

UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A  
LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2. REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

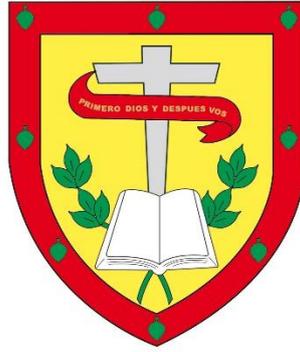
**AUTOR: LOURDES PATRICIA LLIGUICOTA SALTO**

**DIRECTORA: DRA. ERIKA PAOLA GUARTAZACA GUERRERO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA  
INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2. REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR:** LOURDES PATRICIA LLIGUICOTA SALTO

**DIRECTORA:** DRA. ERIKA PAOLA GUARTAZACA GUERRERO

**CUENCA - ECUADOR**

**2022**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Lourdes Patricia Lliguicota Salto** portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0106503832**. Declaro ser el autor de la obra: **“MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 28 de Octubre de 2022



.....  
**Lourdes Patricia Lliguicota Salto**  
**C.I. 0106503832**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**" realizado por **LOURDES PATRICIA LLIGUCOTA SALTO** con documento de identidad No. **0106503832**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



Dr. Erika Guartazaca  
NEUROLOGÍA  
MSP: 010444178

.....  
**DR. ERIKA PAOLA GUARTAZACA G.**  
**DIRECTOR / TUTOR**

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

## **DEDICATORIA**

A Dios quien ha sido mi guía y fortaleza en todo momento.

A mi Tía Margarita, a mi Madre Juana, mi Padrastro Luis quienes, con su apoyo, esfuerzo, amor y paciencia, me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de valentía, esfuerzo y dedicación.

A mi hermano Edgar, a toda mi familia por estar conmigo quienes, con sus consejos, su cariño, sus palabras de aliento y apoyo incondicional, estuvieron conmigo durante todo este proceso e hicieron de mí una mejor persona quienes de una u otra manera están siempre presentes.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a quien fue mi guía y mi motivación principal hoy quiero decir LO LOGRAMOS, siempre estará en mí corazón.

## ***AGRADECIMIENTO***

A mi familia, por haberme dado la oportunidad de educarme en esta prestigiosa Universidad y por haber sido mi apoyo en todo este tiempo.

De manera especial a mi tutora de tesis Dra. Erika P. Guartazaca G. por haberme guiado, en la elaboración de este trabajo de titulación y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

A la Universidad Católica de Cuenca, por haberme brindando tantas oportunidades y enriquecerme de conocimiento.

## **RESUMEN**

La infección por el virus SARS-CoV-2 se origino en diciembre del año 2019 en la ciudad de Wuhan, China, con una rápida propagación, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declara a la infección por SARS-CoV-2 Pandemia, dejando como resultado millones de muertes en todo el mundo, el espectro clínico va desde el paciente asintomático hasta una insuficiencia respiratoria grave y la muerte. Diversos estudios han demostrado el alcance de la infección involucrando varios sistemas entre ellos el sistema nervioso.

El Objetivo Principal de esta revision bibliografica es describir las principales manifestaciones neurologicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2.

Como Metodología se consultó diferentes bases de datos como es PubMed, Scopus, Elsiever, entre otras.

Entre los Resultados y Discusion mostraremos aspectos relacionados con las manifestaciones neurologicas por SARS-CoV-2, e incluiremos las vias de entrada, la fisiopatologia de las mismas y a su vez las secuelas que estas producen, esta informacion a sido obtenida de los diferentes estudios que an sido consultados.

Conclusión tenemos dos posibles vias de entrada del Covid-19: retrogada y hematogena; los problemas neurologicos afectan el

sistema nervioso central y periférico, mismo que dejarán secuelas de suma importancia.

**Palabras clave:** Manifestaciones neurológicas, SARS-COV-2, Coronavirus, Secuelas neurológicas.

## **ABSTRACT**

SARS-CoV-2 virus infection originated in December 2019 in Wuhan, China, with rapid spread; on March 11, 2020, the World Health Organization declared the SARS-CoV-2 infection a pandemic, resulting in millions of deaths worldwide. The clinical spectrum ranges from asymptomatic patients to severe respiratory failure and death. Several studies have demonstrated the extent of infection involving several systems, including the nervous one.

This literature review Primary Objective is to synthesize the main neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 infection.

Different databases such as PubMed, Scopus, Elsevier, and others were consulted as a Methodology.

The Results and Discussion show aspects related to the neurological manifestations of SARS-CoV-2, including the routes of entry, the pathophysiology of the same, and the sequelae they produce. This information has been obtained from the different studies that have been consulted.

In Conclusion, two possible routes of entry of COVID-19 are retrograde and hematogenous; neurological problems affect the central and peripheral nervous system, leaving significant sequelae.

**Keywords:** Neurological manifestations, SARS-CoV-2, Coronavirus, Neurological sequelae.

## **INDICE**

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	JUSTIFICACIÓN .....	3
3.	OBJETIVOS .....	5
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	5
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
4.	METODOLOGÍA.....	6
5.	RESULTADOS .....	7
5.1.	VÍAS DE ENTRADA .....	8
6.	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS POR SARS-COV-2 .....	10
6.1.	ALTERACIONES EN EL TRONCO ENCEFÁLICO .....	10
6.2.	MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL....	12
6.2.1	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR .....	13
6.2.2	ENCEFALOPATÍA.....	14
6.2.3	MENINGOENCEFALITIS.....	14
6.2.4	ENCEFALITIS .....	16
6.3.	MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	16
6.3.1	SINDROME DE GUILLAIN BARRÉ.....	16
6.3.2	ALTERACIONES DEL OLFATO Y EL GUSTO .....	19
7.	SECUELAS NEUROLOGICAS .....	19

8.	DISCUSIÓN .....	21
9.	CONCLUSIONES .....	25
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	27

## **1. INTRODUCCIÓN**

El 31 de diciembre de 2019, se anunció un grupo de 27 casos de neumonía inexplicable en Wuhan, China. Sin embargo, la aparición de los síntomas en el primer caso se produjo el 8 de diciembre de 2019, no obstante, en enero de 2020, las autoridades chinas identificaron el brote de un nuevo virus perteneciente a la familia Coronaviridae denominado SARS-CoV-2, la Organización Mundial de la Salud declaró Pandemia el 11 de marzo del mismo año, debido a su rápida extensión y gravedad (1).

El primer caso que se dio en América Latina, fue en Brasil en febrero del 2020, los cuales que según estudios mencionan que son procedentes de Europa principalmente Italia. Nuestro país a inicios de la pandemia se consideró como el segundo país en Sudamérica en presentar el mayor número de contagios con 22.719 casos confirmados y 576 fallecidos, seguido de Perú que hasta ese entonces presentó 20.914 casos confirmados con 572 fallecidos, luego Chile con 12.306 casos positivos y 174 fallecidos (2).

Los primeros síntomas reportados fueron fiebre, tos seca e hipoxemia; por otro encontramos reportes de síntomas neurológicos en un 36.4%, afectando principalmente al Sistema Nervioso Central (SNC) en un 24,8%, seguido del músculo esquelético con 10,7% y del

Sistema Nervioso Periferico (SNP) en un 8,9% (3,4). La clínica varia desde mareos hasta compromiso severo como encefalitis, accidente cerebrovascular, convulsiones, Síndrome de Guillain-Barre (5).

Según varios estudios, los CoVs atacan los bulbos olfatorios, a través de los que ingresan hacia el sistema nervioso central, la alteración de la conciencia se ve afectada de forma directa o indirecta, con informes de aislamiento del virus en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con meningoencefalitis clínicamente manifestada por cefalea y rigidez de cuello. Otras manifestaciones son las crisis epilépticas por lesión del lóbulo temporal, secundario a encefalitis (5-7).

Al ser un virus respiratorio se propaga rápidamente de persona a persona, a través de la tos, las secreciones respiratorias; este microorganismo predomina en el sistema respiratorio y provoca una respuesta inmunitaria inflamatoria anómala con un aumento de las citocinas, lo que exacerba a los pacientes y provoca daño multiorgánico (8).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

En la presente revisión bibliográfica, se estudiarán las diferentes manifestaciones neurológicas que se presentan durante el Covid-19, ya que en la actualidad ha provocado un índice alto de morbimortalidad a nivel mundial. Desde el comienzo de la pandemia se han publicado diversos estudios sobre esta nueva enfermedad, en los primeros informes mostraron que los síntomas neurológicos estaban presentes en estos pacientes.

Este estudio recopila, sintetiza y estudia la información más reciente sobre este tema, por ende, será de gran utilidad para la investigación científica en la práctica médica y en todos los profesionales de la salud, brindando los elementos para una mejor evaluación y una visión integral del Covid-19 a nivel neurológico. El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-Cov-2 desde sus posibles vías de entrada, fisiopatología y posibles secuelas que deja la misma.

Las manifestaciones neurológicas frecuentes asociadas al SARS-Cov-2 son mialgias, cefaleas, enfermedad cerebrovascular, encefalopatía, encefalitis, Síndrome de Guillain Barre; se cree que estas se relacionan con procesos inflamatorios, alteraciones provocadas en los centros respiratorios del tronco encefálico, sin embargo, no se conocen con precisión los mecanismos fisiopatogénicos, ni se han confirmado desde el punto de vista neuropatológico, síndromes específicos que

demuestren objetivamente la capacidad de neuroinvasión, es por esta razón que, esta revisión es de suma importancia como un aporte para la ciencia.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Principal**

- Describir las diferentes manifestaciones neurológicas asociados a la infección por SARS-COV-2.

#### **3.2. Objetivos específicos**

1. Identificar las vías de entrada del virus SARS-COV-2 al Sistema Nervioso Central.
2. Describir el mecanismo fisiopatológico de las principales manifestaciones neurológicas producidas por el virus del SARS.-COV-2.
3. Mencionar las principales secuelas neurológicas derivadas de la infección por el virus SARS-COV-2.

#### **4. METODOLOGÍA**

En este proyecto de investigación, se realizó un estudio de tipo bibliográfico descriptivo - analítico, se analizaron diversos artículos con una exhaustiva búsqueda en varios tipos de bases de datos científicos como: Medline, Scielo, Scopus, PubMed, Elsevier, dentro de lo cual se aplico palabras claves para una mejor búsqueda entre ellas tenemos: "COVID-19", "neurological symptoms", "neurological disorders", "neurological complications", "SARS-CoV-2", "coronavirus". Los criterios de inclusión fueron artículos en idioma español e inglés, publicados entre diciembre 2019 y mayo 2022, población que sean mayores de 18 años, estudios observacionales, metaanálisis, revisiones sistémicas, que evaluaran las manifestaciones neurológicas en pacientes infectados con Covid-19; en este estudio se excluyeron artículos en otros idiomas, sin acceso libre, artículos incompletos, tesis, pacientes pediátricos.

Se identificaron un total de 2.634 artículos, excluyendo artículos duplicados, en los que se analizaron títulos y resúmenes, en el que mencionen pacientes Covid-19 y manifestaciones neurológicas como encefalitis, enfermedad cerebrovascular, síndrome de Guillain Barré, enfermedad desmielinizante. De estos, se incluyeron, analizaron y apropiaron aspectos de 39 artículos que cumplieron con los objetivos y criterios de inclusión planteados.

## 5. RESULTADOS

### **Virus SARS-CoV-2**

El coronavirus, es el agente causante de afecciones respiratorias, hepáticas, intestinales y, a veces, enfermedades neurológicas. Tienen un nivel muy alto de diversidad genética y un potencial de recombinación (5).

Con un periodo de incubación estimado de 4 a 14 días, los pacientes con Covid-19 experimentan una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde la forma asintomática, hasta condiciones graves como, distrés respiratorio y falla multiorgánica (9).

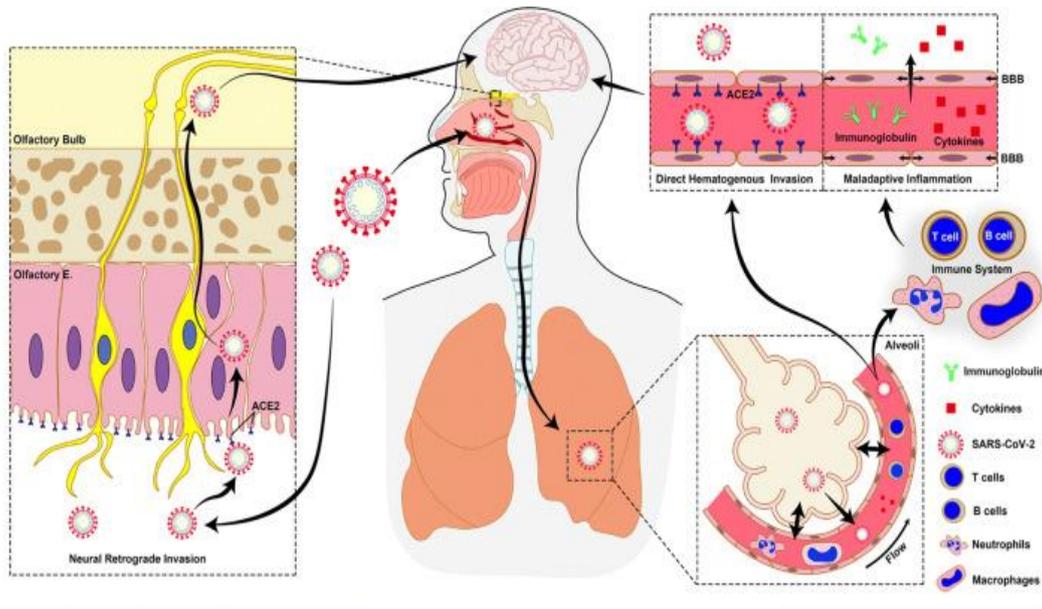
Las manifestaciones neurológicas se han reportado en el 36.4% de pacientes con Covid-19. Asimismo, casos de encefalitis, accidente cerebrovascular y síndrome de Guillain-Barré (4).

El SARS-CoV-2 causa problemas en varios sistemas, en el sistema nervioso, puede causar, infiltración neuronal potencial, ya que las proteínas estructurales virales pueden unirse a la superficie celular del cuerpo humano, a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina de tipo II (ACE2), presentes en los niveles glial y neuronal, convirtiéndose en un objetivo potencial del virus (10).

## **5.1. Vías de entrada**

Podemos mencionar que, las posibles vías de entrada del SARS-CoV-2, se dividen en dos: transneuronal o retrograda neural, la cual se produciría mediante la vía olfatoria, por ende decimos que, la cavidad nasal esta revestida por mucosa no sensorial secretora de moco, en su gran parte, con excepción de la lámina cribosa del etmoides, en la parte superior del tabique nasal, en donde se ubican las neuronas sensitivas olfatorias, bipolares, las dendritas están proyectadas hacia el epitelio olfatorio, en su terminación contiene cilios quimio-sensores, que son receptores odoríferos, y un único axón que va hasta el bulbo olfatorio dando lugar al nervio olfatorio (11,12).

En la vía hematógena, la trasmisión al SNC está asociada con la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), producida por la tormenta de citoquinas o la inoculación de las células mieloides. Por ende, el SARS-CoV-2 hace que el epitelio nasal se destruya y, de esta manera cruzar la barrera epitelial hacia el torrente sanguíneo o el sistema linfático, a su vez propagarse a otros tejidos incluido el sistema nervioso central (13).



**Figura 1.** Posibles vías de entrada de SARS-CoV-2. Podría infectar al Sistema Nervioso mediante las vías hematógica y retrograda neural, el Covid-19 sobre activa el sistema inmunitario, las inmunoglobulina secundarias, y la tormenta de citoquinas, mismas que deterioran el Sistema Nervioso (11).

La vida media de las neuronas olfativas son cortas, es decir, puede ser de algunas semanas o meses aproximadamente, las células madre de la capa basal se encuentran en continua división, por lo tanto existe pacientes en los que la anosmia se puede revertir durante su recuperación (12).

En la autopsia de los cadáveres de personas infectadas con Covid-19, se evidencio la presencia del virus en las células endoteliales capilares del cerebro, confirmando así, la infección viral del sistema nervioso central. Teniendo como posible entrada del virus las terminaciones nerviosas del trigémino y del nervio olfatorio o por el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, debido al incremento de citoquinas en el LCR (liquido céfalo raquídeo) (14).

En un estudio realizado por Arriola y Palomino (4), menciona que diversos pacientes presentaron mareos, cefalea, pérdida del gusto, anosmia, alteraciones visuales, mialgias, alteración del estado de conciencia, entre otros; lo cual da a entender que el COVID-19 puede llegar a causar problemas neurológicos ya sea directa o indirectamente, considerando dos causas: el primero esta relacionado con la replicación viral directa en el sistema nervioso, y el segundo esta relacionado con la activación de la cascada inflamatoria, cambios en el metabolismo tóxico o mecanismos inmunológicos.

## **6. MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS POR SARS-COV-2**

### **6.1. Alteraciones en el tronco encefálico**

La insuficiencia respiratoria puede tener un componente central y deberse, en parte, a una lesión primaria de las neuronas del centro respiratorio en el tronco del encéfalo, esto podría causar insuficiencia respiratoria refractaria y síntomas como disgeusia e hiposmia. El fallo respiratorio de origen neurológico se manifiesta por bradipnea, hipoxia e hipercapnea (fallo respiratorio de tipo 2) (15).

En un estudio desarrollado por Huang, *et al.*, (16), exponen que se ha realizado autopsias a pacientes infectados con COVID-19 y muestran que el virus podría llegar al tronco encefálico transinápticamente y comenzar desde las terminaciones nerviosas periféricas del nervio olfativo o lingual. Uno de los autores señala que

en la sangre de los pacientes con infección por COVID-19 hay un número muy alto de células endoteliales y que estas células desencadenan la tormenta de citoquinas.

A continuación, se presentan las diferentes manifestaciones que se desarrollan en diferentes niveles.

Mao, Ling, *et al*, (17). En su estudio realizado en la ciudad de Wuhan, China, incluyeron 214 pacientes hospitalizados de 3 hospitales, en el periodo de enero 16, a febrero 19, de 2020, con los siguientes complementarios como la Tomografía de tórax y cráneo, biometría hemática, marcadores inflamatorios, Covid-19 mediante la prueba de PCR, y que hayan sido valorados por un médico neurólogo.

Para su resultado lo dividieron en 3 categorías que son las siguientes:

**Tabla 1.** División de las manifestaciones neurológicas por categorías (17).

<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	<b>SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO</b>	<b>MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS</b>
Vértigo	Alteración del olfato: hiposmia-anosmia	Mialgias
Cefalea	Gusto: hipogeusia-ageusia.	

Alteración de la conciencia: somnolencia, estupor o coma.	Vista	
Enfermedad cerebrovascular aguda: isquémica o hemorrágica.	Dolor neuropático	
Ataxia		
Crisis convulsivas		

Como resultado ellos vieron que 78 (36.4%) tuvieron manifestaciones neurológicas, siendo más frecuentes las manifestaciones del SNC, de los cuales presentaron cefalea el 13.1%, mareo 16.8%, mialgias 10.7%, finalmente, 8.9% presentaron manifestaciones del SNP, 5.6% tenía alteración de la conciencia, alteración del olfato 5.1%. Estas manifestaciones se los encuentra sobretodo en su forma severa (17).

Como conclusión decimos que, el sistema nervioso central es el que está mayormente afectado según este estudio.

## **6.2. Manifestaciones del Sistema Nervioso Central**

Se puede mencionar diferentes manifestaciones dentro de las cuales se tienen: encefalitis, enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica, encefalopatía toxico-metabólica, trastornos del estado de

conciencia, cefalea siendo una de las primeras manifestaciones del COVID-19, trombosis arterial o venosa (4).

A continuacion se revisan las mas representativas.

### **6.2.1 Accidente cerebrovascular**

En pacientes adultos mayores con factores de riesgo cardiovascular como es: diabetes, hipertension, dislipidemia, entre otros; suelen tener un alto riesgo de complicaciones cerebrovasculares al momento de contraer el Covid-19, llegando a causar ictus isquemico, hemorragia intracraneal y trombosis de las venas cerebrales, no obstante tambien existe casos de ACV en adultos jovenes sin antecedentes ni factores de riesgo cardiovasculares, dando como resultado que estos pacientes jovenes queden severamente secueados (5).

Los mecanismos fisiopatologicos de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con Covid-19 son numerosas, la mayoría esta asociada a los efectos sistemicos de la infeccion por SARS-CoV-2, cabe mencionar que, las alteraciones de la coagulacion, interleucina 6 (IL-6) o dimero-D conducen a una alta tasa de eventos tromboembolicos, por otra parte la trombocitopenia y el tiempo de protrombina prolongado puede dar como resultado la aparicion de hemorragias. Finalmente, las alteraciones cardiacas y las arritmias causadas por la infeccion virica podrian ser promotoras de la mayor tasa de eventos isquemicos (18,19).

Se han reportado diversos casos sobre accidente cerebrovascular isquémico entre los cuales mencionamos un paciente de 64 años de edad que presentaba sintomatología respiratoria tos, fiebre, disnea, mialgia y anorexia, con una evolución de 10 días, con necesidad de manejo en terapia intensiva, a los quince días, desarrollo hemiparesia izquierda. En el estudio de imagen se evidenció oclusión de la arteria vertebral izquierda intradural e infarto en el territorio de la arteria cerebelar postero-inferior del mismo lado con hemorragias ptequiales, el dimero-D era mayor de 80.000ug/l, por lo cual le administraron aspirina y clopidrogel, a los 19 días, sufrió un tromboembolismo pulmonar, fue tratada con heparina de bajo peso molecular (HBPM), a los 22 días desarrollo, ataxia bilateral y hemianopsia homonima derecha (20).

### **6.2.2 Encefalopatía**

Se trata de un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se presenta de forma aguda o subaguda a nivel de conciencia, con mayor riesgo de desarrollar alteración del estado mental relacionado con el Virus Covid-19 en ancianos o con deterioro cognitivo previo, teniendo en cuenta sus factores de riesgo cardiovasculares y sus comorbilidades preexistentes (21).

### **6.2.3 Meningoencefalitis**

Este es un trastorno caracterizado por fiebre, cefalea, signos meníngeos, alteración de la conciencia, trastornos conductuales y crisis epilépticas. El diagnóstico requiere punción lumbar. El primer caso de

meningoencefalitis en Japón, se reportó en un varón de 24 años con síntomas de Covid-19, quien tuvo un cuadro clínico caracterizado por disminución del nivel de conciencia y crisis epilépticas generalizadas, se le realizó un frotis nasofaríngeo con resultado negativo, mientras que en la muestra de LCR dio positivo evidenciándose la presencia de células mononucleares y polimorfonucleares; posterior se le realizó una resonancia magnética encefálica con áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, en región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo (22).

Tenemos el caso de una paciente femenina adulta joven que acude al servicio de urgencia en EEUU por presentar cuadro clínico de fiebre, cefalea y una crisis epiléptica de debut reciente, en el examen físico presentó signos meníngeos, se realizó una tomografía de cráneo con reporte normal y un estudio de LCR mismo que reporto pleocitosis linfocítica e incremento de proteínas y hematíes, sin embargo dicha paciente no presentaba síntomas respiratorios pero se le realizó un frotis nasofaríngeo con resultado positivo para Covid-19 (23).

Otro caso es un paciente de 64 años, con alteración en el estado mental, hiperreflexia y signos meníngeos, teniendo en cuenta que anteriormente presentaba fiebre y diferentes síntomas respiratorios, sin embargo se realizó un PCR para SARS-Cov-2 con resultado negativo en LCR, mientras que en el frotis fue positivo (24).

#### **6.2.4 Encefalitis**

La encefalitis es la infección directa del encéfalo por un virus, o por inflamación secundaria a una vacuna o algún otro agente (1). Los síntomas pueden incluir cefaleas, fiebre, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia. Estos síntomas son similares a los que presentan los pacientes con Covid-19 con neumonía e hipoxia grave (5) (25).

Por lo tanto, la encefalitis es un desafío de salud pública importante debido a su alta morbilidad y mortalidad, e incluso mayor mortalidad en países de bajos ingresos (4).

### **6.3. Manifestaciones del Sistema Nervioso Periférico**

Hipogeusia e hiposmia; también ha habido casos raros de pacientes que han desarrollado polineuropatía inflamatoria aguda en su formas de presentación típica (Síndrome de Guillain Barré), Síndrome de Miller Fisher (relacionado con el anticuerpo antigangliosido GD1b-IgG positivo), Polineuritis craneal (4).

#### **6.3.1 Síndrome de Guillain Barré**

El síndrome de Guillain Barré está asociado a infecciones virales respiratorias o gastrointestinales, y a su vez se ha identificado complicaciones en pandemias anteriores como es el dengue,

chikunguya, y virus Zika. El mecanismo propuesto de la infección por Covid-19, es una imitación molecular en el cual el patógeno comparte epítomos similares a los componentes que se encuentran en los axones de los nervios periféricos, donde los anticuerpos producidos para combatir este virus actúan contra los nervios periféricos causando disfunción neuronal (21).

En las manifestaciones clínicas de 12 pacientes, se observó debilidad ascendente en 6 pacientes, debilidad facial en 3, en el caso de insuficiencia respiratoria en 7 pacientes, se desarrollaron 4-6 días después del inicio de los síntomas del síndrome de Guillain-Barré (26).

En abril de 2020 la primera paciente afectada, fue una mujer de 61 años que presento, de forma aguda, debilidad motora, arreflexia simétrica de las extremidades inferiores y fatiga. Se realizaron análisis sanguíneos donde se observó linfopenia y trombopenia; tres días después del ingreso, su clínica empeoró, sumándose debilidad de extremidades superiores y alteración de la sensibilidad; se le realizó un estudio de LCR (Líquido Céfalorraquídeo), observándose aumento de las proteínas y ausencia de células; al realizar el examen neurofisiológico se vio un aumento de las latencias distales y ausencias de ondas F, con diagnóstico Síndrome de Guillain Barré. El tratamiento inicial fue inmunoglobulina intravenosa; ocho días después, desarrollo fiebre, tos seca, se realizó una Tomografía Computarizada torácica en la cual se vio opacidades en vidrio esmerilado en ambos campos

pulmonares. Se le realizó un frotis nasofaríngeo positivo para Covid-19 (27).

El Síndrome de Guillain Barre, fue la presentación clínica inicial del COVID 19, con una relación causal entre ambas enfermedades; apuntando hacia un proceso para infeccioso y no post infeccioso, siendo igual a las pandemias anteriores como el virus del Zika (27).

En un segundo caso tenemos, un varón de 68 años, quien presentó tetraparesia ascendente simétrica aguda progresiva dos semanas después de haber sido diagnosticado de Covid-19, se realizó un estudio neurofisiológico donde se vio una variante polirradicular aguda axonal, en este caso no se realizó un análisis de LCR debido a que paciente no dio su consentimiento, el tratamiento que recibió fue el mismo que el primer caso con inmunoglobulina intravenosa, no se obtuvo más detalles de su seguimiento (28).

Un tercer caso, varón de 54 años con parestesias y paresia de extremidades inferiores, de dos días de evolución, en su inicio el paciente presentó fiebre, tos y diarrea; se diagnosticó de Covid-19 mediante PCR y Tomografía pulmonar, no obstante, ante la sospecha de Sd. Guillain Barre, se inició tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, obteniendo buenos resultados (13).

### **6.3.2 Alteraciones del olfato y el gusto**

Hiposmia: disminución de olfato, anosmia: pérdida del olfato y Hipogeusia: disminución del gusto, ageusia: pérdida del gusto; son alteraciones que tienen una relación muy estrecha.

Las hipótesis sobre la fisiopatología de la disfunción olfativa y gustativa en pacientes infectados por Covid-19 no son precisas. No obstante, los receptores de los ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) creen tener un papel clave. La expresión de estos receptores es respectivamente mayor en la mucosa oral de la lengua y en los neumocitos tipo 2 que son productores de surfactante que en otros órganos. El Virus de Covid-19 invade los receptores ACE2 para poder entrar a la célula y posterior a la misma producir la inflamación en estos tejidos. Por lo tanto, el daño en el epitelio mucoso de la lengua puede explicar la anosmia y un mecanismo similar se puede aplicar a la ageusia (29–31).

## **7. SECUELAS NEUROLÓGICAS**

Taqet et al., (32) en su estudio sobre las secuelas neurológicas y psiquiátricas de 236.379 pacientes post Covid-19, mencionan que el riesgo de producir las mismas es del 33.62%, de lo cual, las neurológicas es del 12.84% mencionando las siguientes: Encefalitis, enfermedades musculares, neuropatías, parkinson, ictus isquémico y hemorragia intracraneal. Se los clasifico en diferentes grupos: no

hospitalizados 31.74%, hospitalizados 38.73%, ingresados en terapia intensiva 46.42%, lo cual, nos indica que, la incidencia de padecer secuelas neurologicas, es mayor cuanto mas grave sea la enfermedad, cabe mencionar que, estos resultados han sido valorados en pacientes que tuvieron esta enfermedad hace seis meses, por ende, es necesario llevar a cabo mas estudios a largo plazo para poder determinar la duracion del riesgo y la trayectoria de los pacientes de manera individual.

Se ha observado perdida persistente del olfato y el gusto en aproximadamente el 10 % de los pacientes dentro de los seis meses, asi mismo, se ha observado deterioro cognitivo, con o sin fluctuaciones, incluida la "niebla cerebral", manifiestada con problemas de atencion, memoria, lenguaje receptivo o ejecucion motora. Ademas, en las situaciones criticas, las complicaciones de la enfermedad aguda por Covid-19, como ACV (Accidente Cerebro Vascular) isquemico o hemorragico, encefalopatia o mielitis aguda difUSA, pueden provocar un deterioro neurologico persistente que requieren una rehabilitacion (33).

## 8. DISCUSIÓN

Con los datos de los artículos expuestos y tomando en cuenta que el principal objetivo de la investigación es desarrollar un análisis bibliográfico sobre manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus SARS-COV-2.

Carod (5), en su estudio sobre las complicaciones neurológicas y su incidencia en pacientes con Covid-19, llamó a este evento una bomba de tiempo. Asimismo, se pudo notar la confluencia de ideas sobre las principales manifestaciones, que aunque son respiratorias, se han reportado otros síntomas.

Se pudo distinguir que, en el artículo de Verity *et al.* (34), la posibilidad de infiltración neural de SARS-CoV-2 se ha planteado previamente como hipótesis, pero no se ha probado. Después de la infección por gotas respiratorias, aerosol o contacto, el SARS-CoV-2 ingresa a la célula huésped a través del receptor ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2), se extiende a varios tejidos como el tracto respiratorio, los pulmones, el endotelio y el sistema nervioso central (SNC).

Siguiendo, se buscó determinar los principales parámetros que inciden en estas manifestaciones, a lo que dentro de los estudios de investigación se encontró lo expuesto por Dabanch (35), se tengan en cuenta que los estudios en animales han demostrado múltiples rutas

por las cuales el coronavirus puede ingresar al sistema nervioso central. A través del nervio olfativo, que invade áreas como el tronco encefálico y el tálamo. Alternativamente, ingresando a las terminaciones nerviosas periféricas, interactuando con los receptores ACE 2 y luego accediendo al SNC desde el sistema respiratorio a través de la vía sináptica.

Hasta la fecha, no hay evidencia publicada generalizada de infiltración neural por SARS-CoV-2, pero han surgido informes de síntomas neurológicos en pacientes hospitalizados con COVID-19. Las ideas principales que se encontraron en los artículos de Díaz (1), Castellón (3) y Vergara (36), son en referencia a que estos síntomas pueden ocurrir en pacientes con factores de riesgo como hipertensión, diabetes, enfermedad cerebrovascular preexistente, edad avanzada, síntomas clínicos graves, linfopenia, proteínas C reactivas elevadas y dímero D elevado.

Además, estos pacientes pueden tener síntomas menos comunes, como fiebre y tos, pero es más probable que sufran daño muscular, alteración de la conciencia y accidentes cerebrovasculares agudos que están asociados con hipercoagulabilidad asociada con dímero D elevado (37).

Otro punto a desarrollar es su incidencia, en el artículo de Yachou, *et al.*, (38), se ha observado daño muscular con niveles elevados de

creatina quinasa y lactato deshidrogenasa en pacientes críticamente enfermos. Su presencia es importante porque se sabe que la complicación potencial es la rabdomiólisis. La hiposmia y la disgeusia han sido identificadas por la Sociedad Española de Neurología y otras sociedades médicas como síntomas de infección por SARS-CoV-2, y su presencia puede alcanzar el 85,6% y el 88%, respectivamente.

Con referencia a lo expuesto anteriormente, la hiposmia, puede explicarse por la tendencia del CoV a invadir el bulbo olfatorio y el riesgo potencial del SNC. Se ha demostrado que los cambios en la conciencia son otro síntoma de COVID-19; para Castellón (3), esto puede deberse a afectación directa o indirecta, ya que hay reportes en los cuales se detectó el virus en el líquido cefalorraquídeo en un paciente con meningoencefalitis y en otro no.

Según Arriola (39), un hecho significativo, es que el SARS-CoV-2 está asociado con casos de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda y Síndrome de Guillain Barré. Otras complicaciones post infecciosas relacionadas incluyen encefalitis, polineuropatía grave, miopatía, epilepsia refractaria, parálisis flácida aguda no identificada, encefalitis del tronco encefálico, encefalomiелitis aguda diseminada, etc. Informadas anteriormente sobre CoV. Esto último es especialmente importante porque la neuralgia es un síntoma neurológico periférico que se encuentra en COVID 19.

Dentro de la misma línea los artículos de Moreno (25) y Sharifian *et al.*,(26), sugieren que existen complicaciones crónicas además de la patogenicidad aguda. Esto es consistente con la evidencia existente de que los CoV están persistentemente presentes en las células gliales y posiblemente en las neuronas, lo que puede estar asociado con cambios neuropatológicos.

## **9. CONCLUSIONES**

En conclusion decimos que, las posibles vias de entrada del Covid-19 al SNC son dos, la via retrograda transinaptica a traves de las neuronas olfativas y la via hematogena debida a la disrupcion de la barrera hematoencefalica, sin embargo, se necesita realizar nuevas investigaciones para esclarecer con mayor certeza las vias de entrada, mismos que se lo podria hacer mediante autopsias o experimentos en celulas y animales.

Las manifestaciones neurologicas observadas en los pacientes infectados de Covid-19 incluyen un espectro de gravedad variable, afectando el sistema nervioso central y periférico, asi como al sistema musculoesqueletico y la unión neuromuscular. Entre ellas se encuentra la anosmia, la disgeusia, cefalea y mareos que se presentan en pacientes con enfermedad leve o moderada, por otro lado, están las alteraciones del nivel de la conciencia y el accidente cerebrovascular mismo que se asocia a casos graves o críticos, asi como en pacientes ancianos que tienen comorbilidades preexistentes, lo que resulta una mayor morbilidad y mortalidad.

Dada la complejidad de esta enfermedad, tanto en su forma aguda como grave, resulta evidente la necesidad de transmitir todo el conocimiento científico que se esta generando a la práctica clínica, ya que, existe una gran dificultad para mantenerse actualizado constantemente, este trabajo trata de ofrecer una vision relevante de

la pandemia y a su vez brindar informacion al personal sanitario para que puedan llevar a cabo una atencion integral de los pacientes ya sea en el ámbito ambulatorio u hospitalario.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med Lab. 5 de mayo de 2020;24(3):192.
2. Fernández-Garza LE, Marfil A. Neurological aspects that should not be forgotten during the COVID-19 pandemic. Interam J Med Health [Internet]. 2020; 3. Disponible en: <https://iajmh.emnuvens.com.br/iajmh/article/view/89>
3. Castellón RL, Busto JEB del, Pérez LCV. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. An Acad Cienc Cuba. 2020;10(2):760.
4. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. Neurol Argent. 1 de octubre de 2020;12(4):271-4.
5. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Rev Neurol. 1 de mayo de 2020;70(9):311-22.
6. Padrón-González AA, Dorta-Contreras AJ. Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. :16.
7. Mariños Sánchez E, Espino Alvarado P, Rodríguez L, Barreto Acevedo E. Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. Rev Neuropsiquiatr. 2 de febrero de 2021;83(4):243-56.

8. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A, Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered.* abril de 2020;31(2):125-31.
9. Peña SL, Quezada MEB, Lemus VS. Manifestaciones Neurológicas y COVID-19. *Alerta Rev Científica Inst Nac Salud.* 21 de mayo de 2021;4(2):69-80.
10. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 1 de abril de 2020;11(7):995-8.
11. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* octubre de 2020;267(10):2777-89.
12. Martinez E, Velasco R. Manual COVID-19 para el neurólogo general. San Sebastián de los Reyes, Madrid: SEN, Sociedad Española de Neurología; 2020. 27-28 p.
13. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 1 de abril de 2020;11(7):995-8.

14. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702.
15. 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.* 2020;92(6):552-5.
16. 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. *The Lancet.* 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
17. 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.* 1 de junio de 2020;77(6):683-90.
18. Speeckaert MM, Speeckaert R, Delanghe JR. Potential underlying mechanisms of cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *J Neuroradiol.* 1 de noviembre de 2020;47(6):473-4.
19. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care.* 1 de junio de 2021;34(3):1062-71.

20. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de agosto de 2020;91(8):889-91.
21. Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, Almeida SM de, Barsottini OGP, Cardoso FEC, et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*. 1 de junio de 2020;78:290-300.
22. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 1 de mayo de 2020;94:55-8.
23. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*. 1 de julio de 2020;87:33.
24. Yin R, Feng W, Wang T, Chen G, Wu T, Chen D, et al. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020;92(10):1782-4.
25. Cubela FJM, Santana JD de la R, Gutiérrez GLV. Afectaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. *Acta Médica Cent* [Internet]. 21 de abril de 2022 [citado 15 de septiembre de 2022];(0). Disponible en:

<http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1704>

26. Sharifian-Dorche M, Huot P, Osherov M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* [Internet]. 15 de octubre de 2020 [citado 15 de septiembre de 2022];417. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30422-6/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30422-6/fulltext)
27. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 1 de mayo de 2020;19(5):383-4.
28. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 1 de junio de 2020;76:233-5.
29. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 15 de septiembre de 2022];35(18). Disponible en: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>

30. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 24 de febrero de 2020;12(1):1-5.
31. Yan R, Zhang YY, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 27 de marzo de 2020;367(6485):1444-8.
32. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* mayo de 2021;8(5):416-27.
33. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* abril de 2021;27(4):601-15.
34. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 1 de junio de 2020;20(6):669-77.
35. Dabanch J. EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de enero de 2021;32(1):14-9.

36. Vergara JP, Tolosa C. Covid 19: manifestaciones neurológicas. Acta Neurológica Colomb. 5 de mayo de 2020;36(2 Supl. 1):7-10.
37. S.L.U 2022 Viguera Editores. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19 : Neurología.com [Internet]. [citado 14 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2020179>
38. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 1 de octubre de 2020;41(10):2657-69.
39. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. Neurol Argent. 2020;12(4):271-4.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**Lourdes Patricia Lliguicota Salto** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106503832**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-COV-2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 28 de octubre de 2022



.....  
**Lourdes Patricia Lliguicota Salto**  
C.I. **0106503832**