

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Afectaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2

Fidel Jesús Moreno Cubela^{1*} , Jesús Daniel de la Rosa Santana¹ , Giselle Lucila Vázquez Gutiérrez¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Manzanillo, Granma, Cuba

*Fidel Jesús Moreno Cubela. fideljmoreno@gmail.cu

Recibido: 23/08/2021 - Aprobado: 09/01/2022

RESUMEN

Introducción: los coronavirus son agentes causales de enfermedades respiratorias, hepáticas, intestinales y neurológicas. Las implicaciones neurológicas causadas por el síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 han suscitado diversas opiniones. Las afectaciones clínicas y los mecanismos fisiopatogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente poco conocidos.

Objetivo: describir las afectaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 a partir de sus bases fisiopatogénicas.

Métodos: se realizó una búsqueda, fundamentalmente en PubMed, con los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y neuro. Se consultaron revistas científicas en Internet y medios de prensa oficiales cubanos y extranjeros. Se revisó el manual publicado por la Sociedad Española de Neurología en abril de 2020. Se utilizaron los métodos análisis-síntesis e histórico-lógico al asociar las afectaciones neurológicas históricas de los distintos coronavirus con el actual y el método inductivo deductivo.

Conclusiones: las afectaciones neurológicas más frecuentes asociadas al SARS-CoV-2 son mialgias, cefaleas, enfermedad cerebrovascular, encefalopatías, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, trastornos de los sentidos y de la conciencia y debilidad; se relacionan con el desencadenamiento de procesos inflamatorios, con alteraciones provocadas a los centros respiratorios del tronco encefálico, con mecanismos de daño muscular y con su potencial neuroinvasivo.

Palabras clave: infecciones por Coronavirus; COVID-19; manifestaciones neurológicas

ABSTRACT

Introduction: Coronaviruses are causative agents of respiratory, hepatic, intestinal and neurological diseases. The neurological implications caused by acute respiratory syndrome due to coronavirus 2 have raised several opinions. The clinical involvement and pathophysiologic mechanisms related to neurological complications in patients with COVID-19 are currently poorly understood.

Objective: to describe the neurological involvement associated to SARS-CoV-2 according to its pathophysiopathogenic basis.

Methods: a search was carried out, mainly in PubMed, with the descriptors COVID-19, SARS-CoV-2 and neuro. Scientific journals on the Internet and official Cuban and foreign press media were consulted. The manual published by the Spanish Society of

Neurology in April 2020 was reviewed. The analysis-synthesis and historical-logical methods were used when associating the historical neurological affectations of the different coronaviruses with the current one and the deductive inductive method.

Conclusions: the most frequent neurological affectations associated with SARS-CoV-2 are myalgias, headaches, cerebrovascular disease, encephalopathies, encephalitis, Guillain-Barré syndrome, disorders of the senses and consciousness and weakness; they are related to the triggering of inflammatory processes, with alterations caused to the respiratory centers of the brainstem, with mechanisms of muscular damage and with its neuroinvasive potential.

Key words: Coronavirus infections; COVID-19; neurologic manifestations

INTRODUCCIÓN

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, tienen una amplia distribución en la naturaleza y pueden afectar al ser humano y a otras especies.⁽¹⁾ Los coronavirus tienen una diversidad genética notable y una capacidad de recombinarse elevada.⁽²⁾

En el mes de diciembre de 2019, en Wuhan, China, fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV); su designación taxonómica, el 11 de febrero de 2020, fue síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Pocas horas después la enfermedad fue nombrada coronavirus disease 2019 (COVID-19). El número de casos aumentó rápidamente en toda la región y progresivamente se expandió hasta que se declaró pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.⁽³⁾

Los coronavirus son agentes causales de enfermedades respiratorias, hepáticas, intestinales y, con cierta frecuencia, neurológicas. El tema de las implicaciones neurológicas en la COVID-19 ha suscitado diversas opiniones en el ámbito internacional en busca de mejor definición y de hacer un llamado de alerta a la comunidad científica y a los médicos a estar atentos ante cualquier signo neurológico relacionado con la infección por SARS-CoV-2.

Desde la Academia de Ciencias de Cuba se ha creado un grupo de trabajo temporal con el objetivo de aportar elementos teóricos basados en la experiencia internacional en torno a las afectaciones neurológicas producidas por la COVID-19 y, a su vez, se monitorean nuevos protocolos terapéuticos para pacientes con SARS-CoV-2 y afectación neurológica.⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas y los mecanismos fisiopatogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente poco conocidos; sin embargo, un síntoma neurológico podría ser la primera manifestación de COVID-19.

Esta investigación recopila, analiza y sintetiza información actualizada sobre el tema, lo que será de gran utilidad para facilitar la labor asistencial y la investigación científica de los profesionales de las Ciencias Médicas, por lo que se ofrecen elementos para una mejor valoración desde el plano neurológico y, por tanto, una mirada más integral a la COVID-19.

Con esta investigación se pretende describir las afectaciones neurológicas asociadas al SARS-COV-2 a partir de sus bases fisiopatogénicas.

MÉTODOS

Se revisaron los datos disponibles entre abril y junio de 2020 sobre las afectaciones neurológicas del SARS-CoV-2 y sus bases fisiopatogénicas. Se realizó una búsqueda, fundamentalmente en PubMed, con los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y neuro*. Se consultaron revistas científicas en Internet y medios de prensa oficiales cubanos y extranjeros. Se revisó el manual publicado por la Sociedad Española de Neurología en abril de 2020. Se utilizaron los métodos análisis-síntesis e histórico-lógico al asociar las afectaciones neurológicas históricas de los distintos coronavirus con el actual y el método inductivo deductivo.

DESARROLLO

1. Bases fisiopatogénicas de las afectaciones neurológicas asociadas a la COVID-19

Los síndromes neurológicos asociados al SARS-CoV-2 podrían producirse por infección directa del sistema nervioso por una encefalopatía tóxica aguda asociada a la infección sistémica grave o, más tarde, en forma de lesiones desmielinizantes postinfecciosas. Además, los pacientes graves con COVID-19 a menudo muestran niveles elevados de dímero D, trombopenia y datos patológicos de microangiopatía, lo que puede hacer que sean propensos a ictus por diferentes mecanismos, como la cascada inflamatoria asociada a la infección o a las alteraciones hemodinámicas.⁽⁴⁾

1.1 Inflamación

La afectación neurológica puede estar mediada también por procesos inflamatorios subyacentes a la infección viral. Como consecuencia de la neumonía grave un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede conducir a fallo multiorgánico y podría ocasionar daño inmunológico a nivel neuronal.⁽⁴⁾

La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con la aparición del síndrome de liberación masiva de citoquinas (o tormenta de citoquinas) que puede alterar la permeabilidad vascular y producir coagulopatía y un efecto proinflamatorio que, a nivel del sistema nervioso central y en los casos más graves, conlleva a la aparición edema cerebral. Esta encefalopatía ha cobrado relevancia recientemente al considerarse el mecanismo asociado a la neurotoxicidad que presentan los pacientes sometidos a terapia celular con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T).^(5,6)

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. La hipoxia induce un metabolismo anaeróbico en las células del sistema nervioso central (SNC), edema celular e intersticial e isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral.⁽⁷⁾ La respuesta inmune por parte del huésped también puede tener algún papel.⁽⁸⁾ En la COVID-19 la fiebre alta y las citopenias son reflejo de este grave síndrome hiperinflamatorio y los niveles elevados de IL-6 y ferritina son predictores de un curso fatal.

Los virus neurotrópicos, como algunos coronavirus, son capaces de activar macrófagos, microglía y astrocitos.⁽⁹⁾ Las células neurales expresan ACE2 y la

infección directa al SNC, junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19, comprometen la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías,⁽¹⁰⁾ lo que originaría manifestaciones neurológicas que pudieran agravar afectaciones sistémicas.

1.2 Alteraciones al tronco encefálico

La analogía entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 en la observación clínica de que muchos pacientes que requieren intubación orotraqueal y en el predominio de la muerte neuronal en los centros cardio-respiratorios del bulbo en comparación con otras localizaciones del cerebro en los modelos experimentales de SARS-CoV^(11,12) ha permitido que surjan hipótesis causísticas.

Varios autores han sugerido que la insuficiencia respiratoria pudiera tener un componente central y deberse, en parte, a una lesión primaria de las neuronas del centro respiratorio en el tronco del encéfalo.^(13,14) Esto podría causar insuficiencia respiratoria refractaria y síntomas como digeusia e hiposmia.

Li y colaboradores sugieren una posible vía retrógrada para el SARS-CoV-2 a través de los mecanorreceptores y los quimiorreceptores localizados en el pulmón y el tracto respiratorio porque 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 fallecimiento.⁽¹³⁾

Turtle no apoya la hipótesis neurógena del fallo respiratorio y argumenta que los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan hipoxia y fallo respiratorio de tipo 1 con niveles bajos de CO₂ y aumento de la frecuencia respiratoria. Estos pacientes pueden respirar espontáneamente, pero con gran dificultad y aumento del esfuerzo respiratorio. En cambio, un fallo respiratorio de origen neurológico se manifestaría con una reducción de la frecuencia respiratoria, niveles bajos de oxígeno y altos de CO₂ (fallo respiratorio de tipo 2) y presencia de otros síntomas neurológicos.⁽¹⁵⁾

Es necesaria la realización de más estudios que demuestren si existe un tropismo específico y un daño neurológico de los centros de control respiratorio.

1.3 Propiedades de neuroinvasión

Existen datos preliminares que indican que este virus puede tener capacidad neuroinvasiva, aunque se desconoce en qué medida y sus posibles consecuencias.

La vía hematógena como acceso al SNC podría estar facilitada por la disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, al enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o a la infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC. Los virus pueden infectar las neuronas periféricas y migrar a través de ellas hasta el SNC.⁽⁴⁾

Varios virus han demostrado su capacidad de llegar al SNC a través de la vía olfatoria. La inoculación transnasal de SARS-CoV ha demostrado la diseminación del virus en modelos de infección en ratones.⁽¹²⁾ La vía transináptica a través de la ruta que conecta el centro cardiorrespiratorio con

mecanos y quimiorreceptores en el pulmón y el tracto respiratorio bajo ha sido demostrada en muchos coronavirus.⁽³⁾

El Hospital Policlínico de Milán ha realizado autopsias a pacientes con coronavirus COVID-19 y han indicado que el virus podría llegar al tronco encefálico transinápticamente y comenzar desde las terminaciones nerviosas periféricas del nervio olfativo o lingual. Uno de los autores señala que en la sangre de los pacientes con infección por COVID-19 hay un número muy alto de células endoteliales y que estas células desencadenan la tormenta de citoquinas.⁽⁶⁾

El SARS-CoV-2 puede penetrar en el SNC a través de la placa cribiforme en el hueso etmoides y afectar el cerebro por esta vía ya en etapas precoces de la infección.⁽³⁾ Parece que el virus aprovecha el lento movimiento de la circulación de la sangre en el SNC cerebral para interactuar con la proteína espiga del virus COVID-19 (ACE2) expresada en el endotelio capilar.⁽¹¹⁾

1.3.1 Neurotropismo

El neurotropismo de los coronavirus depende de la interacción entre la proteína S (Spike protein) del virus y el receptor de la célula huésped en el sistema nervioso; este es un paso crítico en la infección y la replicación viral. Al igual que en el SARS-CoV el receptor funcional del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), enzima que fisiológicamente contrarresta el sistema renina angiotensina y regula la presión arterial y la homeostasis del volumen sanguíneo. La ECA2 se ha postulado como uno de los factores relacionados con la infectividad del SARS-CoV-2.⁽⁴⁾

En el cerebro humano, mediante estudios de microarrays, se ha identificado su expresión en el córtex, los ganglios de la base, el hipotálamo y el tronco encefálico. Existen datos que aseguran puede infectar las células epiteliales o de soporte del neuroepitelio olfatorio, que expresan ECA2 y TMRPRSS2. Si bien cualquier célula que exprese ECA2 estaría en riesgo de infectarse por el SARS-CoV-2, la escisión de la proteína S por la proteasa del huésped TMPRSS2 es un paso crítico para inducir la fusión de membrana y la internalización viral por endocitosis con ACE2 en el epitelio pulmonar, hecho que aún se desconoce en el SNC.⁽⁴⁾

De forma intuitiva, y quizás precipitada, la sobreexpresión de ECA2 en algunos órganos o tejidos ha emergido como un potencial factor de riesgo asociado a la infección y la gravedad de la COVID-19.⁽⁴⁾

1.4 Mecanismos de daño muscular

Desde los primeros reportes se describieron afectaciones al músculo esquelético, resultando frecuente la lesión muscular en casos graves. La presencia del demostrado receptor funcional del virus en el tejido muscular, la lesión directa con invasión del SNC, el daño por hipoxia secundaria, el daño relacionado con la respuesta inflamatoria sistémica son mecanismos fisiopatogénicos que pudieran verse implicados.

Los estudios patológicos del músculo esquelético de pacientes con SARS-CoV pusieron de manifiesto la presencia de necrosis y atrofia.^(16,17) El daño muscular estuvo presente en algunos pacientes y predominó en los que presentaron infección severa.⁽¹⁸⁾

En general, estos hallazgos se han relacionado con miopatía del enfermo crítico y miopatía esteroidea asociadas al cuadro clínico del SARS; sin embargo, en modelos animales, la activación de ECA2 induce alteraciones del músculo esquelético y reduce la capacidad de ejercicio, con disfunción mitocondrial y del número de fibras oxidativas que se manifiesta temprano, con posterior atrofia muscular. Si la expresión de ECA2 en el músculo esquelético contribuye a la miopatía y esta a la insuficiencia respiratoria asociada a COVID-19 está aún por investigar.⁽⁴⁾

Resulta difícil diferenciar en la mayoría de los estudios entre daño muscular relacionado con inflamación y otros desórdenes neuromusculares o miopatía.

2. Afectaciones neurológicas

Se desconocen, de manera exacta, la prevalencia y la incidencia de complicaciones neurológicas. Recientemente han sido publicados algunos artículos y presentaciones de casos clínicos en los que se exponen las afectaciones neurológicas de la COVID-19, las que se manifiestan más en casos de infección grave y tienen la característica de empeorar el pronóstico de los pacientes. Las dos manifestaciones neurológicas más frecuentes descritas en las series internacionales son el dolor muscular (mialgias) y la cefalea.

El 17 de marzo de 2020 la Sociedad Española de Neurología puso en marcha un registro para notificar manifestaciones y complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19). La manifestación neurológica más frecuente fue, hasta abril de 2020, el síndrome confusional o la encefalopatía leve-moderada (28,3%).⁽⁴⁾

Las mialgias afectarían a un 27% de los pacientes y la cefalea al 12%, según datos recopilados en el manual de la Sociedad Española de Neurología. La cefalea posiblemente se produzca en el contexto del síndrome viral o pseudogripal que conlleva esta enfermedad.⁽⁴⁾ No se describen, de manera profunda, los posibles mecanismos neuropatogénicos que los justifiquen y tampoco se cuenta en esta serie con estudios necrópsicos que argumenten de forma exhaustiva estos síntomas.

Dentro de las manifestaciones del SNC se encuentran los mareos, la cefalea, el deterioro del estado de conciencia, la enfermedad cerebrovascular aguda, la ataxia y la epilepsia. Las mayores diferencias entre los casos de infección severa y no severa se observaron en el deterioro del estado de conciencia y la enfermedad cerebrovascular aguda ($P < 0,001$ y $P < 0,05$ respectivamente). Los trastornos del gusto, del olfato, de la visión y las neuralgias caracterizaron a la afectación al sistema nervioso periférico; en ninguna de estas alteraciones se observaron diferencias entre grupos.⁽¹⁸⁾

La red andaluza neuro-RECA realiza un estudio prospectivo sobre las enfermedades neurológicas asociadas a la COVID-19, en las que se empiezan a manifestar cuadros postinfecciosos y se analiza la intuitiva posibilidad de que la tormenta de citoquinas tenga consecuencias en la evolución de los pacientes, entre ellas el posible deterioro cognitivo. A pesar de que no está descrito que enfermedades neurológicas ya diagnosticadas pueden actuar como factores de riesgo para la enfermedad, distintos Servicios de Neurología han constatado que demencias como el Alzheimer puedan incluirse en este grupo y actuar además como determinantes de una peor evolución.⁽¹⁹⁾

En vista de las observaciones hechas por médicos de distintos países que tratan a diario casos de COVID-19, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos decidieron incluir seis nuevos síntomas en la lista de los que se atribuye a esta enfermedad:⁽²⁰⁾

- Escalofríos
- Temblores y escalofríos que no ceden
- Dolor muscular
- Dolor de cabeza
- Dolor de garganta
- Pérdida reciente del olfato o el gusto.

2.1 Anosmia e hipogeusia

Desde el inicio de la pandemia actual de SARS-CoV-2 se han realizado descripciones de anosmia en un número creciente de pacientes.⁽⁴⁾ 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.⁽⁷⁾

Ante los hallazgos y la experiencia de países como Corea del Sur, China e Italia, en los que se menciona que hasta un tercio de los pacientes pueden presentar anosmia, la Sociedad Española de Neurología decidió lanzar una alerta en los casos de anosmia aguda y anosmia aguda aislada y contemplarla como uno de los síntomas de la infección por COVID-19, recomendando un aislamiento de dos semanas. En un estudio europeo en 12 hospitales, con 417 pacientes leves-moderados, llevado a cabo por Especialistas en Otorrinolaringología, un 85,6% tenía alteración del olfato y un 88% del gusto de acuerdo con un cuestionario estandarizado.⁽²¹⁾

Mareo y fatiga son otros de los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos. La experiencia en Italia del Dr. Padovani, y también de Brescia, sugiere que las manifestaciones más frecuentes esperables en estos pacientes serán cefaleas, confusión, alteraciones del gusto y del olfato, mialgias y debilidad. Muchos de estos síntomas pueden estar provocados por la infección sistémica, sin relación directa con el virus.⁽⁴⁾

2.2 Complicaciones neurológicas inespecíficas

2.2.1 Encefalopatía

Es difícil establecer si el cuadro encefalopático es causado por un desequilibrio metabólico sistémico o a una neuroinvasión con encefalitis por el SARS-CoV-2. 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 y comorbilidades.⁽¹⁸⁾ Pacientes como estos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19.

Como consecuencia se puede producir disminución del nivel de consciencia o coma. Debido a la alteración en el intercambio alveolar de gases por la infección, el edema y la inflamación pulmonar, se produce hipoxia en el sistema nervioso central, las mitocondrias de las células cerebrales aumentan el metabolismo anaerobio y la acumulación de ácido láctico produce vasodilatación, edema celular e intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo,

isquemia y congestión tisular, y se desarrolla, si no se detiene la hipoxia, un aumento de la presión intracraneal.⁽²²⁾

Se ha descrito 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. Los autores postulan que su patogénesis guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citocinas que se ha descrito por la COVID-19.⁽⁹⁾

2.2.2 Encefalitis

El SARS-CoV-2 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurótrofos. Los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia. Un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia porque estos síntomas pueden también suceder en pacientes con COVID-19 con neumonía e hipoxia grave. Se han descrito casos de pacientes en los que están asociadas ambas enfermedades.

La teoría de que el SARS-CoV-2 pueda causar meningoencefalitis ha cobrado relevancia después de informarse la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes mediante técnicas de secuenciación genómica, aunque también se ha visto cuestionada en base a la experiencia clínica disponible hasta ahora.^(23,24,25)

2.2.3 Síndrome de Guillain-Barré

El primer caso con síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociado a infección por SARS-CoV-2 se informó en una mujer de 61 años que inicialmente presentó debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en ambos miembros inferiores con prolongación de las latencias motoras distales en el estudio de conducción nerviosa periférica y proteinorraquia elevada. Los autores sugieren que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB porque tenía linfopenia y trombocitopenia; sin embargo, no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia ambos síntomas.⁽²⁶⁾

Toscano y colaboradores describieron la presencia de síndrome de Guillain-Barré como complicación neurológica en cinco pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Italia,⁽²⁷⁾ con un intervalo desde los síntomas respiratorios hasta los síntomas del síndrome de cinco a 10 días.

En los casos descritos de síndrome de Guillain-Barré y SARS-CoV-2, a primera vista, estas hipótesis resultan tentadoras y muy lógicas; sin embargo, carecen de evidencias sólidas y estudios neuropatológicos que expliquen a profundidad estas observaciones.

2.2.4 Complicaciones cerebrovasculares

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.⁽⁷⁾

En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 en Wuhan, 11 (5%) presentaron ictus isquémico, uno (0,5%) trombosis cerebral de los senos venosos y uno (0,5%) hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron la 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 pro-coagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente).⁽²⁸⁾ En la serie de Mao y colaboradores 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.⁽¹⁸⁾

Un estudio retrospectivo con un total de 221 pacientes confirmados con COVID-19 ingresados en el Hospital de la Unión de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong sugiere que los adultos mayores afectados por la COVID-19 pueden tener más probabilidades de llegar a presentar enfermedad cerebrovascular (ECV) y que se debe prestar más atención a los que presenten factores de riesgo de enfermedad vascular. Los pacientes con accidente cerebrovascular eran adultos mayores y tenían más comorbilidades cardiovasculares; en ellos la neumonía fue más grave.⁽²⁸⁾

La coexistencia de un proceso neurológico y la COVID-19 no implica necesariamente causalidad. Dada la elevada frecuencia de personas infectadas es posible que procesos neurológicos convencionales tengan relación cronológica con la infección sin que los primeros se deban a la segunda ni a sus consecuencias sistémicas. Las infecciones víricas del sistema nervioso adquieren una importancia clínica relevante en el contexto de las enfermedades virales sistémicas. Por lo tanto, los aspectos neurológicos de la infección vírica y los síndromes neuroinfecciosos relacionados con estos representan un problema de salud.

CONCLUSIONES

Las afectaciones neurológicas más frecuentes asociadas al SARS-CoV-2 son las mialgias, las cefaleas, la enfermedad cerebrovascular, las encefalopatías, la encefalitis, el síndrome de Guillain-Barré, los trastornos de los sentidos y de la conciencia y la debilidad y se manifiestan en mayor cuantía en pacientes graves. Se cree que estas afectaciones se relacionan fundamentalmente con el desencadenamiento de procesos inflamatorios, a alteraciones provocadas a los centros respiratorios del tronco encefálico, a mecanismos de daño muscular y a su potencial neuroinvasivo; sin embargo, no se conocen con precisión los mecanismos fisiopatogénicos ni se han confirmado desde el punto de vista neuropatológico síndromes específicos que demuestren objetivamente la capacidad de neuroinvasión y manifestaciones neurológicas en la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 [citado 16/05/2020];17(3):181-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097006/>. <https://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
2. 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 16/05/2020];63(3):457-460. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089049/>. <https://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>

3. León Castellón R, Bender del Busto JE, Velázquez Pérez LC. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. Anales de la ACC [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];10(2):e760. Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/796>
4. Sociedad Española de Neurología. Manual COVID-19 para el neurólogo general [Internet]. Madrid: Ediciones SEN; 2020 [citado 16/05/2020]. Disponible en: http://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
5. Titov A, Petukhov A, Staliarova A, Motorin D, Bulatov E, Shuvalov O, et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. Cell Death Dis [Internet]. 2018 [citado 16/05/2020];9(9):897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123453/>. <https://dx.doi.org/10.1038/s41419-018-0918-x>
6. Al Día. Coronavirus: conclusiones de las primeras autopsias en muertos con COVID-19 [Internet]. La Habana: Infomed; 2020 [citado 19/12/2020]. Disponible en: <https://boletinaldia.sld.cu/aldia/2020/04/09/coronavirus-conclusiones-de-las-primeras-autopsias-en-muertos-con-covid-19/>
7. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];70(9):311-322. Disponible en: <https://www.svnps.org/wp-content/uploads/2020/05/bx090311.pdf>
8. 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 16/05/2020];395(10229):1033-1034. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
9. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus Neurovirulence Correlates with the Ability of the Virus To Induce Proinflammatory Cytokine Signals from Astrocytes and Microglia. J Virol [Internet]. 2004 [citado 16/05/2020];78(7):3398-3406. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371061/>. <https://dx.doi.org/10.1128/JVI.78.7.3398-3406.2004>
10. Steardo L, Steardo LJr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfeccion may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. Acta Physiol (Oxf) [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];229(3):e13473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228251/>. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
11. 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 [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];11(7):995-998. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094171/>. <https://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>
12. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. J Virol [Internet]. 2008 [citado 16/05/2020];82(15):7264-7275. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2493326/>. <https://doi.org/10.1128/jvi.00737-08>
13. 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 21/09/2020];92(6):552-555. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228394/>. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
14. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. Am J Physiol Hear Circ Physiol [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];318(5):H1084-H1090. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191628/>.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
15. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 21/10/2020];92(7):705-706. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246782>.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25828>
 16. 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]. 2005 [citado 16/05/2020];202(3):415-424. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213088/>.
<https://dx.doi.org/10.1084/jem.20050828>
 17. Lang ZW, Zhang LJ, Zhang SJ, Meng X, Li JQ, Song CZ, et al. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Pathology* [Internet]. 2003 [citado 16/05/2020];35(6):526-531. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131316/>.
<https://doi.org/10.1080/00313020310001619118>
 18. Mao L, Jim H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];77(6):683-690. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
 19. 20minutos. Coronavirus. Regional e Ibima lideran un estudio para conocer afectación neurológica en pacientes con COVID-19 [Internet]. España: 20 Minutos Editora, S.L.; 2020 [citado 16/05/2020]. Disponible en: <https://www.20minutos.es/noticia/4256165/0/coronavirus-regional-e-ibima-lideran-un-estudio-para-conocer-afectacion-neurologica-en-pacientes-con-covid-19/>
 20. BBC News Mundo. Coronavirus: cuáles son los nuevos síntomas que los CDC de EE.UU. agregaron a la lista para la covid-19 [Internet]. Londres: BBC News Mundo; 2020 [citado 16/05/2020]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52459179>
 21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];277(8):2251-2261. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134551/>.
<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
 22. Abdennour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Ann Fr Anesth Reanim* [Internet]. 2012 [citado 16/05/2020];31(6):e101-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22694980/>.
<https://doi.org/10.1016/j.annfar.2012.04.013>
 23. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology* [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];94(19):809-810. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/94/19/809>.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009455>
 24. 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 16/05/2020];94:55-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301958>.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
 25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features.

- Radiology [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];296(2):E119-E120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233386/>.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
26. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neuro [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];19(5):383–384. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176927/>.
[https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
27. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];382(26):2574–2577. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2009191>.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
28. Bender del Busto JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Anales de la ACC [Internet]. 2020 [citado 16/05/2020];10(2):e802. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/802/832>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declararan no tener conflicto de intereses.