud humana, especialmente en los países de Asia y Medio Oriente ⁽²⁾. El brote del nuevo coronavirus (COVID-19) se originó a partir de la ciudad de Wuhan, China en diciembre de 2019 presentándose como casos inusuales de neumonía con etiología indeterminada ^{(3) (4)}. En adultos, el COVID-19 varía desde una infección asintomática a insuficiencia respiratoria severa. Los estudios sugieren que los niños y los adultos jóvenes tienen menos probabilidades de enfermedad severa que los adultos mayores ⁽⁵⁾. Los niños pueden desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica y otros un síndrome de Kawasaki, que responden a una variedad de tratamientos inmunomoduladores ^{(4) (6)}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró pandemia el 11 de marzo de 2020. A partir de entonces, se han confirmado mas de 19 millones de casos confirmados de COVID-19 con mas de 700,000 muertes en el mundo. En Honduras hasta la fecha se confirman mas de

*Neurólogo pediatra

**Médico General y cirujano

Dirigir correspondencia a: cg_garciac88@hotmail.com

Recibido: 10 de Agosto de 2020 Aprobado: 20 de Septiembre de 2020

46,000 casos y 1400 muertes⁽⁷⁾. Esta enfermedad ha generado gran interés entre el personal dedicado a las ciencias de la salud e investigación científica, dando lugar a la publicación de gran cantidad de literatura, permitiendo tener información nueva de aspectos como las manifestaciones de la enfermedad, fisiopatología, transmisión, prevención y manejo. Aunque COVID-19 afecta preferentemente el sistema respiratorio y cardiovascular, varios pacientes también han cursado con síntomas neurológicos (como cefalea, mareos, hipogeusia y neuralgia) y complicaciones incluyendo encefalopatía, enfermedades cerebrales vasculares, entre otras⁽²⁾⁽³⁾. Sin embargo, en las etapas iniciales de la infección por COVID-19, los síntomas neurológicos pueden ser inespecíficos, lo que lleva a un gran retraso en el diagnóstico neurológico⁽²⁾. Presentamos una revisión de la fisiopatología, manifestaciones neurológicas y complicaciones de COVID-19. Nuestro objetivo es informar sobre las posibles presentaciones neurológicas y probables complicaciones neurológicas resultantes. Se realizaron búsquedas en: Medline, PubMed, utilizando las palabras clave “COVID-19”, “Coronavirus”, “pandemia”, “SARSCOV-2”, “neurología”, “neurológicas”, “complicaciones” y “manifestaciones”, “pediatría”. La búsqueda se limitó a artículos sin límite de tiempo. Es importante mencionar que se están obteniendo nuevos datos regularmente y la información aquí descrita se compone de información de series de casos y artículos aceptados y en proceso de publicación, así como, de bases de datos en línea.

Neuropatología

Existen varias teorías que explican la patogénesis de la infección por COVID-19 en el sistema nervioso, cuyos mecanismos exactos aún no se han reportado, algunas explicaciones a esta pueden ser por invasión y daño al sistema nervioso, con diversos mecanismos descritos a continuación. Mecanismo de invasión a SNC
Los coronavirus no son principalmente virus neurotrópicos y su objetivo principal es el epitelio respiratorio. El receptor objetivo es a

través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2). Las secuencias genéticas del ARN del SARS-COV-2 contienen una secuencia de proteína que reconoce el receptor ACE-2 receptores en la superficie de la membrana celular. ACE2, una metaloproteinasas, está presente en la superficie del epitelio de alvéolos, intestino, arterias y venas, y actúa como receptores funcionales para el SARS-COV-2. Algunos autores discrepan entre la expresión de receptor ACE-2 en la microglia, sin embargo, la mayoría concuerda en que el mecanismo de daño hematológico es a través de la expresión de éste en el endotelio vascular, con lesión inflamatoria a la red vascular en el epitelio nasal, a través de la lámina cribiforme; la acción de leucocitos e interleucinas favorece a la invasión neural del virus, mecanismo que apoya el desarrollo de encefalitis viral y mielitis⁽²⁾⁽³⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Otra ruta de invasión propuesta es, a través de la diseminación del nervio olfatorio. El virus primero invade las neuronas periféricas y avanza hacia el CNS a través de un mecanismo denominado transporte axonal retrógrado, a través de espacios sinápticos. Este mecanismo a través de la placa cribiforme ha sido apoyado por presencia del virus en el epitelio nasal, bulbo olfatorio y por el desarrollo de hiposmia. Por otra parte, la vía de afectación del SNC queda por dilucidar ya que las neuronas olfativas no expresan los receptores ACE2 y no se han reportado datos que demuestren la asociación entre las manifestaciones del COVID-19 en el SNC y anosmia⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Mecanismos de daño a SNC
Se han planteado los siguientes mecanismos de daño neuropatológico: Lesión hipóxica: La neumonía severa puede resultar en hipoxia sistémica que resulta en daño cerebral. Los factores contribuyentes incluyen vasodilatación periférica, hipercapnia, hipoxia y metabolismo anaeróbico, estos pueden resultar en edema cerebral que finalmente resulta en daño neurológico⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Lesión inmunomediada: el mecanismo inmunitario de lesión cerebral se atribuye principalmente al fenómeno conocido como tormenta de citoquinas, que implica la sobreproducción y liberación de cantidades excesivas de leucocitos y citocinas, especialmente

IL-6. Lo anterior, a su vez, causa una mayor activación de macrófagos, linfocitos y células endoteliales que conducen a una hiperactivación del sistema del complemento y la cascada de coagulación, esto da como resultado una hipercitoquinemia potencialmente mortal y coagulación intravascular diseminada posterior, en última instancia conduce a falla multiorgánica^{(13) (14)}. Lesión cerebrovascular: el aumento en la presión luminal de los vasos cerebrales debido a la unión del virus a los receptores ACE2 en los vasos sanguíneos también pueden conducir a hemorragia intracerebral⁽¹⁵⁾. Disfunción en el sistema de coagulación como trombocitopenia, y aumento de niveles de dímero D se observan como otros factores de alto riesgo para hemorragia intracraneal que se ha visto con frecuencia en pacientes gravemente enfermos con infección de SARS-CoV-2⁽¹⁶⁾.

Manifestaciones Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas se pueden categorizar como manifestaciones de SNC y manifestaciones de SNP.

Manifestaciones de SNC:

Encefalopatía

Autores como Mao et al reportan encefalopatía en el 40% de los pacientes, aunque no se describen los criterios utilizados⁽¹⁷⁾. Chen y col.⁽¹⁸⁾ en un estudio retrospectivo de las características clínicas de 113 pacientes con COVID-19 en China, reportaron 20 pacientes con encefalopatía hipóxica. Poyiadji y col⁽¹⁹⁾ informaron el primer caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda asociada a COVID-19 en un paciente adulto en Estados Unidos. Todos estos autores proponen que probablemente el mecanismo se deba a la tormenta de citoquinas lo que resulta en la interrupción de la barrera hematoencefálica y el daño al parénquima cerebral⁽²⁾.

Encefalitis y meningitis

Se han reportado informes de casos de pacientes adultos con encefalitis por SARS-CoV-2⁽²⁾.

Los cuales describen pacientes adultos con manifestaciones clínicas como alteración del estado de alerta, signos meníngeos como rigidez de nuca, signo de kerning y Brudzinski, alteraciones del tono muscular, hiperreflexia y clonus; en los casos reportados se realizaron estudios de LCR los cuales fueron negativos para SARS-CoV-2, sin embargo el diagnóstico se realizó por las manifestaciones clínicas y apoyo en imágenes por RM cerebral, en los cuales se mostraban cambios o alteraciones ventriculares en la densidad a nivel temporal mesial e hipocampal, inespecíficas; todo esto apoyado a los hallazgos pulmonares e hisopados nasofaríngeos, sin embargo no se aisló el virus en LCR, lo que debe mantenernos alerta respecto al potencial neuroinvasivo de COVID-19^{(2) (20) (21) (22)}.

Evento vascular cerebral

La fisiopatología del COVID-19 nos indica que la alteración pulmonar con subsecuente hipoxia es un factor de riesgo independiente para un evento vascular cerebral agudo, así también los factores hematológicos que suceden al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como las lesiones vasculares endoteliales y tromboemolíticas son factores de riesgo a considerar para el desarrollo de hemorragias o lesiones isquémicas en el parénquima cerebral⁽²³⁾. Un estudio retrospectivo de series de casos de Wuhan, China, informó seis casos de ECV en su cohorte de 214 pacientes, de los cuales 5 fueron isquémicos y uno hemorrágico, mientras que una cohorte francesa tuvo tres casos de accidente cerebrovascular isquémico que se detectaron en neuroimagen cuando los pacientes se sometieron a imágenes por encefalopatía^{(2) (3) (17) (24)}

Mielitis aguda

Se presenta como una parálisis flácida aguda, con alteraciones sensitivas según el nivel de localización de la afección, por lo general es un trastorno post o para infeccioso, no existe un microorganismo específico causante de esta y puede ocurrir como una patología de causa autoinmune ante cualquier agente infeccioso, más frecuente virales. En el caso de

COVID-19 los reportes de casos atribuyen esta patología a la tormenta de citoquinas y a la respuesta inflamatoria sistémica incrementada demostrada por marcadores como niveles de ferritina, proteína C reactiva, dímero D e IL-6⁽²⁵⁾.

Trastornos desmielinizantes

Otra alteración frecuente entre los procesos post infecciosos virales es el desarrollo de trastornos desmielinizantes, la cual se manifiesta por alteraciones en el estado de alerta, signos focales y crisis epilépticas en algunos casos, las explicaciones al desarrollo de este tipo de alteraciones pueden ser por producción de auto anticuerpos contra células gliales y otra explicación puede ser debido al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el proceso proinflamatorio en este síndrome y la tormenta de citoquinas puede ser también responsable de la activación y lesión de células gliales y su posterior desmielinización⁽²⁶⁾.

Cefalea y mareos

Han sido reportados como síntomas menores asociados con la presentación de COVID-19 en diferentes informes. La incidencia oscila entre el 3 y el 12,1%. El mecanismo detallado y la fisiopatología no se ha discutido en ninguno de estos informes sin embargo puede estar asociado al SRIS y el efecto de la acción de citoquinas proinflamatorias^{(27) (28) (29)}.

Manifestaciones de SNP

Alteraciones del olfato y gusto
Un hallazgo neurológico frecuente es la pérdida del sentido del olfato (hiposmia o anosmia), este puede presentarse precozmente durante la infección y es más frecuente como parte de los cuadros ligeros de la COVID-19, observados en niños y adolescentes; se ha planteado que el SARS-CoV-2 puede penetrar en el SNC a través de la placa cribiforme en el hueso etmoides cerca del bulbo olfatorio y afectar el cerebro por esta vía en etapas precoces de la infección como se comentó en la fisiopatología de la enfermedad⁽³⁰⁾.

Síndrome de Guillain Barré

Los autores sugieren una posible asociación etiológica porque esta neuropatía autoinmune puede ser desencadenada por varios procesos infecciosos, entre estos virales y el coronavirus no es una causa ajena a este tipo de enfermedades autoinmunes^{(3) (30)}. Gutierrez-Ortiz et al, también describen la asociación de síndrome de Miller Fisher, una variante del Sd. De Guillain Barré, como manifestaciones neurológicas en dos pacientes con COVID positivos, ambos con evolución favorable al tratamiento inmunológico⁽³¹⁾. Otros estudios han descrito la asociación de epilepsia, ataxia, mialgias, alteraciones musculoesqueléticas en menor proporción.

CONCLUSIÓN

La afección neurológica en pacientes con COVID no es infrecuente y puede tener complicaciones graves si no son diagnosticadas y tratadas oportunamente. Dado los factores virales, su mecanismo neurotrópico y las manifestaciones asociadas como se comentó anteriormente; es aquí donde radica la importancia de conocer y publicar los hallazgos neurológicos en este tipo de pacientes, dado que es una entidad de la cual estamos aprendiendo cada día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Der Hoek L. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther.* 2007; 12: p. 651-658.
2. Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S. Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cereus.* 2020 Junio 24; 12(6).
3. Rathore F, Ahmad I. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2020.
4. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, Hemingway C, Hacoheh Y. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurology.* 2020 Julio.
5. Ludvigsson J. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica.* 2020; 109(6): p. 1088-1095.
6. Zhang M-M, Shi L, Lin Y, Liu Y. Clinical analysis of Kawasaki disease shock syndrome. *Chin Med J.* 2017; 130: p. 2891-2892.
7. OMS. [Online]; 2020 [cited 2020 Agosto 08]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
8. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses.* 2020; 12.
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.* 2020; p. 1-4.
10. Mannan Baig A, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11.
11. Tu H, Tu S, Gao S, Shao A, Sheng J. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect.* 2020; 81: p. 1-9.
12. Martinez E, Velasco R. Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. In David Ezpeleta DGA, editor. *Manual COVID-19 para el neurólogo general.* Madrid: Ediciones SEN; 2020. p. 24-31.
13. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson J; HLH Across Speciality Collaboration, UK. HLH Across Speciality Collaboration U. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: p. 1033-1034.
14. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: p. 25-32.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87: p. 18-22.
16. Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 53: p. 66-70.
17. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020.
18. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics

of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020.

19. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B COVID-19- associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020.

20. Takeshi M, Norikazu H, Junko G, Daiki H, Hisanori S, Junichi T, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infectious Dis*. 2020; 94: p. 55-58.

21. Ye M, Ren Y, Lv T, Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19 (Epub ahead of print). *Brain Behav Immun*. 2020.

22. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis (IN PRESS). *ChinaXiv*. 2020.

23. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018; 51.

24. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020; 382: p. 2268-2270.

25. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report (PREPRINT). *MedRxiv*. 2020.

26. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, Fontanella M. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162: p. 1491-1494.

27. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, Lili R, Jianping Z, Yi H, Li Z, Guohui F, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: p. 497-506.

28. Yan D, Wei L, Kui L, Yuan-Yuan F, Jin S, Ling Z, Ke W, Fan L, Shuang W, Lei C, Hui-Guo L. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J*. 2020; 1.

29. Long-quan L, Tian H, Yong-qing W, Zheng-ping W, Yuan L, Tao-bi H, Hui-yun Z, Weiming S, Yuping W. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of metaanalysis. *J Med Virol*. 2020; 92(6): p. 577-83.

30. Zacarias J, Rodriguez M, Bender J. Covid-19. Manifestaciones neurológicas. *Gac. Méd. Espirit*. 2020; 22(1): p. 1-6.

31. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, Aragón-Gómez F, Benito-León J. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020.