

Alteraciones neurológicas producidas por la COVID-19

Neurological alterations produced by COVID-19

Karina Vidal Díaz¹ , Aylén Cala Díaz¹ , Darianne Soria Robinet¹ , Katsuyori Pérez Mola¹ , Dr. Alejandro Javier Sánchez-García² .

¹Facultad de Ciencias Médicas de Guantánamo. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo, Cuba. ²Policlínico Universitario Asdrúbal Vázquez López. Guantánamo, Cuba.

Recibido:04/02/2021
Aceptado:12/03/2021
Publicado:28/04/2021

Palabras clave:

Coronavirus; COVID-19,
Encefalitis; Encefalopatía;
Neurotropismo; SARS;
SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus;
COVID-19; Encephalitis,
Encephalopathy;
Neurotropism; SARS; SARS-
CoV-2.

Citar como: Vidal Díaz
K, Cala Díaz A, Soria
Robinet D, Pérez Mola K,
Sánchez-García AJ.
Alteraciones
neurológicas producidas
por la COVID-19.
UNIMED. 2021
[citado...];3(1).
Disponibile en: ...

RESUMEN

Introducción: los coronavirus, causantes de la enfermedad infecciosa nombrada oficialmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como Covid-19, no siempre permanecen confinados en el tracto respiratorio, en determinadas condiciones pueden invadir el sistema nervioso central y causar enfermedades neurológicas .

Objetivo: sistematizar contenidos esenciales relacionados con las enfermedades neurológicas que se presentan en los pacientes con infección por coronavirus-2.

Método: la comunidad científica y médica constantemente publica sus observaciones sobre este tema, un proceso dinámico con abundante información, por tal motivo se realiza una profunda revisión de la temática en bases de datos bibliográficas, como Pubmed/Medline, Science Direct y SciELO, al alcance desde la Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo.

Desarrollo: la información recopilada se estructuró en aspectos relacionados con la historia de la enfermedad, epidemiología y vías de trasmisión de los coronavirus, estructura y replicación del SARS-CoV-2, mecanismos patogénicos, y alteraciones neurológicas asociadas a la COVID-19.

Conclusiones: las repercusiones neurológicas de la COVID-19 están bien definidas,

sin embargo, futuras investigaciones deben esclarecer si los mecanismos patogénicos guardan relación con factores específicos individuales del huésped, o si se deben a factores asociados con neurovirulencia y neurotropismo del SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: coronaviruses, the cause of the infectious disease officially named by the World Health Organization (WHO) as Covid-19, do not always remain confined to the respiratory tract, under certain conditions they can invade the central nervous system and cause neurological pathologies.

Objective: systematize essential content related to neurological diseases that occur in patients with coronavirus-2 infection.

Method: the scientific and medical community constantly publish their observations on this topic, a dynamic process with abundant information, for this reason a thorough review of the subject is carried out in bibliographic databases, such as Pubmed / Medline, Science Direct and SciELO, reached from Guantánamo Medical Sciences University.

Development: the information collected was structured into aspects related to the history of the disease, epidemiology and transmission routes of the coronavirus, structure and replication of SARS-CoV-2, pathogenic mechanisms, and neurological alterations associated with COVID-19.

Conclusions: the neurological repercussions of COVID-19 are well defined, however, future research should clarify whether the pathogenic mechanisms are related to specific individual factors of the host, or if they are due to factors associated with neurovirulence and neurotropism of SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, asociado a un nuevo coronavirus, que se llamó virus de Wuhan o nuevo coronavirus 2019¹.

Lo que inicialmente fue un brote epidémico local, se ha transformado en una pandemia global. En febrero de 2020, se estableció una denominación taxonómica oficial para el nuevo virus: coronavirus (CoV) tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS)' (SARS-CoV-2), y a la enfermedad que lo causa, COVID-19 (coronavirus disease 2019). La Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y, posteriormente, como pandemia global ¹.

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. El virus puede penetrar además en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) e inducir diversas enfermedades neurológicas (neurovirulencia) ¹.

Hasta el 10 de octubre de 2020, se reportan 185 países con casos de COVID-19, asciende a 36 millones 941 mil 677 los casos confirmados (+358 mil 567) y 1 millón 68 mil 944 fallecidos (+5 mil 966) para una letalidad de 2,89 (-0,01) ².

Los países más afectados son Estados Unidos, India, Brasil, Rusia, Colombia, Argentina, España, Perú, México y Francia. En la región de las Américas hasta el momento de realización de este trabajo, se reportan 17 millones 852 mil 981 casos confirmados (+130 mil 900), el 48,32 % del total de casos reportados en el mundo, con 590 mil 152 fallecidos (+3 mil 105) para una letalidad de 3,30 (-0,01).

En Cuba al cierre del 10 de octubre de 2020, se encuentran ingresados en hospitales para vigilancia clínica epidemiológica 3 mil 981 pacientes, de ellos sospechosos 774, en vigilancia 2 mil 894 y confirmados 313. Por tanto, al cierre del día de esta fecha, se confirman 30 casos nuevos, con un acumulado de 5 mil 978 ².

Para contribuir a sistematizar los conocimientos científicos de estudiantes y profesores sobre las enfermedades neurológicas producidas por la Covid-19, este artículo tiene como objetivo

sistematizar contenidos esenciales relacionados con los daños neurológicos que se presentan en los pacientes con infección por coronavirus-2.

MÉTODO

La comunidad científica y médica constantemente publica sus observaciones sobre este tema, un proceso dinámico con abundante información, con tal motivo, entre febrero y agosto de 2020, en la Universidad de Ciencias Médicas de Guantánamo, se hizo una revisión narrativa mediante el estudio documental de revisiones sistemáticas y artículos originales conexos a las enfermedades neurológicas producida por la COVID-19. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas Pubmed, Infomed, Medline, Science Direct, y SciELO, con el buscador Google Académico, y el uso las palabras clave y conectores: COVID-19 AND neurological diseases ; SARS-CoV-2 AND neurological disease, y los términos en español.

DESARROLLO

Los coronavirus son virus encapsulados y tienen uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kilobases. El término 'coronavirus' se debe al peculiar aspecto en forma de corona de su envoltura, visible por microscopia electrónica, que está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula. Los coronavirus pertenecen a la subfamilia Orthocoronavirinae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales. La familia Coronaviridae está constituida por cuatro géneros, llamados alfa, beta, delta y gammacoronavirus³.

Los coronavirus son agentes causales de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y, ocasionalmente, neurológicas. Tienen una amplia distribución en la naturaleza y pueden afectar al ser humano y otras especies (aves y mamíferos, incluyendo murciélagos, felinos y roedores) y al ganado porcino³.

Los coronavirus tienen una diversidad genética notable y una capacidad de recombinarse elevada; ello explica el salto entre especies de los coronavirus emergentes que han afectado al ser humano en las últimas décadas⁴.

Epidemiología y vías de transmisión

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 y recintos cerrados pueden formarse aerosoles, de mayor tamaño, con una capacidad de contagio mayor, en los que el virus perdura varias horas. La transmisión por fómites es posible, ya que permanece viable en superficies lisas durante un período indeterminado. Estudios experimentales han mostrado 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 detectado en secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina de personas infectadas ⁵.

Estructura y replicación del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN. Su envoltura, cuyo diámetro oscila entre 60 y 140 nm, le confiere una morfología redondeada o elíptica. Su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas esenciales estructurales. El genoma completo se ha aislado de nueve enfermos de Wuhan y consta de un ARN de cadena única de 29.903 pares de bases que guarda una estrecha relación (88 %) con dos betacoronavirus aislados en murciélagos ⁶. Estudios filogenéticos indican que los murciélagos fueron huésped original y reservorio ⁷.

El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor ⁸. El receptor de la ECA2 está presente en neumocitos del tracto respiratorio inferior, que son la diana principal, las células del endotelio vascular, el riñón y el músculo liso. El residuo 394 de la glutamina del dominio que se liga al receptor es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ECA2 ⁹.

Una vez en el interior celular, se activa un proceso de traducción de poliproteínas, que, a su vez, se escinden por proteólisis en proteínas menores hasta formar una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral. Se trata de un proceso muy dinámico en el que, después, las ARN polimerasas sintetizan ARN mensajeros subgenómicos, que a su vez se traducirán en proteínas víricas. El ensamblaje final del ARN genómico y proteínas víricas esenciales en viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Los viriones

son transportados en vesículas y finalmente liberados para infectar a otras células en un nuevo ciclo ¹⁰. El período medio de incubación del virus es de cinco días (rango medio: 3-7, con un máximo de 14 días) ¹¹.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. Algunos pacientes pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas y puede ser mortal. La mortalidad global se estima en un 8 % y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico. El sistema inmune adquirido actúa en un segundo momento y la carga viral del SARS-CoV-2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citosinas, y que recuerda al síndrome de linfocitosis hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales ¹².

Pacientes ancianos o con enfermedades graves son el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial (24 %), la diabetes mellitus (16 %), la cardiopatía isquémica (6 %), la patología cerebrovascular (2,3 %) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,5 %) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19 ¹³.

Principales alteraciones neurológicas

Los virus respiratorios pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) e inducir diversas patologías neurológicas (neurovirulencia) ¹⁴. La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la siguiente evidencia:

- Plausibilidad biológica extrapolada 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.
- Existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus.

- Pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.

Entre los diversos coronavirus humanos, al menos 229E, OC43 y SARS-CoV tienen capacidad neuroinvasiva demostrada, ya que se ha detectado ARN viral o ácidos nucleicos en el cerebro humano ¹⁵.

Un caso de encefalitis mortal por coronavirus OC43 se ha descrito en un lactante de 12 meses que padecía inmunodeficiencia combinada grave. El estudio inmunohistoquímico del cerebro mostró una reacción prominente de la microglía, infiltrados de linfocitos T y detección de la nucleocápside del coronavirus OC43 en las neuronas ¹⁶. Se ha publicado el caso de un adolescente de 15 años que padeció una encefalomiелitis aguda diseminada asociada a coronavirus OC43. La resonancia mostró áreas de desmielinización en la sustancia blanca subcortical, el cerebelo y la médula espinal ¹⁷.

El SARS-CoV puede causar encefalitis, ictus isquémico y polineuropatía en pacientes afectados de SARS ¹⁸. Se ha detectado ARN vírico en el líquido cefalorraquídeo de un paciente que padeció encefalitis ¹⁹. Crisis epilépticas pueden ser la primera manifestación de encefalitis por SARS-CoV en pacientes con SARS ²⁰. Un estudio de necropsia de ocho pacientes que fallecieron por SARS-CoV confirmó la infección de neuronas en la corteza y en el hipotálamo ²¹, y secuencias genómicas del SARS-CoV se detectaron en todos los casos mediante PCR-TR.

El MERS-CoV puede causar encefalomiелitis y vasculitis. Arabi et al publicaron una serie de tres pacientes que padecieron alteración del nivel de conciencia, desde confusión a coma, ataxia y déficit motor multifocal. La resonancia de encéfalo mostró lesiones hiperintensas bilaterales en secuencias en T2 en la sustancia blanca, en áreas subcorticales de los lóbulos frontal, parietal y temporal, en los ganglios basales y el cuerpo calloso ²². Otras complicaciones neurológicas descritas durante la infección por MERS-CoV son SGB, encefalitis del tronco del encéfalo ²², y hemorragia cerebral en el contexto de trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada ²³. En un estudio retrospectivo de 70 pacientes con MERS de Arabia Saudí, el 8,6 % padeció crisis convulsivas ²⁴. En una serie de 23 casos de MERS-CoV, se describieron cuatro pacientes con SGB; la latencia de los síntomas neurológicos fue entre siete y 26 días tras la aparición de los

síntomas pulmonares. Un caso de SGB asociado a una coinfección por coronavirus 229E y OC43 se describió en un paciente pediátrico²⁵.

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 tienen formas leves. Estudios de necropsia han mostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes fallecidos con COVID-19²⁶.

Mecanismos patogénicos

Diversos mecanismos patogénicos se han propuesto para explicar las complicaciones neurológicas de la COVID-19. La invasión directa al SNC, por vía hematogena o por vía linfática, y la diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas son teóricamente posibles²⁷ y podrían suceder tanto en la fase de inicio como en la tardía de la COVID-19. Actualmente se desconoce la ruta exacta por la que el SARS-CoV-2 podría penetrar en el SNC²⁸. Los coronavirus pueden causar disrupción del epitelio nasal, y, en ciertas circunstancias que todavía no se comprenden bien, podrían atravesar la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sistema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo el SNC.

La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas es biológicamente plausible. Aunque el bulbo olfatorio es bastante eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides. La transferencia transináptica está bien documentada para el coronavirus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina y el virus de la bronquitis aviar²⁹.

Li et al sugieren una posible vía retrógrada para el SARS-CoV-2 a través de los mecanorreceptores y quimiorreceptores localizados en el pulmón y tracto respiratorio, ya que el núcleo del tracto solitario recibe información sensorial desde esa localización. Según esta hipótesis, la disfunción de los centros de control cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo agravaría el SARS y podría causar el fallecimiento²⁸.

Son necesarios estudios histopatológicos, virológicos e inmunohistoquímicos que demuestren si existe un tropismo específico y daño neurológico de los centros cerebrales de control respiratorio por el SARS-CoV-2.

Regulación del receptor de la enzima convertora de la angiotensina II

El receptor de la ECA2 facilita la invasión celular por el SARS-CoV-2 y su rápida replicación⁸. La neurovirulencia del SARS-CoV2 podría guardar relación con el grado de expresión del receptor de la ECA2 en el SNC. El receptor de la ECA2 se expresa en las células endoteliales, por lo que es necesario investigar más a fondo su papel en la etiopatogénesis del ictus asociado a la COVID-19. El virus podría interaccionar en la microcirculación cerebral mediante la proteína de espícula S con los receptores de la ECA2 expresados en el endotelio capilar, infectar a las células del endotelio y replicarse en su interior, y, una vez causado daño endotelial, propagarse a las neuronas²⁷.

Otros factores: hipoxia, daño neurológico inmunomediado

El SARS-CoV-2 se replica y prolifera en los neumocitos y causa un exudado inflamatorio intersticial y alveolar difuso, y en las formas más graves, la formación de membranas; por ello, el intercambio gaseoso en los alvéolos se afecta de un modo muy pronunciado. La hipoxia induce un metabolismo anaeróbico en las células del SNC, edema celular e intersticial, e isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral. En este contexto, pueden suceder síncope, crisis anóxicas e ictus. La respuesta inmune por parte del huésped también puede tener algún papel. Algunos pacientes con COVID-19 han fallecido por un síndrome hiperinflamatorio (tormenta de citocinas) y fallo multiorgánico¹².

Los coronavirus tienen capacidad para infectar los macrófagos, la astrogliá y la microglía, y experimentos en líneas celulares han mostrado que las células gliales son capaces de secretar factores proinflamatorios, como interleucina 6, interleucina 12, interleucina 15 y factor de necrosis tumoral alfa, tras la infección por coronavirus³⁰.

Síntomas neurológicos inespecíficos y posiblemente de carácter sistémico

Cefalea, mialgias, mareo y fatiga son los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con COVID-19 en un hospital de Wuhan, el 36,4 % presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24,8 %), periférico (10,7 %) y musculoesquelético(10,7 %) ³¹.

Los síntomas neurológicos más comunes fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes graves de COVID-19 (45,5 % frente a 30 %). La cefalea es el síntoma más común en personas afectas de COVID-19 en China. En la serie de Guan *et al* ¹² de más de 1.000 enfermos de COVID-19, el 13,6 % relataba cefalea (el 15 % en las formas graves). La intensidad de la cefalea se describe como leve, aun cuando los detalles clínicos son incompletos. En estos estudios no se menciona si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos. En la serie de Guan *et al* ¹², el 15 % de los pacientes relataba mialgias, un 13,7 % presentaba niveles elevados de creatincinasa (el 19 % en los casos graves), y se citan dos casos de rabdomiólisis (0,2 %) en pacientes con COVID-19 no grave. También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la creatincinasa y fallo múltiple de órganos como complicación tardía de la COVID-19 ³¹.

La anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales, y pueden aparecer de modo súbito ³². Se han propuesto dos posibles mecanismos que podrían resultar en esta alteración del olfato. Podría corresponder a una obstrucción inflamatoria de las hendiduras olfatorias como causa conductiva, o una anosmia posviral con alteración del neuroepitelio olfatorio como causa sensorineural.

Hasta ahora, los reportes de las alteraciones del olfato en pacientes con SARS-CoV-2 han sido variables ya que los métodos ocupados para describir los hallazgos clínicos han sido distintos. Por ejemplo, Giacomelli *et al* ³² evaluaron a pacientes hospitalizados por COVID-19 a través de una entrevista, y describen resultados para 59 pacientes, de los cuales 33,9 % refiere alguna alteración del olfato y/o gusto, mientras que 18,6 % refieren ambas. Ningún paciente relató

anosmia únicamente. Lo más frecuente fue anosmia en conjunto con ageusia (5 pacientes). Doce pacientes refieren alteración del olfato y/o gusto previo a la hospitalización. Igualmente, 72,8 % presentó neumonía al hospitalizarse, por lo cual fueron casos más severos, y no se realizó una evaluación objetiva del olfato Levinson *et al*³⁴ evaluaron a 42 pacientes hospitalizados con síntomas leves, e informaron que 35,7 % presentaron anosmia, y 33,3 %, disgeusia. Catorce pacientes presentaron anosmia con disgeusia, y solo un paciente presentó anosmia sin disgeusia. En promedio, las alteraciones aparecieron 3,3 días después del inicio de la enfermedad, y duraron 7,1 días (mediana) y 7,6 días (mediana) para la disgeusia y anosmia (rango 7-14 días), respectivamente.

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. 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 las que presenten factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas^{26,35}.

Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía¹². En el estudio de Mao et al, el 15 % de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de conciencia, y tan sólo un 2,4 % en las formas leves³⁶. La encefalopatía asociada a la COVID-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos.

Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales. El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral³⁸. Los hallazgos patológicos son edema cerebral en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Se ha detectado edema cerebral en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19²⁶.

Se ha publicado un caso de encefalitis en una paciente de 56 años de Wuhan, que fue diagnosticada de COVID-19 en enero de 2020³⁷. La paciente fue ingresada en una unidad de

cuidados intensivos y presentó disminución del nivel de conciencia, por lo que se realizó una TC cerebral, que fue normal. El diagnóstico de encefalitis se confirmó al aislarse el SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de secuenciación genómica³⁸. Se ha descrito un segundo caso de meningoencefalitis en un varón japonés de 24 años con síntomas de COVID-19, que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia. El ARN del SARS-CoV-2 no se detectó en la nasofaringe, pero sí en el líquido cefalorraquídeo mediante PCR-TR. En la resonancia de encéfalo se observaron áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, la región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo³⁹.

Se ha publicado un caso de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica en una paciente afecta de COVID-19 que presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. La TC cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que realizaban tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétricas, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales⁴⁰. Los autores postulan que su patogénesis guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citocinas que se ha descrito por la COVID-19¹³.

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha descrito un caso de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociado con la infección por SARS-CoV-2 en una paciente de 62 años que presentó debilidad motora en las extremidades inferiores, y síntomas clínicos de COVID-19 con fiebre y tos seca una semana después. El examen neurofisiológico reveló un aumento de las latencias distales y ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB desmielinizante. Los autores sugieren que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombocitopenia. Sin embargo, no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB⁴¹.

Los pacientes ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades⁴². En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, 11 (5 %) presentaron ictus isquémico; uno (0,5 %), trombosis cerebral de los senos

venosos; y uno (0,5 %), una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer COVID-19 grave, tener una historia previa de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente) ⁴³. La mortalidad fue del 38 %. En la serie de Mao et al se describen cinco pacientes con ictus (un 80 % isquémicos), que tenían formas graves de COVID-19, con aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos ³⁵. En cuanto a la fisiopatogénesis, es conocido que el SARSCoV-2 se liga a los receptores de la ECA2 en las células del endotelio, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial. El incremento de la presión arterial, junto con la presencia de trombocitopenia y trastornos de la coagulación, es un factor que puede contribuir al aumento del riesgo de ictus tanto isquémico como hemorrágico en pacientes con COVID-19. El síndrome de tormenta de citocinas puede ser otro factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular ³⁵.

La respuesta inmune tras la infección podría participar en la inducción o exacerbación de brotes de esclerosis múltiple en individuos susceptibles ¹⁴, además constituir un factor de riesgo para ciertas enfermedades psiquiátricas. Un estudio de casos y controles mostró una prevalencia mayor de reactividad inmunológica para los coronavirus HKU1 y NL63 en pacientes con recientes síntomas psicóticos que en el grupo control ⁴⁴. El significado de estos hallazgos dista de elucidarse, ya que la exposición a estos virus respiratorios es muy prevalente a lo largo de la vida de los individuos y su verdadero papel en la etiopatogénesis de estas patologías se desconoce.

CONCLUSIONES

Las repercusiones neurológicas de la COVID-19 están bien definidas, sin embargo, futuras investigaciones deben esclarecer si los mecanismos patogénicos guardan relación con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados con neurovirulencia y neurotropismo del SARS-CoV-2. Algunos síntomas, como la cefalea, son manifestaciones inespecíficas de la infección viral por SARS-CoV-2, pero en algunos casos podrían orientar a ciertas patologías más graves, como meningitis o encefalitis.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA:

KVD: conceptualización de la idea original, revisión bibliográfica, formulación del objetivo, diseño metodológico, recogida de la información y redacción del artículo. ACD y DSR: recogida de la información e integración de la información. KPM y AJSG: corrección final y aprobación del artículo para la publicación.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. [Internet]. Geneva: WHO; © 2021 [actualizada 2020 Abr 8; citado 2021 Mar 24]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Parte de cierre del día 10 de octubre de 2020. [internet]. 2020. [Citado 2021 Mar 24]; Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/?p=5681>
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 24] ; 17: [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9.pdf>
4. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 63(3): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11427-020-1637-5.pdf>
5. 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 2021 Abr 24] ; 382: [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973>
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 395(10224): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620302518>
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 588(7836): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3199918/>
8. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 367(6485): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444>
9. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV –a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009 [citado 2021 Abr 24] ; 7: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2090.pdf>
10. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak –an update on the status. *Mil Med Res Science* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 7(11): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.>

- [com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0](http://revunimed.scu.sld.cu/com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0)
11. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. Clin Med (Lond) [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 20(2): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139372/>
 12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 382(18): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmoa2002032>
 13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 395(10229): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
 14. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses [Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 24] ; 12(1): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861926/>
 15. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. AdvExp Med Biol [Internet]. 2014 [citado 2021 Abr 24] ; 807(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619619/>
 16. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. N Engl J Med [Internet]. 2016 [citado 2021 Abr 24] ; 375: [aprox. 3 p.]. Disponible en:

- <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1509458>
17. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* [Internet]. 2004 [citado 2021 Abr 24]; 113(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/113/1/e73>
18. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan* [Internet]. 2004 [citado 2021 Abr 24]; 14(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252612/>
19. Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *ClinChem* [Internet]. 2003 [citado 2021 Abr 24]; 49(12): [aprox. 7 p.]. Disponible en:
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633896/>
20. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2004 [citado 2021 Abr 24]; 10(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15030709/>
21. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*[Internet]. 2004 [citado 2021 Abr 24]; 203(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213088/>
22. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* [Internet]. 2015 [citado 2021 Abr 24]; 43(4): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600929/>

23. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of two cases and review of the literature. Case Rep Neurol Med [Internet]. 2016 [citado 2021 Abr 24] ; 2016: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4864560/>
24. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. Int J Infect [Internet]. 2014 [citado 2021 Abr 24] ; 29: [aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971214016221>
25. Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT. A rare cause of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. J Pediatr Neurosci [Internet]. 2015 [citado 2021 Abr 24] ; 10(3): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26557177/>
26. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 8(4): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>
27. 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 ChemNeurosci [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 11(7): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167747/>
28. 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 2021 Abr 24] ; 92(6): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104915/>
29. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 92(7): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25828>
30. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 2021 Abr 24] ; 12: [aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/aper/Neurologic-Alterations-Due-to-Respiratory-Virus-Bohmwald-G%C3%A1lvez/5a9b4ede657bcb4bd1e154dfc2b6ef0f274af4a8>
31. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 26(7): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197060/>
32. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 71(15): [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215618/>
33. Z Hou P, Y Ang X, W Ang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 579: [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7.pdf>
34. Levinson R, Elbaz M, Ben-Ami R, et al. Anosmia and dysgeusia in patients with mild SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 1: [aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/>

- [10.1101/2020.04.11.20055483v1.full.pdf](https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20055483v1.full.pdf)
35. 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. JAMA Neurol [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24]; 77(6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
36. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. Cureus [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24]; 417: [aprox. 18 p.]. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413162/>
37. Xinhua.net. Beijing hospital confirms nervous system infections y novel coronavirus. Xinhua.net. [Internet]. Xinhua: huaxia; © 2000-2021 [actualizada 2020 Mar 5; citado 2021 Mar 24]. Beijing hospital confirms nervous system infections y novel coronavirus. ; [aprox. 1 p.] . Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm
38. 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 2021 Abr 24]; 94: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301958>
39. 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 2021 Abr 24]; 94: [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791/>
40. 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 2021 Abr 24]; 296(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en:

- <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201187>
41. 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 2021 Abr 24] ; 19(5): [aprox. 2 p.]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journal/s/laneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30109-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journal/s/laneur/article/PIIS1474-4422(20)30109-5/fulltext)
42. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. 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 Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 277: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-05965-1>
43. 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 2021 Abr 24] ; 87: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
44. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 24] ; 100(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10442448/>