

## NEURO – COVID 6 MESES DE APRENDIZAJE

**Autores:** Giraldo Tapias Lilliana María<sup>1</sup> y Aguirre Hernán Darío<sup>2</sup>

- 1 Neuróloga Epidemióloga, Especialista en Gerencia de protección social, docente de la sección de neurología universidad CES. Coordinadora programa ACV Instituto Neurológico de Colombia (INDEC)*
- 2 Internista Epidemiólogo Clínico (C), Esp. Docencia Universitaria. Docente UCC, CES, Hospital General de Medellín (HGM) / Instituto Neurológico de Colombia (INDEC)*

**e-ISBN:** 978-958-5548-77-0

### INTRODUCCIÓN

El coronavirus SARS-CoV-2, causa de la pandemia actual y que inició en diciembre de 2019, genera la enfermedad COVID-19, cuyas manifestaciones principales son respiratorias. Con el aumento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 se apreciaron otros síntomas y patologías asociadas a esta infección, entre los que destacan las alteraciones neurológicas.<sup>1-3</sup>

### NEUROTROPISMO DEL SARS-COV-2

Existe evidencia que soporta el tropismo de los coronavirus por el sistema nervioso, logra llegar a este, por medio del sistema circulatorio, transporte axonal principalmente usando la vía del nervio olfatorio y/o trigeminal, también logra atravesar la barrera hematoencefálica, se logra demostrar la presencia de coronavirus en el líquido cefalorraquídeo. Los coronavirus han mostrado, en modelos murinos, la generación de encefalitis y enfermedades desmielinizantes.<sup>4-8</sup>

### Compromiso neurológico a julio de 2020 del SARS-CoV-2

En la actualidad, se cuenta con estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas sobre el compromiso neurológico por COVID-19 que incluyen un amplio espectro síntomas y complicaciones neurológicas.<sup>3,9-14</sup> Adicional al clúster de síntomas principalmente respiratorios (tos, dificultad respiratoria y fiebre), se describen otros dos clúster de síntomas, el neurológico, musculoesquelético (mialgias, dolor articular, cefalea y fatiga) y el entérico (dolor abdominal, vómito y diarrea).<sup>15</sup> Muchos de estos síntomas son comunes en otras infecciones virales, y generalmente de aparición y con una relevancia limitada.<sup>14,16,17</sup>

La incidencia del compromiso neurológico en los diferentes estudios varía entre el 10,7% (40/440) y 57,4% (438/841) es más común en infección por COVID-19 grave (45,5% vs 30,2% p 0,02 y 57,2 vs 64,7 p 0,001) y durante el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) 49/58 (84%);<sup>3,9,12</sup> sin embargo, en el registro ALBACOV-VID 841 pacientes admitidos con COVID-19, 21 pacientes (2,5%) consultaron por una manifestación neurológica, los trastornos leves de conciencia y los déficits focales fueron los síntomas más comunes.<sup>12</sup>

Dentro de los antecedentes neurológicos previos a la enfermedad se describe la demencia en un 11,8%, el trastorno cognitivo en un 8,4% y el ACV entre 1,6% a un 6,3%, enfermedades que se relacionaron con una mayor probabilidad de compromiso severo (OR 1,6 p 0,07 y OR 2,29 p 0,01) y adicional para el ACV con un mayor riesgo de mortalidad (14% vs 8,3% p 0,01).<sup>12,18-20</sup>

Hasta el momento, se piensa que el compromiso neurológico puede ser resultado de mecanismos directos (vía hematogena, neuronal retrograda e invasión directa del tejido muscular), indirectos (secundario a la injuria hipóxica, la respuesta inmune hiperactiva y trastornos de la coagulación), o secundario a la agudización de enfermedades neurológicas preexistentes en pacientes con COVID-19.<sup>16,21,22</sup> A su vez, el compromiso neurológico puede subdividirse en síntomas del sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) y musculoesquelético (tabla 1).<sup>3,12,21</sup>

**Tabla 1.** Complicaciones neurológicas del COVID- 19.

<b>Sistema nervioso central</b>	Encefalopatía Meningitis/encefalitis Ataque cerebrovascular Crisis epilépticas Mielitis Trastornos neuropsiquiátricos Eventos desmielinizantes
<b>Sistema nervioso periférico</b>	Anosmia y ageusia Guillain Barre Miller Fisher Polineuropatía craneal
<b>Musculoesquelético</b>	Hiperkalemia Radbdomiolisis

De acuerdo con los resultados de diferentes estudios los síntomas más comunes del SNC fueron el mareo 6,1% a

16,8% y la cefalea 11,3% a 16%;<sup>3,12</sup> esta última no se relacionó con admisión hospitalaria (25,9% vs 13% p 0,01) ni con necesidad de cuidados intensivos (16,7% vs 8,5% p 0,02); los síntomas más frecuentes descritos del SNP fueron las alteraciones del gusto 5,6% a 88,8% y del olfato 5,6% a 85,6% (79,6% anosmia y 20,4% hiposmia), que fueron más prevalentes en infección leve a moderada y principalmente en mujeres jóvenes.<sup>23-25</sup> El compromiso olfatorio se observó en asintomáticos en un 11,8%, fue el síntoma de presentación en un 11,8% a 15,7%, apareció durante la enfermedad en un 22,8% o incluso posterior a esta en un 65,4%.<sup>12,23,24</sup> Respecto al compromiso musculoesquelético los síntomas más comunes fueron la fatiga en un 32% a 42,5% y las mialgias en 11% a 42% (tabla 2).<sup>23-32</sup>

**Tabla 2.** Manifestaciones neurológicas más comunes en COVID-19.

<b>SNC</b>	Mareo y cefalea
<b>SNP</b>	Alteración del gusto y del olfato
<b>Musculoesquelético</b>	Fatiga y mialgias

Las alteraciones de conciencia (encefalopatía, alteración del estado mental o confusión) se describen entre un 7,5% y un 69% principalmente en infecciones severas (14,8 vs 2,4% p <0,001, 38,9 vs 7,2% p <0,00) y en forma tardía (día 9) <sup>3,12</sup> Helms et al., en su serie de 58 pacientes con SRDA por COVID-19 describieron la agitación 69% y la confusión 65% como síntomas más frecuentes, seguidos en un 67% por signos de tracto corticoespinal (hiperreflexia, clonus y Babinski), y un síndrome disejecutivo (disproxia, desorientación y dificultades en la planeación de movimientos) en 33% posterior al alta hospitalaria.<sup>9</sup>

La mayoría de complicaciones trombóticas sistémicas reportadas son venosas, el tromboembolismo pulmonar (33%) es el trastorno aislado más frecuente, el 50% durante las primeras 24 horas de la admisión.<sup>19,33</sup>

El ACV se reporta entre un 0,9% a 5%, el compromiso isquémico con mayor frecuencia que el hemorrágico (4,67% vs 2,33%), (1,3% vs 0,4%), (90% vs 10%) y (90,0 vs 9,1%).<sup>12,19,20,34,35</sup>

Yaghi et al., en su registro de 3556 pacientes hospitalizados por COVID-19, identificaron 32 pacientes con imagen de ACV isquémico, en un 43,8% el ACV fue la razón de admisión y en un 56,2% los síntomas de COVID-19.

Comparado con los COVID-19 negativos, estos pacientes fueron más jóvenes (63 vs 70 p 0,001) con escalas de NIHSS más altas (19 vs 8 p 0,007), valores de dímero D más altos (3913 vs 526 p 0,02), la mayoría subtipo criptogénico 65,5%, sin diferencias en compromiso de gran vaso (45,5% vs 27,9% p 0,31) y mayor mortalidad hospitalaria (63,6% vs 9,3% p <0,001).<sup>12,35</sup>

La duración media desde el primer síntoma de COVID-19 al ACV es de 9-10 días (1-18, 1-29, 5-16,5 días), Inicialmente descrito en COVID-19 severo (5,7% vs 0,8%), el estudio más reciente lo describió independiente de la severidad de la enfermedad (1,4% vs 1,2% p 0,85) e incluso, en ausencia de manifestaciones sistémicas. Generalmente se presenta en forma tardía, 9 a 10 días posterior al inicio de los síntomas (pero 1 a 2 días posterior al ingreso).<sup>3,12,34-36</sup>

Con menor frecuencia se han reportado meningitis/encefalitis en 0,1% y crisis epilépticas en 0,7% de los pacientes, adicionalmente, se cuenta con un caso de encefalomiélitis aguda diseminada (ADEM) que se presentó previo a las manifestaciones pulmonares, un caso de encefalopatía necrotizante; y un caso de síndrome mielopático, 7 días posterior a los síntomas respiratorios, sin hallazgos en la resonancia y con una punción lumbar con 16 leucocitos/uL y 573 proteínas mg/L. Complicaciones acordes a lo reportado por Hann von Weyhern et al., en seis autopsias en las que describió hemorragias petequiales, encefalitis perivascular e intersticial con pérdida neuronal y degeneración axonal.<sup>12,36-40</sup>

Respecto a los síntomas neuropsiquiátricos, se describen en un 19,9% de los pacientes, el insomnio (13%) y episodios psicóticos agudos (1,3%) con delirios estructurados, acompañados de trastornos en la orientación, son las manifestaciones más frecuentes. El 80% aparecieron 2 semanas después del inicio de las manifestaciones somáticas.<sup>41</sup>

La asociación entre el SARS-CoV-2 con la polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda de predominio desmielinizante y sus variantes, el síndrome de Miller Fisher y la polineuritis craneal se ha vuelto relevante; la mayoría de los pacientes presentaron síntomas entre 5 a 22 días después del inicio de la enfermedad viral, con síntomas leves a moderados, sin embargo, Zhao et al., en su reporte de caso describió una mujer de 61 años, que se presentó con debilidad en los miembros inferiores y fatiga, y desarrollo de los síntomas respiratorios 7 días después de la admisión

hospitalaria. En los casos que se realizó PCR SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo este fue negativo, pero Helbok et al., describieron un caso con IgM e IgG SARS-CoV-2 positivas.<sup>42-47</sup>

La prevalencia en general del compromiso musculoesquelético definido como la presencia de mialgias, elevación de los niveles de creatininkinasa (CPK), se describe en un 10,7% de los pacientes, 9,2% con CPK elevada, 3,1% con miopatía y 1,1% con rabdomiólisis. Todas relacionadas con una mayor probabilidad de compromiso grave por la infección y estancias prolongadas en la unidad de cuidados intensivos (OR 2,64 p <0,01, OR 9,13 p <0,01 y OR 5,34 p 0,02, respectivamente).<sup>12</sup>

## CONCLUSIÓN

La aparición del SARS-CoV-2 en el mundo obligó a grandes cambios en los sistemas de salud extranjeros y locales, y mucho más a hospitales cuyo foco de acción no eran las enfermedades infecciosas y/o pulmonares, con la intención de lograr atención de los síntomas y complicaciones inherentes a esta infección.

El estudio y reconocimiento de otras alteraciones diferentes a las pulmonares son fundamentales para el abordaje holístico de los pacientes, y posiblemente, para el manejo crónico de síntomas y secuelas generadas por la infección por SARS-CoV-2 /Covid-19.<sup>48</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Asadi-Pooya AA, Simani L.** Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020 Jun;413:116832.
2. **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty 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 Oto-Rhino-Laryngology.* 2020 Apr 6;
3. **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.* 2020 Jun 1;77(6):683.
4. **Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A.** Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020 May 22;ene.14277.

5. **Zerboni L, Arvin AM.** The Pathogenesis of Varicella-Zoster Virus Neurotropism and Infection. In: *Neurotropic Viral Infections*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 135–73.
6. **Li Y-C, Bai W-Z, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T.** Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: Ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res.* 2012 Feb;163(2):628–35.
7. **Bender SJ, Weiss SR.** Pathogenesis of Murine Coronavirus in the Central Nervous System. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010 Sep 6;5(3):336–54.
8. **Ann Yeh E, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H.** Detection of Coronavirus in the Central Nervous System of a Child With Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Pediatrics.* 2004 Jan 1;113(1):e73–6.
9. **Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al.** Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268–70.
10. **Tsivgoulis G, Palaodimou L, Katsanos AH, Caso V, Köhrmann M, Molina C, et al.** Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Jan 9;13:175628642093203.
11. **Whittaker A, Anson M, Harky A.** Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020 Jul 2;142(1):14–22.
12. **Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al.** Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology.* 2020 Jun 1;10.1212/WNL.0000000000009937.
13. **Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al.** Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Jul 2;
14. **Romoli M, Jelcic I, Bernard-Valnet R, García Azorín D, Mancinelli L, Akhvediani T, et al.** A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *Eur J Neurol.* 2020 Jun 30;ene.14382.
15. **Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al.** Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;m1985.
16. **Azim D, Nasim S, Kumar S, Hussain A, Patel S.** Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* 2020 Jun 24;12(6):e8790.
17. **Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K.** Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jul;194:105921.
18. **Shimoni Y, Nudelman G, Hayot F, Sealton SC.** Multi-Scale Stochastic Simulation of Diffusion-Coupled Agents and Its Application to Cell Culture Simulation. *Chirico G, editor. PLoS One.* 2011 Dec 21;6(12):e29298.
19. **Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al.** Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9–14.
20. **Qin C, Zhou L, Hu Z, Yang S, Zhang S, Chen M, et al.** Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients With a History of Stroke in Wuhan, China. *Stroke.* 2020 Jul;51(7):2219–23.
21. **Lahiri D, Ardila A.** COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020 Apr 29;
22. **OZDAG ACARLI AN, SAMANCI B, EKIZOGLU E, CAKAR A, SIRIN NG, GUNDUZ T, et al.** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from the point of view of Neurologists: Consideration of Neurological Findings and Symptoms during the Combat against a Pandemic. *Arch Neuropsychiatry.* 2020;
23. **Lee Y, Min P, Lee S, Kim S-W.** Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18).
24. **Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty 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 Oto-Rhino-Laryngology.* 2020 Aug 6;277(8):2251–61.
25. **Costa KVT da, Carnaúba ATL, Rocha KW, Andrade KCL de, Ferreira SMS, Menezes P de L.** Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020 Jun;
26. **Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al.** Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020 Apr;80(4):401–6.
27. **Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al.** COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 1;201(11):1380–8.
28. **Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):656–65.
29. **Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al.** Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ.* 2020 May 29;m1996.
30. **Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al.** Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 16;3(6):e2012270.
31. **Liang W, Guan W, Li C, Li Y, Liang H, Zhao Y, et al.** Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur Respir J.* 2020 Jun;55(6):2000562.
32. **Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al.** Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Heal.* 2020 Apr 5;8(2):e000406.
33. **Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al.** Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:148–50.
34. **Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al.** Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Jul 2;svn-2020-000431.
35. **Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al.** SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020 Jul;51(7):2002–11.

36. **Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al.** Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 2020 May 20;
37. **Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G.** Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *J Neurol.* 2020 Jun 29;
38. **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 Mar 31;201187.
39. **Abdi S, Ghorbani A, Fatehi F.** The association of SARS-CoV-2 infection and acute disseminated encephalomyelitis without prominent clinical pulmonary symptoms. *J Neurol Sci.* 2020 Sep;416:117001.
40. **von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, Kremer M.** Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020 Jun;395(10241):e109.
41. **Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I, et al.** Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res.* 2020 Sep;291:113254.
42. **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 May;19(5):383–4.
43. **Esteban Molina A, Mata Martínez M, Sánchez Chueca P, Carrillo López A, Sancho Val I, Sanjuan-Villarreal TA.** Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por COVID-19. *Med Intensiva.* 2020 May;
44. **Manganotti P, Pesavento V, Buoite Stella A, Bonzi L, Campagnolo E, Bellavita G, et al.** Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *J Neurovirol.* 2020 Jun 11;
45. **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 Apr 17;10.1212/WNL.0000000000009619.
46. **Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, et al.** Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020 Jun 5;ene.14383.
47. **Helbok R, Beer R, Löscher W, Boesch S, Reindl M, Hornung R, et al.** Guillain-Barré syndrome in a patient with antibodies against SARS-COV-2. *Eur J Neurol.* 2020 Jun 12;ene.14388.
48. **Waldman G, Mayeux R, Claassen J, Agarwal S, Willey J, Anderson E, et al.** Preparing a neurology department for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Neurology.* 2020 May 19;94(20):886–91.