



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

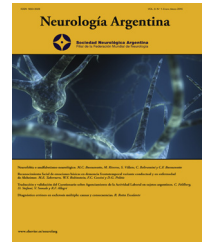
Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Sociedad Neurológica Argentina
Filiat de la Federaci3n Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisi3n

Manifestaciones neurol3gicas de COVID-19: Una revisi3n de la literatura



Luis Fernando Arriola Torres^{a,*} y Kely Roxana Palomino Taype^b

^a Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, Lima, Perú

^b Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú

INFORMACI3N DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2020

Aceptado el 23 de julio de 2020

On-line el 10 de septiembre de 2020

Palabras clave:

COVID-19

Neurotropismo

SARS-CoV-2

Clínica

Sistema nervioso

R E S U M E N

La COVID-19 es la infecci3n causada por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y se ha extendido r3pidamente por todo el mundo desde que se reportaron los primeros casos en China en diciembre de 2019.

Los pacientes con COVID-19 tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde formas asintomáticas hasta cuadros muy graves de distrés respiratorio y falla multiorgánica. Las manifestaciones neurol3gicas se han reportado hasta en el 36,4% de pacientes con COVID-19 e incluyen cefalea, mareos, alteraci3n de la conciencia y convulsiones. Así mismo, se han reportado casos de encefalitis, accidente cerebrovascular y s3ndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19.

Las manifestaciones neurol3gicas de COVID-19 pueden deberse a varios mecanismos, como la invasi3n directa (por las propiedades neurotr3picas del virus) y a mecanismos indirectos (derivados del estado proinflamatorio, de las alteraciones metab3licas o de la desregulaci3n del sistema inmune). Se realiz3 una revisi3n de la literatura de los aspectos clínicos neurol3gicos de COVID-19 y sus manifestaciones neurol3gicas.

© 2020 Sociedad Neurol3gica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neurological manifestations of COVID-19: A literature review

A B S T R A C T

The COVID-19 is an infection caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2) and has spread rapidly worldwide since the first cases were reported in China in December 2019.

Patients with COVID-19 have a wide spectrum of clinical manifestations, from asymptomatic forms to very severe symptoms of respiratory distress and multi-organ failure. Neurological manifestations were reported in up to 36.4% of patients with COVID-19 and include headache, dizziness, altered consciousness, and seizures. Likewise, cases of encephalitis, stroke and Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19.

Keywords:

COVID-19

Neurotropism

SARS-CoV-2

Clinic

Nervous system

* Autor para correspondencia.

Correo electr3nico: luis.arriola1@unmsm.edu.pe (L.F. Arriola Torres).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.07.005>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurol3gica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The neurological manifestations of COVID-19 may be due to various mechanisms such as direct invasion (due to the neurotropic properties of the virus) and indirect mechanisms (derived from the pro-inflammatory state, metabolic disorders, or dysregulation of the immune system). A review of the literature on the neurological clinical aspects of COVID-19 and neurological manifestations was performed.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los coronavirus son una familia de virus que afectan principalmente al sistema respiratorio humano, pero que también pueden extenderse al sistema nervioso central (CNS). Las epidemias o pandemias previas de coronavirus incluyen el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) en 2002 y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012¹.

En diciembre de 2019, una serie de casos de neumonía de causa desconocida fueron reportados en Wuhan, China². Se determinó por análisis genético en muestras de estos pacientes que se trataba de un nuevo coronavirus, al que se le denominó SARS-CoV-2 y a la enfermedad relacionada con éste, COVID-19^{3,4}. Debido a su alta transmisibilidad se extendió rápidamente por todo el mundo³. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha declarado una pandemia⁵. Para el 8 de mayo del 2020, los casos de COVID-19 eran de 4.007.900 infectados, 275.783 fallecidos y 1.377.123 casos recuperados⁶.

Con el curso creciente de la actual pandemia de COVID-19, múltiples reportes de manifestaciones neurológicas asociadas a éste han surgido, por lo tanto, se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de mostrar la evidencia clínica publicada al respecto.

Se ha realizado una búsqueda de artículos, publicados entre enero y abril de 2020, en la base de datos de PubMed y Scopus con los términos MeSH «COVID-19», «SARS-CoV-2», «Neurological» y «Nervous System». Finalmente se seleccionaron 20 artículos en inglés y uno en español que abordaban conceptos de acuerdo a nuestro objetivo.

Etiopatogenia

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios de sentido positivo, que albergan el genoma más grande entre los virus de ARN conocidos actualmente, con una longitud de genoma de aproximadamente 26-32 kb. Las partículas de virus teñidas muestran una forma típica de corona con un diámetro de 80-120 nm^{3,7}.

Son de cuatro tipos: α -coronavirus, β -coronavirus, δ -coronavirus y γ -coronavirus³. Están ampliamente distribuidos en la naturaleza y causan enfermedades tanto en animales como en humanos. Además del SARS-CoV-2 hay otros seis coronavirus que se han encontrado en humanos. Éstos son HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV y HCoV-NL63⁸. Los MERS-CoV, SARS-CoV conjuntamente con el SARS-CoV-2 pertenecen a los β -coronavirus que causan

diferentes manifestaciones clínicas, desde resfriado común hasta cuadros respiratorios graves y falla multiorgánica³.

El análisis genómico del SARS-CoV-2 muestra secuencias coincidentes con los del SARS-CoV y coronavirus del murciélago (SARS-CoV-RaTG13) en un 79,5 y 96%, respectivamente. Esto podría explicar por qué el SARS-CoV-2 se habría originado de murciélagos³. Sin embargo, un estudio experimental ha mostrado que el SARS-CoV-2 se replica pobremente en las células de riñón del murciélago *Rhinolophus sinicus*⁹. El origen del SARS-CoV-2 sigue siendo un tema controvertido.

Por otra parte, varios análisis han demostrado que el SARS-CoV-2 se une al receptor de membrana de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II), a través de una estructura viral denominada proteína S; la entrada a las células produce la infección^{3,9}. El ECA-II ha sido identificado en los neumocitos tipo II y en otras estirpes celulares¹⁰. Estudios experimentales en ratones han demostrado una amplia distribución del ECA-II en las neuronas de los núcleos del tronco encefálico, involucrados en la regulación de la función cardiorrespiratoria, y de áreas como en la corteza motora y el rafe¹⁰.

Después de la entrada del SARS-CoV-2 en la célula, la producción de citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, interleucina 1, interferón- γ , la proteína atrayente de monocitos 1, etc.) activaría la respuesta inflamatoria *T helper* 1 (Th1). La gravedad de esta enfermedad estaría relacionada con esta «tormenta de citoquinas»².

Manifestaciones clínicas generales

En un estudio retrospectivo de 1.099 pacientes con COVID-19, los síntomas más comunes fueron fiebre (43,8% al ingreso y 88,7% durante la hospitalización) y tos (67,8%)¹¹.

Un estudio prospectivo de 41 pacientes describió que los síntomas comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (98%), tos (76%), disnea (55%) y mialgia o fatiga (44%); síntomas menos comunes fueron la producción de esputo (28%), cefalea (8%), hemoptisis (5%) y diarrea (3%)².

Neurotropismo del SARS-CoV-2

En un estudio experimental se ha descrito la diferencia del tropismo de algunos coronavirus en diferentes líneas celulares, tanto humanas como animales. Se ha descrito la cinética de replicación viral y perfiles de daño celular de SARS-CoV-2 y SARS-CoV. El SARS-CoV-2 mostró una moderada replicación en células neuronales, no así en el SARS-CoV^{9,12}.

Por otro lado, un hecho relevante es la expresión alta de receptores de ECA-II que tiene el cerebro, lo que podría implicar que la penetración de SARS-CoV-2 sea alta en el sistema nervioso. Es probable que la ruta de ingreso del virus sea a través del nervio olfatorio, sin embargo, está la posibilidad de la vía hemática, aunque más alejada debido a la presencia de la barrera hematoencefálica¹³.

Existe un informe reciente de encefalitis asociada a COVID-19, con detección de ARN del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR)^{7,14}. Estudios posteriores permitirán conocer mejor los mecanismos por los que SARS-CoV-2 invade el sistema nervioso central.

Manifestaciones neurológicas

En un estudio descriptivo reciente de 214 pacientes con COVID-19, 78 (36,4%) pacientes tenían manifestaciones neurológicas, como mareos, cefalea, alteración de estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular, ataxia, convulsiones, pérdida del gusto, anosmia, alteraciones visuales, dolor neuropático y mialgias^{14,15}. La COVID-19 puede causar compromiso neurológico a través de lesión directa o indirecta¹⁵. La primera se debería a la replicación viral directa en el sistema nervioso y la segunda sería consecuencia de activación de la cascada inflamatoria, las alteraciones tóxico-metabólicas, o desregulación inmunológica o mecanismos inmunomediados^{7,16}.

Hay una amplia variedad de presentaciones neurológicas. Las manifestaciones neurológicas se podrían clasificar en tres categorías: manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) (mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del sistema nervioso periférico (PNS) (alteración del gusto, alteración del olfato, discapacidad visual y dolor neuropático) y manifestaciones musculares (miositis y rabdomiólisis)¹⁵.

Manifestaciones en el sistema nervioso central

El SARS-CoV-2 puede causar encefalitis, enfermedad cerebrovascular o encefalopatía tóxico-metabólica y presentarse con trastornos del estado de conciencia. En autopsias de pacientes con COVID-19 se han encontrado signos de edema cerebral⁷.

La cefalea se ha descrito entre 8-16% de los pacientes con COVID-19¹. Una cefalea que aparece por primera vez en una relación temporal y estrecha con una infección, debe codificarse como secundaria o atribuible a la infección. Infecciones sistémicas que con frecuencia se acompañan de cefalea incluyen infecciones virales (por ejemplo, influenza, adenovirus, VIH y virus del Nilo Occidental)¹⁷. De la misma manera, la encefalitis viral podría acompañarse de cefalea. Por lo tanto, en ambos casos sería esperable que el SARS-CoV-2 pueda causar esta misma.

Así mismo, la enfermedad cerebrovascular tanto isquémica como hemorrágica se han descrito en un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19, en el 5,5 y 0,5%, respectivamente¹⁸. La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a trombosis arterial y venosa¹⁹ y probablemente

sea resultado del estado de hipercoagulabilidad secundaria a la cascada inflamatoria y a la disfunción endotelial, encontrado en pacientes graves y con factores de riesgo cardiovasculares¹⁸⁻²⁰.

Por otro lado, la relación entre COVID-19 y convulsiones es menos clara. En una serie retrospectiva de 214 pacientes se presentaron convulsiones solamente en 0,5% de los pacientes¹, y no se ha encontrado una asociación entre epilepsia y COVID-19²¹. Se debe realizar un adecuado abordaje clínico y electrofisiológico en pacientes con COVID-19 que presenten esta manifestación clínica.

Manifestaciones en el sistema nervioso periférico

En el estudio descriptivo de 214 pacientes, los reportes clínicos más comunes del sistema nervioso periférico fueron hipoguesia (5.6%) e hiposmia (5.1%)¹⁵. En otro estudio de 59 pacientes con COVID-19 con síntomas similares a la gripe, el 71% de ellos informaron pérdida transitoria de olores y sabores, este trastorno puede incluso ocurrir antes de la manifestaciones pulmonares. No se sabe el mecanismo exacto de estas alteraciones, pero se plantean varias hipótesis²⁵.

Se han reportado seis casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) en pacientes con COVID-19, en dos centros hospitalarios^{22,23}. Este síndrome es un trastorno inmunomediado. El virus SARS-CoV-2 podría desencadenar una respuesta inmune contra sistema nervioso periférico. Así mismo, se han descrito dos pacientes que han desarrollado el síndrome de Miller Fisher (una forma del SGB) y polineuritis craneal; el primero con el anticuerpo antigangliósido GD1b-IgG positivo²⁴. Sin embargo, no es claro si este virus induce la producción de anticuerpos contra gangliósidos específicos que generalmente aparecen en ciertas formas de SGB²².

Manifestaciones musculares

Así mismo, en la serie de 214 pacientes se describió injuria muscular en el 10,7% de los pacientes, éstos en su mayoría fueron casos severos y tenían clínica de dolor muscular acompañada de niveles de altos creatina quinasa (CK), lo que sugeriría que el nuevo coronavirus también produciría miopatía y rabdomiólisis. Sin embargo, no se ha podido aislar al virus del tejido muscular¹⁵.

COVID-19 y la hipótesis de neurodegeneración

Se han encontrado coronavirus en personas con enfermedades neurodegenerativas, como en la esclerosis múltiple¹³, la encefalomielitis diseminada aguda¹⁴, como también en la enfermedades de Alzheimer y Parkinson¹³.

La literatura sobre virus previamente estudiados plantea la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda afectar crónicamente el SNC. La respuesta inflamatoria provocada en la infección en fase aguda puede desencadenar o acelerar los mecanismos tempranos y subclínicos que subyacen en las primeras etapas de los trastornos neurodegenerativos¹².

Existe una necesidad urgente de estudios longitudinales para determinar si la pandemia de COVID-19 conducirá a una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas¹².

Conclusiones

Los casos de COVID-19 están aumentando a gran escala en todo el mundo debido a la alta transmisibilidad e infectividad del SARS-CoV-2. Esta infección se presenta como un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Las manifestaciones neurológicas son varias y se presentan hasta en un tercio de estos pacientes.

Se ha demostrado por estudios experimentales y reportes clínicos que el SARS-CoV-2 tiene un tropismo por células neuronales, por lo tanto, podría infectar directamente el sistema nervioso. También podría causar daño indirecto en el sistema nervioso secundario a respuesta inflamatoria (tormenta de citoquinas), las alteraciones metabólicas (hipoxia, acidosis, hiperuricemia, etc.) o por mecanismos inmunomediados.

Las características clínicas neurológicas, el análisis del líquido cefalorraquídeo, el uso de neuroimágenes y de estudios anatómopatológicos ayudarán a comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos y el pronóstico neurológico de los pacientes diagnosticados con COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* Junio de 2020;413:116832.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* Febrero de 2020;395(10223):497-506.
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* Marzo de 2020:105948.
- WHO. COVID-19 update for ICD-10 [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.who.int/classifications/icd/COVID19_Emergency_Update.zip?ua=1.
- Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55, 105955.
- Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Internet]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
- 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.* Marzo de 2020. S0889159120303573.
- Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect.* Mayo de 2020;35, 100679.
- Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe.* Abril de 2020. S2666524720300045.
- Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* Diciembre de 2008;107:1482-94.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 28 de febrero de 2020. NEJMoa2002032.
- De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci.* Abril de 2020. S0166223620300916.
- Matías-Guio J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guio JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurología.* Abril de 2020. S0213485320300657.
- Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.* Ene de 2020;13, 175628642091783.
- 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].* 10 de abril de 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549> [Citado 23 de abril de 2020].
- Lyons-Weiler J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020;3, 100051.
- Gladstone J, Bigal ME. Headaches Attributable to Infectious Diseases. *Curr Pain Headache Rep.* Agosto de 2010;14:299-308.
- 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. Disponible en: <https://www.ssrn.com/abstract=3550025> [Citado 29 de abril de 2020].
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* Abril de 2020. S0735109720350087.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* Abril de 2020. S0140673620309375.
- Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* Abril de 2020, 107122.
- Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* Abril de 2020. S0967586820308821.
- 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.* 17 de abril de 2020. NEJMc2009191.
- 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.* 17 de abril de 2020, 10.1212/WNL.0000000000009619.
- Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol.* 20 de abril de 2020, jmv.25903.