

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA COVID-19, BREVE REVISIÓN DE LA LITERATURA

M^a EUGENIA MARZO-SOLA¹
FEDERICO CASTILLO-ÁLVAREZ^{1*}

RESUMEN

La COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, es una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen síntomas neurológicos de presentación leve o grave, y que se expresan en todas las etapas de la enfermedad, desde la enfermedad aguda hasta aquellos que desarrollan síntomas a largo plazo, lo que se ha denominado síndrome post-COVID.

Los síntomas neurológicos más frecuentes incluyen dolor de cabeza, trastornos del olfato y del gusto, y síntomas inespecíficos, como fatiga, mialgias o deterioro cognitivo, algunos de ellos con una presentación crónica. A estos síntomas, en pacientes con enfermedad grave y hospitalizados, se pueden añadir encefalopatía y mareos, y con menor frecuencia pero presentación más grave, enfermedades cerebrovasculares o neuromusculares, como el síndrome de Guillain Barré.

A continuación, se presenta una breve revisión sobre las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, neurologic complications, SARS-CoV-2

COVID-19, caused by the virus SARS-CoV-2, is a multiorgan disease with a wide spectrum of clinical manifestations, including neurological symptoms with mild or severe presentation, which are expressed in all stages of the disease, from acute disease to those who develop long-term symptoms, what has been called post-COVID syndrome.

Common neurological symptoms include headache, smell and taste disorders, and nonspecific symptoms, such as fatigue, myalgia or cognitive impairment, some of them with a chronic presentation. To these symptoms, in patients with severe illness and hospitalized, could be added encephalopathy and dizziness, and less frequently but more seriously, cerebrovascular or neuromuscular diseases, as Guillain Barré syndrome.

1. Servicio de Neurología. Hospital Universitario San Pedro (Logroño).

* Autor de correspondencia: fcastilloa@riojasalud.es

Here, we provide a brief review about the neurologic complications in patients with COVID-19.

Keywords: *COVID-19, neurologic complications, SARS-CoV-2*

1. INTRODUCCIÓN

Aunque la COVID-19, enfermedad causada por el SARS-CoV-2, es una entidad con una presentación fundamentalmente respiratoria, hoy en día sabemos que se trata de una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre ellas neurológicas (Nalbandian, 2021). Las manifestaciones neurológicas aparecen en todos sus estadios evolutivos, estando presentes hasta en el 40% de los pacientes al inicio, en el 62% en la fase de hospitalización, y en el 82% de los pacientes en algún momento de su fase evolutiva (Liotta, 2020). Por tanto, los síntomas neurológicos se van a poder observar dentro del síndrome de presentación de la enfermedad, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados (Liotta, 2020), en pacientes que presenta una COVID persistente, como secuela una vez superada la enfermedad, o mediante un aumento de incidencia en aquellos pacientes que aparentemente han superado la COVID y pudiera parecer una presentación independiente (Taquet, 2021).

Los síntomas neurológicos frecuentes en el debut de la enfermedad son: cefalea, pérdida de olfato y gusto, y síntomas inespecíficos, como fatiga o mialgia (Stokes, 2020). A estos síntomas, en aquellos pacientes que han tenido una enfermedad más grave que ha requerido hospitalización, podemos sumar encefalopatía, mareo, y con menos frecuencia pero mayor gravedad, enfermedades cerebrovasculares o neuromusculares, como el síndrome de Guillain Barré, ataxias, convulsiones, síndrome de encefalopatía posterior reversible, trastornos del movimiento, neuritis o mielitis agudas (Liotta, 2020; Nalbandian, 2021; Romero-Sánchez, 2020).

En pacientes afectados por una COVID grave que requieren ingreso y estancia prolongada en unidades de críticos se podrían sumar miopatías, neuropatías y alteraciones cognitivas asociadas al uso de bloqueantes neuromusculares, patología del enfermo crítico e inmovilidad, que pueden durar meses, y que no serán objeto de esta revisión (Nalbandian, 2021).

También se han descrito síntomas persistentes asociados a la infección por SARS-CoV-2, al igual que ocurre con otras infecciones por coronavirus, en lo que se ha venido a denominar como PACS (Post-Acute COVID-19 Syndrome), incluso entre pacientes que han sufrido una COVID leve, que no ha requerido ingreso, pero que meses después persisten con sintomatología, entre la que se pueden citar múltiples afecciones neurológicas, como cefalea, hormigueos, pérdida del gusto y del olfato, mialgias, dificultades cognitivas, disautonomía, ansiedad y fatiga (Graham, 2021; Nalbandian, 2021).

Por último, se han puesto de manifiesto una mayor incidencia de enfermedades musculares y de la unión neuromuscular, hemorragias intracra-

neales e ictus isquémico, demencia, encefalitis, neuropatías, radiculopatías o plexopatías e insomnio dentro de los primeros seis meses tras sufrir la COVID-19, con riesgos mayores entre aquellos que tuvieron una presentación más grave de la enfermedad y sobre todo en aquellos que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos, pero también entre aquellos con formas más leves (Taquet, 2021).

Además del riesgo de sufrir una enfermedad neurológica asociada a la COVID-19, en una relación bidireccional, existen enfermedades neurológicas que a su vez predisponen a sufrir una COVID grave, caso de la demencia y las enfermedades cerebrovasculares (CDC, 2020), a lo que se suma que la presencia de tener una enfermedad neurológica crónica es un predictor independiente de mortalidad entre aquellos pacientes ingresados por COVID-19 (García-Azorín, 2020).

2. FISIOPATOLOGÍA

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos propuestos para justificar la sintomatología neurológica asociada a la infección por SARS-CoV-2. En primer lugar se ha justificado la presencia de virus a nivel del sistema nervioso central, donde llega a través del bulbo olfatorio, o tras la entrada respiratoria a través de la sangre y la barrera hematoencefálica, si bien en algunas series de autopsias se discute la presencia del virus directamente infectando neuronas o células gliales, como sí se ha demostrado en otros coronavirus (Nalbandian, 2021; Thakur, 2021).

A estos daños directos se podrían sumar aquellos atribuibles a la afectación general que produce la infección que podrían tener su diana en el sistema nervioso. Entre estos podríamos citar daños neurológicos secundarios a la disfunción sistémica, estados de hipercoagulabilidad, inflamación sistémica y central, disfunción del drenaje linfático y efectos de la respuesta inmune sobre el sistema nervioso. Otros factores que pueden influir en la presentación de sintomatología neurológica pueden ser la disautonomía, el desacondicionamiento físico y el síndrome de estrés postraumático asociado a la experiencia vital de haber sufrido una enfermedad como la COVID (Ellul, 2020; Nalbandian, 2021; Pezzini, 2020; Taquet, 2021).

3. PRINCIPALES COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

3.1. Alteraciones del gusto y el olfato

Suelen presentarse de inicio, incluso como primer o único síntoma, con más incidencia entre mujeres y pacientes jóvenes (Al-Ramadan, 2021). Pueden presentarse con diferente intensidad y en un 90% de los casos se producen conjuntamente y en más de la mitad de los casos en ausencia de congestión nasal o mucosa (Gómez-Iglesias, 2020). Algunos estudios han sugerido que la presencia de estas alteraciones es un factor de buen pronóstico en términos de mortalidad (Porta-Etessam, 2021). Además de

como síntoma de inicio, estas alteraciones pueden persistir en un 10% de los pacientes tras la resolución de otros síntomas en seguimientos de hasta 6 meses (Nalbandian, 2021).

3.2. Cefalea

Es otro síntoma común entre los pacientes con COVID-19, siendo su prevalencia de hasta de un 70% en algunos estudios, y pudiendo ser el único síntoma de la enfermedad. Al igual que las alteraciones del gusto y olfato, la cefalea se ha mostrado como un síntoma protector independiente en términos de mortalidad entre los pacientes hospitalizados (Al-Ramadan, 2021; Trigo, 2020).

Se han llegado a diferenciar 4 tipos diferentes de dolor de cabeza en estudios llevados a cabo en profesionales sanitarios que han sufrido la COVID-19: la producida por los equipos de protección individual (EPI), similar a la cefalea por compresión externa; una cefalea por estrés, similar a la tensional; una cefalea similar a la primaria que ya sufrían los pacientes, fundamentalmente migraña, que correspondería a su fenotipo habitual; y un cuarto grupo que sería el derivado propiamente de la infección por SARS-CoV-2, que aumenta con el ejercicio físico, los movimientos de la cabeza y que puede ser holo o hemicraneal y acompañarse de fonofobia y con menos frecuencia de fotofobia, náuseas o vómitos, todos estos síntomas sugerentes de inflamación meníngea (Porta-Etessam, 2020).

3.3. Encefalopatía

La encefalopatía, entendida como una disfunción cerebral aguda que se presenta con alteración de conciencia, puede ser el síntoma de debut en pacientes con COVID-19, especialmente en forma de delirio en personas mayores o, más típicamente, en pacientes con enfermedad más severa y especialmente en aquellos ingresados en las unidades de medicina intensiva, pudiendo ser la complicación neurológica más frecuente en estos ámbitos (Al-Ramadan, 2021; Kennedy, 2020).

Son factores de riesgo para sufrir esta encefalopatía la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de factores de riesgo como cáncer, enfermedades neurológicas, cerebrovasculares, renales, diabetes, dislipemia, fallo cardíaco, hipertensión o tabaquismo. Sufrir encefalopatía se ha asociado a mal pronóstico tanto en términos de días de estancia y mortalidad, como de resultados funcionales al alta. (Liotta, 2020)

3.4. Patología cerebrovascular

Diversos estudios han puesto de manifiesto una asociación entre el SARS-CoV-2 y el riesgo de presentar un ictus. A destacar un amplio estudio llevado a cabo en nuestro medio, en Albacete (España), que puso de manifiesto una incidencia de 1,3% de ictus isquémico y un 0,4% de hemorragias intracraneales, con una asociación significativa con la presencia de mayores

niveles de dímero D al ingreso al hospital (Romero-Sánchez, 2020). Esta incidencia fue similar a la encontrada en un reciente metaanálisis llevado a cabo con 18 estudios de cohortes (Katsanos, 2021). También se han reportado casos en los que el ictus ha sido la forma de presentación del COVID-19 (Al-Ramadan, 2021) y se ha observado un riesgo incrementado de padecer hemorragias cerebrales (cociente de riesgo de 2,53) e ictus isquémico (cociente de riesgo de 1,62) en los primeros 6 meses tras superar la COVID-19 (Taquet, 2021).

En términos de pronóstico, al sufrir un ictus, la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con una mortalidad 5 veces mayor frente a los no infectados (Katsanos, 2021) y a un mayor riesgo de sufrir ictus de causa indeterminada, probablemente por la presencia de diversos mecanismos fisiopatológicos diferentes de los de causa habitual para un ictus en pacientes afectados por COVID como serían la hiperviscosidad, hipercoagulabilidad, deshidratación, aumento de la respuesta inflamatoria o inmovilidad de los pacientes (Katsanos, 2021; Romero-Sánchez, 2020).

3.5. Síndrome de Guillain Barre

Se trata de una poliradiculoneuritis aguda de causa inmunológica, a menudo parainfecciosa, que se ha descrito en el contexto de diversas infecciones que disparan una respuesta inmunitaria contra el sistema nervioso periférico. Por esto no es de extrañar que su incidencia sea mayor entre aquellos pacientes afectados por COVID-19. Así, aún siendo su incidencia baja entre aquellos pacientes atendidos en urgencias por COVID (menor del 0,02%), se ha estimado que es hasta 13 veces mayor que en los pacientes no afectados por la infección SARS-CoV-2 (Fragiel, 2021).

A pesar de este posible vínculo entre el SARS-CoV-2 y el síndrome de Guillain Barre, se ha puesto de manifiesto una menor incidencia de la poliradiculoneuritis durante la pandemia, lo cual podría explicarse porque las medidas de confinamiento y aquellas implementadas para la reducción de la transmisión del SARS-CoV-2 se han traducido en la disminución de la transmisión de otros patógenos que desatan la respuesta parainfecciosa, como el *Campylobacter jejuni* y otros virus respiratorios (Keddie, 2021).

3.6. Dificultades cognitivas

Las quejas cognitivas en pacientes que han presentado COVID, especialmente en contexto del denominado PACS, son el síntoma neurológico más frecuente. Se ha publicado su prevalencia hasta un 80% entre aquellos pacientes que consultan en un centro especializado en “neuro-COVID”, en una presentación que ha sido bautizada como brain fog (niebla cerebral) (Graham, 2021), consistente en dificultades en la concentración, memoria, lenguaje, memoria de trabajo y función ejecutiva, presentado mayor o menor grado de fluctuación. La ‘niebla cerebral’ previamente se ha descrito en pacientes que presentan fibromialgia, depresión o ansiedad. (Graham, 2021; Nalbandian, 2021).

Además, también se puede generar daño cognitivo secundario a la hipoxia, la hipoperfusión secundaria a toda enfermedad cardiorespiratoria y las propias de coagulopatías, daño microvascular, encefalitis e incluso la dis-regulación del eje renina angiotensina que se produce durante la COVID-19 (Miners, 2020).

Además de la niebla mental, en el PACS se asocian otras condiciones comórbidas que pueden afectar a la cognición como las mencionadas ansiedad y depresión, pero también fatiga, trastornos del sueño o disautonomía. Así mismo, en aquellos pacientes con niebla cerebral post COVID en pacientes críticos, también hay que tener en cuenta otros mecanismos fisiopatológicos asociados a esta condición como pueden ser el desacondicionamiento o el síndrome de estrés postraumático (Nalbandian, 2021).

4. ASPECTOS NO EVALUADOS EN ESTA INFECCIÓN POR COVID-19

Quedan muchos interrogantes por dilucidar en las sintomatología y comorbilidades asociadas a la COVID-19, preguntas abiertas por el corto recorrido que llevamos vivido de pandemia que impiden responder el pronóstico, duración o consecuencias a largo plazo de la COVID-19 y por tanto, de la neuro-COVID.

A día de hoy tampoco se han desarrollado tratamientos diferenciados de las diferentes afecciones neurológicas que están presentando los pacientes afectados por el SARS-CoV-2 y el manejo sigue las mismas pautas desarrolladas para pacientes que no han sufrido la infección vírica.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Ramadan, A., Rabab'h, O., Shah, J., & Gharaibeh, A. (2021). Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurology International*, 13(1), 102-119.
- CDC, 2020. El COVID-19 y su salud [WWW Document]. Centers for Disease Control and Prevention. URL <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html> (accessed 4.2.21).
- Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., ... & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, 19(9), 767-783.
- Fragiel, M., Miró, Ò., Llorens, P., Jiménez, S., Piñera, P., Burillo, G., ... & SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations Team) network. (2021). Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. *Annals of neurology*, 89(3), 598-603.
- García-Azorín, D., Martínez-Pías, E., Trigo, J., Hernández-Pérez, I., Valle-Peñacoba, G., Talavera, B., ... & Arenillas, J. F. (2020). Neurological co-

- morbidity is a predictor of death in Covid-19 disease: a cohort study on 576 patients. *Frontiers in neurology*, 781.
- Gómez-Iglesias, P., Porta-Etessam, J., Montalvo, T., Valls-Carbó, A., Gajate, V., Matías-Guiú, J. A., ... & Matías-Guiú, J. (2020). An online observational study of patients with olfactory and gustatory alterations secondary to SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in public health*, 8, 243.
- Graham, E. L., Clark, J. R., Orban, Z. S., Lim, P. H., Szymanski, A. L., Taylor, C., ... & Koralnik, I. J. (2021). Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Annals of clinical and translational neurology*, 8(5), 1073-1085.
- Katsanos, A. H., Palaodimou, L., Zand, R., Yaghi, S., Kamel, H., Navi, B. B., ... & Tsvigoulis, G. (2021). The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: a meta-analysis. *Annals of neurology*, 89(2), 380-388.
- Keddie, S., Pakpoor, J., Mousele, C., Pipis, M., Machado, P. M., Foster, M., ... & Lunn, M. P. (2021). Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain*, 144(2), 682-693.
- Kennedy, M., Helfand, B. K., Gou, R. Y., Gartaganis, S. L., Webb, M., Moccia, J. M., ... & Inouye, S. K. (2020). Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA network open*, 3(11), e2029540-e2029540.
- Liotta, E. M., Batra, A., Clark, J. R., Shlobin, N. A., Hoffman, S. C., Orban, Z. S., & Koralnik, I. J. (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(11), 2221-2230.
- Miners, S., Kehoe, P. G., & Love, S. (2020). Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 1-16.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., ... & Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*, 27(4), 601-615.
- Pezzini, A., & Padovani, A. (2020). Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Neurology*, 16(11), 636-644.
- Porta-Etessam, J., Matías-Guiú, J. A., González-García, N., Gómez Iglesias, P., Santos-Bueso, E., Arriola-Villalobos, P., ... & Matías-Guiú, J. (2020). Spectrum of headaches associated with SARS-CoV-2 infection: Study of healthcare professionals. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(8), 1697-1704.
- Porta-Etessam, J., Núñez-Gil, I. J., González García, N., Fernandez-Perez, C., Viana-Llamas, M. C., Eid, C. M., ... & Estrada, V. (2021). COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection*, 49(4), 677-684.

- Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., ... & Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*, 95(8), e1060-e1070.
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., Felix, S. E. B., ... & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759.
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8(5), 416-427.
- Thakur, K. T., Miller, E. H., Glendinning, M. D., Al-Dalahmah, O., Banu, M. A., Boehme, A. K., ... & Canoll, P. (2021). COVID-19 neuropathology at columbia university irving medical center/New York presbyterian hospital. *Brain*, 144(9), 2696-2708.
- Trigo, J., García-Azorín, D., Planchuelo-Gómez, Á., Martínez-Pías, E., Talavera, B., Hernández-Pérez, I., ... & Guerrero, Á. L. (2020). Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. *The journal of headache and pain*, 21(1), 1-10.