

Manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19

Neurological manifestations in patients with COVID-19

Angel Miguel Aguiar-González¹ , Lázaro Roque-Pérez² , Maricelis Morejón-Roblejo¹ .

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande. Villa Clara, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Armando Milian Castro". Villa Clara, Cuba.

Recibido: 09 de febrero de 2021 | Aceptado: 12 de marzo de 2021 | Publicado: 17 de enero de 2022

Citar como: Aguiar-González AM, Roque-Pérez L, Morejón-Roblejo M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2022 [citado: Fecha de acceso]; 18(2):e675. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/675>

RESUMEN

Introducción: la pandemia por la COVID-19 representa un reto para los sistemas de salud, debido a la repercusión en diferentes sistemas, como el respiratorio, cardiovascular y sistema nervioso.

Objetivo: describir las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19

Método: se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs y Scopus. Se empleó una estrategia de búsqueda mediante la combinación de términos y uso de operadores booleanos. Se seleccionaron 30 referencias.

Resultado: se sugieren como rutas de entrada los nervios olfatorios y la invasión en terminales nerviosas periféricas; de igual forma se describe la presencia de síntomas neurales severos asociados con lesiones de otros órganos y la tormenta de citoquinas. La cefalea constituyó la manifestación neurológica más común en los pacientes con la COVID-19, y la rabdomiólisis, la encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, síndrome de Guillain Barré, la meningitis y encefalitis constituyen entidades neurológicas de rara presentación. En el síndrome de Guillain Barré, la literatura sugiere un paradigma tanto postinfeccioso como parainfeccioso.

Conclusiones: La COVID-19 se asocia a diferentes manifestaciones neurológicas, entre ellas la cefalea, el mareo, el vértigo, los vómitos, las alteraciones de la consciencia, el ictus y otros no tan frecuentes. Estos síntomas en conjunto deben ser valorados por parte del personal sanitario, con vistas a su rápida detección y manejo, en post de garantizar la desaparición de secuelas derivadas y que reducen la calidad de vida del paciente, así como para disminuir las cifras de mortalidad asociadas.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Enfermedades del Sistema Nervioso.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 pandemic represents a challenge for healthcare systems, due to the impact on different systems, such as respiratory, cardiovascular and nervous systems.

Objective: to describe the neurological manifestations in patients with COVID-19.

Methods: a search for information was carried out in the PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs and Scopus databases. A search strategy was applied by combining terms and using Boolean operators. Thirty references were chosen.

Results: olfactory nerves and invasion of peripheral nerve terminals are suggested as routes of entry; the presence of severe neural symptoms associated with lesions of other organs and cytokine storm is also described. Headache was the most common neurological manifestation in patients with COVID-19, and rhabdomyolysis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, Guillain Barré syndrome, meningitis and

encephalitis are rare neurological entities. In Guillain Barré syndrome, the literature suggests both a post infectious and para-infectious pattern.

Conclusions: COVID-19 is associated with different neurological manifestations, including headache, dizziness, vertigo, vomiting, and alterations of consciousness, stroke and others not so frequent. These symptoms as a whole should be evaluated by healthcare personnel, with a view to their rapid detection and management, in order to guarantee the disappearance of sequelae that reduce the quality of life of patients, as well as to reduce the associated mortality records.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Nervous System Diseases.

INTRODUCCIÓN

Las epidemias por enfermedades emergentes desconocidas ponen a prueba no solo la capacidad técnica y humana de los profesionales de la salud que atienden directamente a los enfermos, sino la integridad de los sistemas de salud y de la sociedad en general. Para una adecuada comprensión de estas entidades se hace necesaria una aproximación generalista que integre las particularidades que, de otra forma, pueden dar solo una visión parcial del asunto. Estas enfermedades generan un cúmulo de interrogantes a la comunidad científica, las cuales necesitan una rápida solución.⁽¹⁾

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente se denominó *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), causante de la *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19); cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas con la comunidad científica internacional el 12 de enero del propio año.⁽²⁾

Rápidamente se reportaron casos de la COVID-19 en otros países de Asia, Europa y de modo progresivo en otras regiones del mundo. El 27 de febrero, el primer caso en América del Sur se confirmó en Brasil y dos días después, también se reportó el primer caso de Ecuador.⁽³⁾ Fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 30 de enero de 2020, como una emergencia de salud pública de importancia internacional; el 11 de marzo de 2020, la COVID-19 fue considerada como una pandemia.^(4,5)

Hasta la fecha del 7 de febrero de 2021, se reportaron 190 países y 29 territorios con casos positivos de COVID-19, con 106 677 368 casos confirmados y 2 326 819 fallecidos para una letalidad del 2,18 %. Del total de casos, 47 996 818 fueron de la región de las Américas (44,99 %).⁽⁶⁾ El 11 de marzo del 2020, se confirmó el primer caso de COVID-19 en Cuba,⁽⁷⁾ desde ese momento hasta la fecha se registraron 33 484 pacientes confirmados, y de ellos 240 fallecidos.⁽⁸⁾

La pandemia por la COVID-19 representa un desafío internacional sin precedentes dado el incremento diario de casos y muertes. Esto demanda un rápido ritmo de descubrimientos científicos a partir de los datos clínicos generados, que finalmente condicionarán mejores modos de actuación en el enfrentamiento de la COVID-19.⁽⁸⁾

Huang y col.⁽⁹⁾ identificó que cerca del 8 % de los pacientes con COVID-19 reportaron presencia de cefalea; por su parte Cheng y col.⁽¹⁰⁾ en un estudio en 99 pacientes reportó que el 8 % presentó cefalea, el 9 % tuvo alteración de la consciencia y el 11 % mialgia. Mao y col.⁽¹¹⁾ publicaron en JAMA Neurology en su número correspondiente a abril, el primer reporte con un enfoque neurológico.

La literatura muestra la existencia de síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19, los cuales estaban relacionadas de forma directamente proporcional a la severidad del cuadro clínico, entre las cuales se incluyen: mareo, cefalea, injuria muscular, alteración de la consciencia, hipoguesia, hiposmia, enfermedad cerebrovascular aguda, neuralgia, alteración de agudeza visual, ataxia, y crisis epilépticas.^(3,12,13) Esto sugiere que la infección por SARS-CoV-2 está asociada a compromiso neurológico, estando el sistema nervioso central (SNC), y en particular el encéfalo, entre las estructuras mayormente afectadas.

El estudio de las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19 permite una mejor comprensión de esta entidad y por ende, un enfrentamiento exitoso. El reconocimiento oportuno de dichas manifestaciones, pues pudiesen darse en ausencia de manifestaciones respiratorias o gastrointestinales lo que constituye factor positivo en la detección y aislamiento precoz.⁽³⁾

Dada la importancia actual de este tema, lo poco profundizado que ha sido en las investigaciones realizadas en el contexto cubano, y la necesidad de su conocimiento por los neurólogos y profesionales de la salud en general, se realiza la presente revisión, la cual tuvo por objetivo describir las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs y Scopus.

Se emplearon los términos enfermedad por coronavirus 2019, *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, sistema nervioso, nervous system, manifestaciones neurológicas y neurological manifestations. Para crear la estrategia de búsqueda se emplearon los operadores booleanos AND y OR, y se condicionó la aparición de los términos en los campos título y resumen. Se seleccionaron artículos en idioma español e inglés. La búsqueda resultó en la selección de 30 artículos tras su lectura, los cuales sirvieron de base para la presente revisión narrativa.

DESARROLLO

Los coronavirus son virus ARN de cadena única; el término se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus, que es visible por microscopía electrónica. Se han descrito coronavirus animales específicos que afectan al ganado bovino, porcino y a las aves de corral, así como a gatos, perros, camellos y murciélagos. Se sabe actualmente que al menos siete tipos de coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero probablemente se está aún lejos de conocer todos los linajes. Esto se debe a la notable diversidad genética y elevada capacidad de recombinarse que poseen los coronavirus, de ahí que en los últimos años se originasen variantes capaces de infectar al ser humano.^(13,14)

El virus SARS-Cov-2 se transmite entre humanos mediante la inhalación de las denominadas microgotas de Flügge, producidas por la tos y el estornudo, así como por el contacto directo con las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.^(4,13) Las gotas infectadas se extienden a 1-2 metros, el virus permanece en superficies viables hasta 9 días en condiciones atmosféricas favorables, pero se destruye en menos de un minuto con desinfectantes comunes como el hipoclorito de sodio, solución alcohólica o peróxido de hidrógeno⁽¹⁴⁾. Esta transmisión por vía respiratoria ha permitido la rápida y extensa propagación de la COVID-19 en el mundo, lo que a su vez constituye el punto de partida de las medidas de prevención ante esta enfermedad emergente. De igual forma, se han definido otras vías como la ruta fecal oral^(13,15) y la vía transplacentaria.^(2,13)

Los síntomas generalmente comienzan entre 2 a 7 días después de la exposición, aunque en algunas personas puede tardar hasta 14 días para que aparezcan.^(14,15) La COVID-19 presenta una amplia variabilidad en cuanto a los síntomas, la presentación inicial de los casos y en la severidad de la enfermedad. Se ha descrito que el 80 % de los infectados presentan enfermedad leve, 15 % severa y 5 % se presentan con un cuadro crítico.^(3,15) Es importante destacar que muchos infectados pueden ser asintomáticos,⁽⁴⁾ lo que representa un problema para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento, así como para detener la transmisión de la enfermedad.

La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, hipertensión arterial, entre otras.⁽¹⁵⁾

Aunque las principales manifestaciones sean de tipo respiratorio, existen otras presentaciones como por ejemplo las gastrointestinales, cutáneas, renales, hematopoyéticas y cardíacas. Sin embargo, a medida que aumente el número de infecciones, sería posible observar otras presentaciones menos comunes, incluso aquellas que podrían afectar al sistema nervioso.⁽³⁾

Se ha demostrado en animales varias vías por las que los coronavirus podrían entrar al SNC. Entre ellas se observa la entrada a través de los nervios olfatorios, invadiendo áreas como el tallo encefálico y tálamo. Otra ruta es la invasión en terminales nerviosas periféricas y luego ganando acceso al SNC a través de una ruta sináptica desde el sistema respiratorio, una vez que haya interactuado con el receptor Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA 2). Se han detectado antígenos virales en el tallo encefálico, sobre todo en regiones que incluyen el tracto solitario y núcleo ambiguo. El núcleo del tracto solitario recibe información sensorial de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares y tracto respiratorio; mientras fibras eferentes del núcleo ambiguo y del núcleo del tracto solitario proveen de inervación a glándulas, músculo liso de la vía aérea y vasos sanguíneos. Tales interconexiones neuroanatómicas podrían indicar que la muerte de animales infectados o incluso de humanos puede deberse a disfunción de los centros cardiorrespiratorios en el tallo encefálico, apuntando que la disfunción respiratoria en COVID-19 podría tener un componente neurogénico.⁽¹⁵⁾

La presencia de síntomas neurales severos que se han informado, han sido reportados para ser asociados con lesiones de otros órganos reforzando así la mortalidad de la COVID-19. Estudios de autopsias realizadas a pacientes con SARS-CoV-2 que manifestaron sintomatología neurológica mostraron lesiones extendidas en el cerebro, reflejando principalmente lesiones de hipoxia isquémica. Paradójicamente, el ARN viral fue descubierto con una menor frecuencia en el tejido del cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de ahí que aún exista mucha incertidumbre en lo relacionado con este nuevo coronavirus.⁽¹⁵⁾

La acción directa del SARS-CoV-2 sobre el SNC no es la única forma en la que este sistema llega a ser dañado por la COVID-19, la tormenta de citoquinas también parece jugar un papel importante en este sentido.⁽¹⁴⁾ Recientemente se ha descrito el caso de una mujer adulta con diagnóstico de COVID-19 que tras unos días de fiebre, tos y estado mental alterado ha derivado a una encefalopatía hemorrágica necrosante aguda, una entidad poco frecuente que se relaciona con tormenta de citoquinas intracraneal y rotura de barrera hematoencefálica aunque sin invasión viral directa.^(16,17)

Recurriendo a evidencias previas, se sabe que la neuroinflamación crónica asociada a elevados niveles de citoquinas/quimioquinas se han asociado con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END) tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica. En muchas ocasiones, los mecanismos inmunológicos detonantes de la tormenta de citoquinas, típica de los síndromes SARS severos, juegan un papel relevante en el inicio de numerosas END, así como en su progresión.^(14,17)

Un estudio realizado por Xu y col.⁽¹⁸⁾ reportó la presencia de alteraciones neurológicas en el 36,8 % de los pacientes. Este estudio dividió las alteraciones neurológicas en tres categorías: a - síntomas del sistema nervioso central (cefalea, mareo, vértigo y vómitos, alteración de la consciencia, ataxia, ictus, epilepsia, encéfalomiелitis diseminada aguda (ADEM), meningitis, y la encefalitis), b - afectación del sistema nervioso periférico (hipogeusia, hiposmia, síntomas visuales, neuralgias), y c - síntomas musculoesqueléticos (Síndrome de Guillain-Barré). Adicionalmente, los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con sintomatología leve y se han informado en todos los grupos de edades.

Alteraciones del Sistema Nervioso Central

La cefalea o dolor de cabeza ha sido la manifestación neurológica más común informada por los pacientes de COVID-19. Entre el 8 % y 34 % de los pacientes de varios estudios efectuados en China, han precisado presentar este síntoma,^(9,18) siendo la intensidad de la misma leve por lo general, aún 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.⁽¹⁹⁾

En la serie de Guan y col.⁽²⁰⁾ el 15 % de los pacientes relataban mialgias, un 13,7 % presentaban niveles elevados de creatinina (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 creatinina y fallo múltiple de órganos como complicación tardía de la COVID-19.⁽¹¹⁾

Además de la cefalea, el vómito y las náuseas asociadas al vértigo han sido síntomas recurrentes en los pacientes con COVID-19, informándose su presencia en un 7 % y 9,4 % respectivamente.⁽²¹⁾ Esta sintomatología no es específica, lo que aumenta la dificultad diagnóstica cuando el paciente busca atención médica, motivo por el cual además de los protocolos rutinarios, los neurólogos deben inquirir sobre el historial médico y epidemiológico de los pacientes, insistir en detalles bajo las corrientes circunstancias, sobre todo en aquellos que presentan sintomatología febril y/o contacto con casos sospechosos o confirmados de COVID-19. Para los casos atípicos, exámenes de sangre, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y tomografías torácicas deben de ser realizadas.

Los pacientes ancianos con riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades.⁽²¹⁾ En la serie de casos de COVID-19 con manifestaciones neurológicas de la Sociedad Española de Neurología (SEN),⁽¹³⁾ se reportó que 20 de 92 pacientes, tuvieron accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Si bien, no describieron las características de dichos pacientes, si consideraron el ACV isquémico como la segunda manifestación neurológica más frecuente con el 22,8 %. Estas publicaciones ponen en evidencia que la concurrencia de ACV isquémico y COVID-19 no son tan infrecuentes.

Li y col.⁽²¹⁾ realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de Wuhan mostró que en 221 pacientes con COVID-19, el 5,9 % presentaron ACV, de los cuales 11 (5 %) fueron isquémicos, el 0,5 % fueron trombosis cerebral de los senos venosos y el 0,5 % hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada, padecer formas graves de la COVID-19, tener una historia previa de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada.

En la serie de Mao y col.⁽¹¹⁾ se describen 5 pacientes con ictus (el 80 % isquémicos), que tenían formas graves de COVID-19, con aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos. En cuanto a la fisiopatogénesis es conocido que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de la ECA 2 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.⁽²²⁾

Una serie de casos de 13 pacientes con COVID-19 y ACV identificó que 11 fueron isquémicos.⁽¹⁹⁾ En estos pacientes puede presentarse una mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular e infección por SARS-CoV-2 severa.⁽²²⁾

Otras entidades neurológicas que se han reportado son el posible síndrome de hipoventilación central⁽²¹⁾ en una paciente femenina de 24 años,⁽²¹⁾ rabdomiólisis en un hombre de 60 años,⁽²³⁾ la encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda,⁽¹⁶⁾ síndrome de Guillain Barré (SGB) durante COVID-19,⁽²⁴⁾ y el primer caso de meningitis y encefalitis asociado a la infección por SARS-CoV-2.⁽²⁵⁾

La encefalitis debe incluirse en el diagnóstico diferencial junto con otros virus neurótrofos, como la familia de herpes simple, el de la varicela zóster o el virus del Nilo occidental, entre otros. De esta forma, los pacientes que cursan con fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de la conciencia, deben ser debidamente estudiados ante la sospecha de la misma. No obstante, salvo una comunicación aislada reportada en la literatura, no hay evidencias de encefalitis o meningitis

por SARS-CoV-2, o al menos no parece ser una complicación directa frecuente de este virus. Se registran datos de análisis del LCR y muestras post-mortem en cerebro, donde todas las muestras tomadas resultaron negativas por RT-PCR para el virus de la COVID-19.⁽²¹⁾

Moriguchi y col.⁽²⁵⁾ reportaron el primer caso de Meningitis y Encefalitis asociado a la COVID-19 en un paciente japonés de 24 años. El paciente presentó una pérdida de consciencia seguida de crisis epilépticas en el noveno día de un cuadro febril. El paciente presentó rigidez de nuca y la punción lumbar mostró LCR a presión (>320 mm H₂O) y una leve pleocitosis de 12 células mononucleares/μL. La RT-PCR para SARS-CoV-2 resultó negativa en la muestra nasofaríngea, pero fue positiva en el LCR.

Una carta al director publicada por Helms y col.⁽²⁶⁾ en *The New England Journal of Medicine* analizó las manifestaciones neurológicas presentes en una serie de 58 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos por síndrome de distrés respiratorio agudo debido a COVID-19. Se observaron síntomas o signos neurológicos en el 84 %, el 65 % de los pacientes presentaron confusión, el 69 % agitación, el 67 % signos del tracto corticoespinal y el 36 % síndrome disejecutivo. En la RM craneal se observó realce leptomeníngeo (8/13), alteraciones de la perfusión (11/11) e ictus isquémico (3/13). El LCR se analizó en 7 pacientes, con RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa en todos los casos.

La encefalopatía, síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia, se ha presentado en los pacientes con COVID-19. Constituye un riesgo para padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19, es mayor en personas de edades avanzadas o con un deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo cardiovascular y/o comorbilidades previas, siendo en dichos casos, la hipoxia, el principal factor responsable. De igual forma puede deberse a causas tóxicas, metabólicas o al efecto de algunos fármacos⁽²⁷⁾. Se tiene registro de 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 bilateral. Los hallazgos patológicos fueron edema cerebral en ausencia de inflamación del LCR.⁽²⁸⁾

Alteraciones del Sistema Nervioso Periférico

La anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser comunes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales; estos pueden aparecer de modo súbito.⁽²⁰⁾ La anosmia o la hiposmia son marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2. Este fenómeno puede ser causado por diferentes factores, entre ellos la tormenta de citoquinas o daño directo de las neuronas receptoras olfativas ubicadas en el epitelio olfatorio. Esta última posibilidad es particularmente probable debido al hecho de que las células ubicadas en el epitelio olfativo expresan ambos receptores de proteínas requeridos para la infección por SARS-CoV-2 en los seres humanos: ECA 2 y la proteasa transmembranasa serina 2 (TMPRSS2).⁽²⁶⁾

La prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de 417 pacientes con COVID-19 en 12 hospitales europeos.⁽²⁸⁾ Los pacientes respondieron cuestionarios de alteración del gusto y el olfato basados en la encuesta de examen nutricional y de salud, y la versión corta del cuestionario de trastornos olfativos. Un 85,6 % y 88 % de los pacientes describieron trastornos del olfato y el gusto respectivamente; la disfunción olfativa fue el síntoma inicial (12 %), el 18 % de los pacientes no presentaba rinorrea ni obstrucción nasal, pero el 80 % tenía anosmia o hiposmia. Es preciso mencionar que la anosmia no es específica de esta infección.

En la epidemia del SARS-CoV de 2003, se describió una paciente de 27 años que desarrolló una anosmia 3 semanas después del inicio de los síntomas, con una RM cerebral normal, y que fue interpretada como una neuropatía olfatoria aislada. En la pandemia actual por el SARS-CoV-2, Mao y col.⁽¹¹⁾ describieron la anosmia en el 5,1 % de los pacientes, y ageusia en el 5,6 %.

Ante estos 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, se ha lanzado la alerta en los casos de

anosmia aguda y contemplarla como uno de los síntomas de la infección por COVID-19, recomendando un aislamiento de 2 semanas.⁽²⁶⁾ Los autores consideran que efectivamente, la anosmia o la hiposmia y secundariamente los trastornos del gusto, constituyen síntomas primarios asociados a la infección por SARS-CoV-2, por lo cual su identificación temprana resulta de vital importancia para la reducción de las infecciones de COVID-19 al establecer un diagnóstico precoz de la misma.

El SGB es una enfermedad inflamatoria postinfecciosa que ha sido asociado a infecciones virales por influenza, citomegalovirus o Epstein Barr, y recientemente con nuevos virus emergentes, como el Zika, el Dengue o el Chikungunya y el SARS-CoV-2. También se han reportado casos en relación con otros coronavirus, como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS).^(21,27)

Han sido publicado algunos casos aislados y pequeñas series de SGB o variantes en pacientes positivos a la COVID-19. Zhao y col.⁽²⁴⁾ reportaron un paciente de 61 años procedente de Wuhan, sin síntomas generales, pero con RT-PCR nasofaríngea positiva. El LCR mostró disociación albuminocitológica y no se realizó la RT-PCR en dicho líquido. El paciente presentó SGB, pero la relación causal no quedó establecida y los autores argumentaron un perfil parainfeccioso más que postinfeccioso.

Sedaghat y col.⁽²⁹⁾ reportaron un paciente iraní, masculino, de 65 años de edad. Dos semanas antes de la hospitalización presentó un cuadro de tos y fiebre; la RT-PCR en muestra nasofaríngea fue positiva, y la tomografía axial computarizada torácica fue característica. El patrón neurofisiológico fue axonal y no se realizó estudio del LCR porque el paciente no dio su consentimiento. Los autores refirieron que no se sabe con exactitud si en la COVID-19 se producen anticuerpos contra gangliósidos específicos.

Otro caso,⁽³⁰⁾ reportado por la SEN corresponde a un paciente de 54 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño, poliquistosis hepatorrenal con insuficiencia renal crónica estadio 3b y artrodesis cervical anterior por hernia discal. Acudió a urgencias por clínica de 4 días de evolución de parestesias inicialmente en las puntas de los dedos de las manos y posteriormente de los pies, asociadas a debilidad distal de forma progresiva. La punción lumbar mostró disociación albúminocitológica, y ante el diagnóstico clínico de SGB con afectación sensitivo-motora se inicia tratamiento con inmunoglobulinas (IVIG). El paciente presenta una mejoría progresiva hasta la resolución completa de la debilidad a los 10 días. Debido al contexto epidemiológico, se consideró el SARS-CoV-2 como posible desencadenante del SGB, realizándose un PCR-RT en frotis nasofaríngeo que resulta negativa, pero que tras varios días resultó positiva.

Desde el inicio de la pandemia se han descrito varios casos de SGB asociados a la COVID-19 pero se desconoce todavía el mecanismo patogénico. En la mayoría de los casos el cuadro vírico se presenta previamente al cuadro neurológico siguiendo el paradigma postinfeccioso;^(30,19) sin embargo, en otros casos se presenta de forma solapada, sugiriendo la posibilidad de un mecanismo parainfeccioso.⁽²⁷⁾

En el contexto epidemiológico actual los autores consideran que es necesario mantener una alta sospecha de infección por SARS-CoV-2 en todos los casos de SGB, pues la clínica sistémica puede ser incluso más determinante que la neurológica en el pronóstico de estos pacientes. Resulta de gran importancia que en el contexto actual de la pandemia por COVID-19 los neurólogos y los facultativos de la salud en general presten atención cercana a todos estos temas y tengan un alto índice de sospecha, debido a la fluidez con la que se reporta nueva información en este sentido

CONCLUSIONES

La COVID-19 se asocia a diferentes manifestaciones neurológicas, entre ellas la cefalea, el mareo, el vértigo, los vómitos, las alteraciones de la consciencia, el ictus y otros no tan frecuentes. Estos síntomas en conjunto deben ser valorados por parte del personal sanitario, con vistas a su rápida detección y manejo, en post de garantizar la desaparición de secuelas derivadas y que reducen la calidad de vida del paciente, así como para disminuir las cifras de mortalidad asociadas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la conceptualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinosa-Brito A. Acompañando la marcha de la pandemia de COVID-19. Una mirada desde Cienfuegos. Medisur [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 18(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4726>
2. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(2):e3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
3. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibañez R, Santibañez-Vásquez R, Manifestaciones Neurológicas Asociadas a la Infección Por SARS-CoV-2: Una Neuro-Revisión de COVID-19, Rev. Ecuat. Neurol. [Internet] 2020. [citado 08/02/2021]; 29(1): 1-10. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00115.pdf>
4. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(2):e3254. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
5. Candelaria-Brito JC, Díaz-Cruz SA, Acosta-Pérez DM, Labrador-Mazón O, Rodríguez-Méndez A. Estrategia intervencionista dirigida a la prevención y control de la COVID-19 en Consolación del Sur. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 24(3):e4495. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4495>
6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2021 [citado 08/02/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
7. Gómez-Tejeda JJ, Dieguez-Guach RA, Pérez-Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(Supl.): e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328>
8. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Infecciones por coronavirus. Nota informativa sobre la COVID-19 en Cuba: 7 de febrero [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2021 [citado 08/02/2021]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2021/2/8/nota-informativa-sobre-la-covid-19-en-cuba-8-de-febrero/>
9. 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 [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext?](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext?)

10. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. [Internet]. 2007 [citado 08/02/2021]; 20(4):660-694. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
11. 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 08/02/2021]; 77(6): 683-690. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
12. Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, Vallamizar Peña R, Holguín Rivera T, Escalera Antezana JA, y col. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Travel Med Infect Dis*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
13. Aldámiz-Echevarría Lois MT, Aledo Serrano A, Hernández González-Monje M, Catalán Alfonso P, Díez Romero C, Martínez Hernández E, et al. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Ediciones SEN; 2020
14. Schwartz DA. Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 144:799-805. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180426/>
15. Manji H, S Carr A, Brownlee WJ, Lunn MP, Neurology in the time of COVID-19, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020. [citado 08/02/2021]. 91(6); 10-11 . Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/91/6/568.full.pdf>
16. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel, Griffith B. COVID-19—associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 83(2): 127-133. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3756>
17. Ashutosh K, Vikas P, Pranav P, Muneeb AF, Pavan K, Chiman K, et al. Posibles rutas de invasión en el cerebro del SARS-CoV-2: en el contexto de síntomas neurológicos en pacientes con covid-19. *Rev de investigaciones neurocientíficas*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 98: 2376-2383. Disponible en: <https://publons.com/publon/10.1002/jnr.24717>
18. Xu XW, Wu X-X, Jiang X-G, Xu H-J, Ying L-J, Ma C-L, y col. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19: 368. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075786>
19. Zhang P. Invited Commentary: Be cautious of comorbidities of COVID-19 and neurologic diseases. *Neurol Blogs*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021] Disponible en: <https://blogs.neurology.org/global/invited-commentarybe-cautious-of-comorbidities-of-covid-19-and-neurologicdiseases/>
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ph D, Yu Hu MD, y col. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020. [citado 08/02/2021]; 382: 1708-1720. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013>
21. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, y col. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. [Internet]. 2020. [citado 08/02/2021]; 5(3): 279-284. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
22. 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 08/02/2021]; 92(6): 552-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>

23. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. [Internet] 2020. [citado 08/02/2021]; 26(7): 1618-1620. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
24. 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 08/02/2021]; 19(5): 383-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugwara H, Takamino J, y col. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 94: 55-58. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971220301958?token=BB69B2C364405430A881A7A1C5FEC519E413F7DE413598E3A971A36C6B605B7F842EA12752A961A307C0DF6EF70178AE&originRegion=us-east-1&originCreation=20211018194935>
26. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, y col. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 382(23): 2268-2270. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>
27. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 12(3): e7352. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
28. Lechien JR, Chisea-Estomba CM, De Siati 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 08/02/2021]; 277(8):2251-2261. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>
29. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]. 76: 233-235. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312628>
30. Barrachina Esteve O, Domínguez Palau A, Hidalgo Torrico I, Viguera Martínez ML. Síndrome de Guillain-Barré como forma de presentación de la infección por SARS-CoV-2. *Rev Neurol*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 3(9): 710-712. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-sindrome-guillain-barre-como-forma-presentacion-S0213485320302085>