



Manifestaciones neurológicas en COVID-19

PUNTOS CLAVE

- El mecanismo por el cual SARS-CoV-2 afecta el sistema nervioso no ha sido completamente dilucidado.
- SARS-CoV-2 puede invadir el SNC de forma directa e indirecta a consecuencia de la respuesta inmune y/o procesos sistémicos presentados en la enfermedad.
- En estudios previos, las manifestaciones neurológicas fueron significativamente más comunes en pacientes con cuadros clínicos más severos de COVID-19.
- La afectación neurológica se puede presentar en etapas tempranas de la enfermedad (incluso siendo el único síntoma) o puede surgir como complicación de esta en etapas tardías.

ANTECEDENTES

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus respiratorios que por su naturaleza pueden comprometer al sistema nervioso y potencialmente provocar síntomas neurológicos a corto o largo plazo.¹

El brote de una neumonía atípica a finales de 2019 en Wuhan (China) y la identificación de un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) como agente causal, encendieron las alarmas a nivel mundial. La detección de coronavirus humano HCoV-OC43-CoV (Human Coronavirus OC43) en muestras de cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson, Alzheimer o Esclerosis Múltiple, así como la descripción de afectación neurológica asociada a SARS-CoV (2003) y MERS-COV (2012) sugieren que los pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 pueden presentar alteraciones neurológicas.²

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

PREGUNTA

¿Cómo afecta el SARS-COV-2 al Sistema Nervioso?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y Clinical-Trials.gov. Mediante la siguiente estrategia de búsqueda: (((((((("covid 19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication]))) AND (("central nervous system"[MeSH Terms] OR ("central"[All Fields] AND "nervous"[All Fields]) AND "system"[All Fields])) OR "central nervous system"[All Fields])

Se incluyeron una revisión sistemática, un libro y 23 artículos relevantes sobre el tema.

RESULTADOS

Epidemiología

Gran parte de los datos epidemiológicos se originan en estudios descriptivos realizados en China. Un estudio con 1099 pacientes identificó que el 36% de pacientes (150/1099) presentó cefalea.³ En otro estudio que incluyó 214 pacientes, se evidenció manifestaciones neurológicas en el 36,4% (78/214), 24,8% (53/214) tuvo compromiso del sistema nervioso central (SNC), 8,9% (19/214) del sistema nervioso periférico y el 10,7% (23/214) del sistema musculoesquelético.⁴

Otro estudio que incluyó a 221 pacientes reportó que aproximadamente el 6% de pacientes (13/221) desarrolló eventos cerebrovasculares.⁵ Por último, en un estudio descriptivo que incluyó 138 pacientes hospitalizados se evidenció que el 34,8% (48/129)

presentó mialgias, 9,4% (13/138) mareo y 6,5% (9/138) cefalea como principales síntomas neurológicos.⁶ Series más pequeñas han identificado un estado confusional en aproximadamente el 9% de pacientes.^{7,8}

Las manifestaciones neurológicas fueron significativamente más comunes en pacientes con cuadros clínicos severos, sin embargo, otras ocurrieron de forma temprana y en algunos casos fueron la manifestación inicial de la enfermedad.⁴

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 puede afectar al sistema nervioso de dos maneras: de forma directa por la invasión del virus al SNC e indirecta a consecuencia de la respuesta inmune y/o los procesos sistémicos que acompañan esta enfermedad.

La vía por la que el SARS-CoV-2 alcanza el SNC no se conoce con exactitud, se ha propuesto las siguientes alternativas: vía hematogena/linfática, a través de la lámina cribosa del hueso etmoides (por contigüidad) y por vía trans-neuronal,⁹ la evidencia actual sugiere que esta última a través del nervio olfatorio sería la principal vía de acceso.^{10,11}

SARS-CoV-2 invade las células del huésped a través de su interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y con la serín proteasa celular TMPRSS2.¹² La expresión de ECA2 en las células de la glía y las neuronas (principalmente aquellas localizadas en la corteza, el cuerpo estriado, el hipotálamo y el tronco encefálico) las identifica como posibles objetivos del virus, sin embargo la presencia de TMPRSS2 y su rol en las células cerebrales aún es incierto.^{13,14} La experiencia con SARS-CoV y su similitud con SARS-CoV-2 sugieren que el virus podría activar macrófagos y la microglía, induciendo un estado inflamatorio en el tejido cerebral (encefalitis), ocasionando muerte neuronal por diferentes mecanismos y generando procesos de desmielinización a nivel central.¹⁵

Los procesos de hipoxia transitoria o alteraciones metabólicas evidenciadas en los pacientes pueden desencadenar una encefalopatía toxico-infecciosa. La hipoxia sostenida a nivel cerebral ocasiona un metabolismo anaerobio, con acumulación de ácido láctico, vasodilatación,

edema, obstrucción al flujo sanguíneo e isquemia. Si la hipoxia no se corrige hay aumento de la presión intracraneal.¹⁶

La liberación de citoquinas y otros productos de la inflamación en respuesta a la infección, alteran la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, conduciendo a la activación de células de la inmunidad innata a nivel cerebral y ocasionando neuroinflamación.¹⁷ Adicionalmente, los mediadores inflamatorios (interleucinas y proteína C reactiva) pueden desencadenar procesos moleculares que originan alteraciones en la coagulación, generando estados pro-trombóticos y aumentando el riesgo de ictus.⁵

La interacción de SARS-CoV-2 con los receptores ECA2 expresados en el endotelio capilar de los vasos sanguíneos cerebrales podría conducir a la ruptura de estos provocando hemorragia.^{14,17}

Los procesos sistémicos en respuesta a la infección, el aislamiento, los fármacos usados para la sedación y la hospitalización prolongada, son factores de riesgo que en los individuos susceptibles conducen a una alteración de los neurotransmisores (acetilcolina, dopamina, serotonina, etc.) a nivel central desarrollando un síndrome confusional por los mecanismos ya conocidos.¹⁸

Síntomas

La Sociedad Española de Neurología (SEN) publicó su registro de manifestaciones o complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Se analizaron 92 casos y se identificaron 131 eventos neurológicos, las manifestaciones neurológicas identificadas son: síndrome confusional o encefalopatía leve-moderada (28,3%), infarto cerebral (22,8%), anosmia/hiposmia (19,6%), cefalea (14,1%), crisis epilépticas (12%), polirradiculoneuropatía (7,6%), alteración oculomotora (3%) y encefalitis (2%), la rabdomiolisis, movimientos anormales y la alteración de otros nervios craneales en conjunto suman <5%.¹⁶

La principal limitación en la gran mayoría de los reportes es que no se investigan las manifestaciones neurológicas como objetivo principal, más bien describen las características clínicas de COVID-19 en general.¹⁹

Varias comunicaciones breves y reportes anecdóticos de casos aportan detalles sobre las manifestaciones neurológicas identificadas. Una encefalopatía que acompaña a un cuadro febril con síntomas respiratorios (>24 horas de evolución) en un adulto mayor con múltiples comorbilidades.²⁰ Una paciente con un cuadro febril de >72 horas de evolución acompañado de alteración en el estado de consciencia en la cual se filia una encefalopatía aguda necrotizante por imagen.²¹ Un paciente de 24 años con fiebre y síntomas respiratorios que al quinto día presentó deterioro del estado de consciencia llegando al coma. Se filió una encefalitis (SARS-CoV-2 positivo en líquido cefalorraquídeo).²²

Cuatro casos de poliradiculoneuropatía tipo Guillain Barré permiten ver como las manifestaciones neurológicas tiene un espectro amplio de presentación: el promedio de edad fue de 54 años (rango 31 a 65) y en promedio las manifestaciones neurológicas se presentaron a los 6,34 días (rango 3 a 9 días) desde el inicio de la fiebre. Una paciente presentó fiebre acompañada de síntomas respiratorios al octavo día del inicio de la debilidad simétrica ascendente. Dos de los casos correspondieron a la variante Miller Fisher.²³⁻²⁵

CONCLUSIONES

El mecanismo por el cual SARS-CoV-2 afecta el sistema nervioso no ha sido completamente dilucidado. Aunque hay una diversidad de manifestaciones neurológicas descritas, algunas son inespecíficas (cefalea, mareo) y en otras no se ha logrado identificar la causalidad o coincidencia, recordando que con o sin la pandemia, las personas tienen enfermedades neurológicas.

La identificación de síntomas neurológicos en cohortes de pacientes hospitalizados por COVID-19, deja de lado aquellos con cuadros clínicos leves (la gran mayoría de casos), por lo que esta epidemiología podría no reflejar la realidad.

De todas maneras, se ha observado que la afectación neurológica se puede presentar en etapas tempranas de la enfermedad (incluso siendo el único síntoma) o puede surgir como

complicación de esta en etapas tardías. Por lo que hay que tenerlas en cuenta para sospechar de la enfermedad, diagnosticar de forma temprana e identificar las posibles complicaciones para brindar la asistencia oportuna o derivar de forma adecuada al paciente.

REFERENCIAS

1. Desforgues M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgooin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):1–28.
2. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurología*. 2020; 1(1):1–11.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
4. 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. 2020.
5. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electron J*. 2020;19.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–13.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):1–7.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;2:0–2.
10. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 3–6.
11. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforgues M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*. 2018;92(17):1–21.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;1–10.
13. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk . *Mol Pharmacol*. 2020; (May):MOLPHARM-PR-2020-000014.
14. Baig AM, 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;0–3.
15. Desforgues M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 2014; 194(January):145–58.
16. Neurología SE de. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ezpeleta D, García-Azorín D, editors. 2020.
17. 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*. 2020.
18. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. 2020;1–9.

19. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020; 116832.

20. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020; 12(3).

21. 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; 2(Cdc):201187.

22. 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.* 2020; 94:55–8.

23. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020; 4422(20):2–3.

24. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020.

25. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;241.

ELABORACIÓN

Dr. Patricio Correa Díaz. Médico Neurólogo – Neuroinmunólogo. Docente de la Facultad de Medicina PUCE, Dr. Francisco Caiza Zambrano. Médico Residente de Neurología. Alumni PUCE.

REVISIÓN

Dr. Julio Salazar. Especialista en Medicina Familiar, Dra. Ruth Jimbo. Especialista en Medicina Familiar, Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud.

CONTACTO

Dr. Patricio Correa
patocorrea2010@yahoo.com
0996794692