

HALLAZGOS Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON COVID-19



NICOLÁS DE JESÚS CHICAS LOPEZ.

HILLARY CAROLINA APARICIO OCHOA.

KAREN JOHANNA JOVEL LAINEZ.

ASESOR:

DR. JOSE EDUARDO OLIVA MARIN

UNIVERSIDAD EVANGELICA DE EL SALVADOR

DOCTORADO EN MEDICINA

SAN SALVADOR 17 DE NOVIEMBRE 2020

AUTORIDADES:

Lic. Cesar Emilio Quinteros.

Rector

Dra. Cristina de Amaya

Vice Rectora Académico

Dr. Darío Chávez Silfezar

Vicerrector de Investigación y Proyección Social

Ing. Sonia Rodríguez

Secretaria General

Dr. Carlos Monchez

Decano Facultad de Medicina

Dra. Milena de Reyes.

Directora de la Escuela de Medicina

UNIVERSIDAD EVANGÉLICA DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN MEDICINA



SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN

TEMA:

HALLAZGOS Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON COVID-19

AUTORES:

NICOLÁS DE JESÚS CHICAS LOPEZ.

HILLARY CAROLINA APARICIO OCHOA.

KAREN JOHANNA JOVEL LAINEZ.

ASESOR:

DR. JOSE EDUARDO OLIVA MARIN

SAN SALVADOR, EL SALVADOR

NOVIEMBRE 2020.



UNIVERSIDAD EVANGÉLICA
DE EL SALVADOR

UNIVERSIDAD EVANGÉLICA DE EL SALVADOR

CONSTANCIA DE REVISION DE VERSIÓN FINAL DE ESTUDIO

Lcda. Beyra Vásquez Beltrán

Directora de Biblioteca

Presente.

Por medio de la presente hacemos constar que la REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, titulada "HALLAZGOS Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON COVID-19", elaborado por los estudiantes NICOLAS DE JESUS CHICAS LOPEZ, HILLARY CAROLINA APARICIO OCHOA Y KAREN JOHANNA JOVEL LAINEZ, ha sido revisada, corregida, validada y que es su VERSIÓN FINAL.

MISIÓN

"Formar profesionales con excelencia académica, conscientes del servicio a sus semejantes y con una ética cristiana basada en las Sagradas Escrituras para responder a las necesidades y cambios de la sociedad".

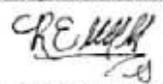
VISIÓN

"Ser la institución de educación superior, líder regional por su excelencia académica e innovación científica y tecnológica; reconocida por su naturaleza y práctica cristiana".

Para los usos que estime conveniente se extiende la presente, a los doce días del mes de noviembre de 2020.

Atentamente,


DR. JOSÉ EDUARDO OLIVA MARÍN
Asesor de Revisión Bibliográfica
Facultad de Medicina
Universidad Evangélica de El Salvador


DRA. RUTH SALINAS
Coordinador de talleres de investigación
Facultad de Medicina
Universidad Evangélica de El Salvador
"EDUCACIÓN DE CALIDAD, CON VALORES CRISTIANOS"

Prolongación Alameda Juan Pablo II, Calle El Carmen, San Antonio Abad,
Apartado Postal 1789, San Salvador, El Salvador, C.A.
PBX: 2275-4000, Fax: 2275-4040, Web Site: www.uees.edu.sv

 /ueesoficial @ueesoficial





VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL
ACTA DE RESOLUCIÓN DE
EVALUACIÓN DE ENSAYO DE INVESTIGACIÓN



FACULTAD DE MEDICINA
DOCTORADO EN MEDICINA

Este día 29 de octubre de 2020, reunida la Comisión Evaluadora en el Campus de la Universidad Evangélica de El Salvador, para evaluar el documento final de Trabajo de investigación titulado:

HALLAZGOS Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS
CON COVID-19

El cuál ha sido presentado por los estudiantes:

	Nombre completo del estudiante	Firma
1	HILLARY CAROLINA APARICIO OCHOA	
2	NICOLÁS DE JESÚS CHICAS LOPEZ	
3	KAREN JOHANNA JOVEL LAINEZ	

Esta Comisión utilizando el instrumento para evaluación de REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, que la Dirección de Investigación ha autorizado para tal fin, ha asignado las notas y promedio que a continuación se detallan.

Nombre de los miembros de la Comisión Evaluadora	Calificación estudiante 1	Calificación estudiante 2	Calificación estudiante 3
Dra. Vallecampo	7.1	7.1	7.1
Dra. Salinas	7.0	7.0	7.0
Promedio	7.05	7.05	7.05
Promedio en letras	SIETE PUNTO CERO CINCO	SIETE PUNTO CERO CINCO	SIETE PUNTO CERO CINCO

Anejar los formularios llenos utilizados en la evaluación

Esta Comisión Evaluadora Acuerda APROBAR CON OBSERVACIONES y para constancia firmamos.

Firma
Dra. Andrea Vallecampo

Firma
Dra. Ruth Salinas

NOTA: Para el dictamen, trabajos Aprobados con observaciones serán aquellos con puntaje de 6.0 o más.



ANEXO

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Nosotros Nuoldo de Jesús Chuas López, Karen Johanna
Javel Laínz, Hiraldy Carolina Aparicio Ochoa.

(Nombres y apellidos), con

DUI 04669581-9, 05274123-8, 04903732-9 alumnos de las
Carreras de

Doctorado en Medicina

(nombre de la carrera), de la Universidad Evangélica de

El Salvador,

Manifestamos:

6) Que somos los autores del proyecto de

graduación: La Nosgora y complicaciones neurológicas
en pacientes diagnosticados con COVID-19.

(en adelante, obra) presentado como finalización de la(s) carrera(s)

Doctorado en Medicina

dirigido por el

Asesor Dr. José Eduardo Oliva Marín de la

Facultad Medicina de la Universidad Evangélica de El Salvador.

7) Que la obra es una obra original y que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de publicidad, comerciales de propiedad industrial o de otros, y que no constituye una difamación, ni una invasión de la privacidad o de la intimidad, ni cualquier injuria hacia terceros.

8) Que la obra no infringe los derechos de propiedad intelectual de terceros, responsabilizándome ante la Universidad en cualquier reclamación que se pueda hacer en este sentido.

9) Que estamos debidamente legitimados para autorizar la divulgación de la obra mediante las condiciones de la licencia de Creative Commons:

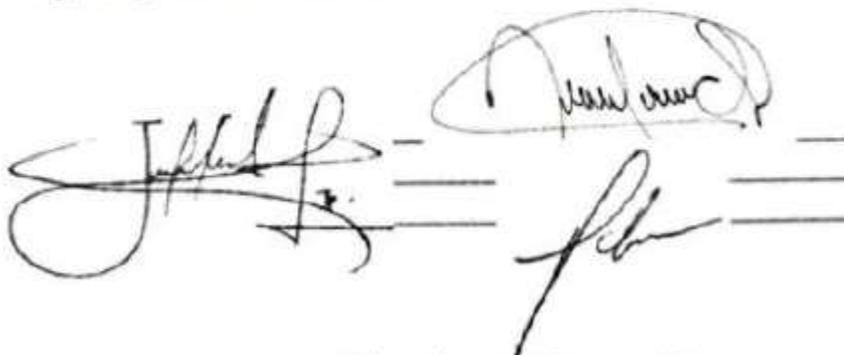
- Reconocimiento (cc by)
- Reconocimiento-Compartir (cc by-sa)
- Reconocimiento-SinObraDerivada (cc by-nd)
- Reconocimiento-No comercial (cc by-nc)
- Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual (cc by-nc-sa)
- Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (cc by-nc-nd)

de acuerdo con la legalidad vigente.

10) Que conocemos y aceptamos las condiciones de preservación y difusión de la Red de Bibliotecas de universidades.

Por tanto Solicitamos:

Que la obra quede depositada en las condiciones establecidas anteriormente, en el Catálogo de la Web de Biblioteca y Repositorios pertinentes, y en consecuencia aceptamos se publique bajo la licencia antes expuesta y con una vigencia igual a la de los derechos de autor.

The image shows three handwritten signatures in black ink on a white background. The signatures are written over horizontal lines. The first signature on the left is large and stylized. The second signature in the middle is smaller and more compact. The third signature on the right is also smaller and appears to be a name followed by a surname.

San Salvador 24 de Noviembre de 2020

Agradecimientos

En mención especial se agradece a Dios todopoderoso por habernos guiado colmándonos de abundantes bendiciones a lo largo de la formación académica, a los padres y demás familiares por ser los pilares fundamentales apoyando sueños, metas e inspiraciones.

A la universidad Evangélica de El Salvador, especialmente a la facultad de medicina por proporcionar docentes capacitados quienes gracias a su empeño y dedicación día a día transmiten vastos conocimientos a través de las diferentes clases, talleres y demás actividades impartidas con la mejor actitud y disposición, inculcando valores morales y cristianos. De igual forma por abrir puertas en los diferentes hospitales que fueron escuela y parte crucial a lo largo de la formación profesional, al Hospital Nacional General “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil, al Hospital Nacional Psiquiátrico “Dr. José Molina Martínez” y al Hospital Nacional San Juan de Dios, Santa Ana, a los médicos residentes de las diferentes especialidades, médicos Staff, docentes tutores, personal de enfermería y resto de equipo multidisciplinario de las diferentes instituciones previamente mencionadas se agradece profundamente, por todo el apoyo, tiempo dedicado al aprendizaje, paciencia, entrega y por haber puesto su fe en los estudiantes como futuros profesionales de la salud.

Se hace especial agradecimiento al asesor de seminario investigativo Dr. José Eduardo Oliva Marín infectólogo pediatra, por haber brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad, tiempo y amplio conocimiento científico en la rama de la medicina e investigación, por haber guiado con paciencia y sabiduría en el transcurso del desarrollo de esta actividad, ya que de otra forma sin su ayuda invaluable y enseñanza especializada el presente trabajo investigativo no hubiese sido posible. Finalmente, a todos los compañeros se les ya que de igual forma han sido parte fundamental en el crecimiento personal y profesional.

Resumen

La enfermedad Covid-19 produce una amplia gama de manifestaciones incluyendo respiratorias, gastrointestinales como neurológicas, siendo estas últimas en las que se basa esta investigación bibliográfica, teniendo como objetivo general describir los hallazgos y complicaciones neurológicas en pacientes diagnosticados con COVID-19. Enfermedad que se notificó por primera vez en Wuhan ciudad de china el 31 de diciembre de 2019, con una etiología hasta la fecha incierta, creando un brote epidémico local y posteriormente alcanzando otros continentes y creando una pandemia. Esta revisión ha sido realizada a partir de artículos de estudio de casos de tipo descriptivos publicados en motores de búsqueda Pubmed y Google académico, utilizando palabras clave como SARS-CoV-2, Covid-19, sintomatología y complicaciones. Concluyendo así que estas manifestaciones cobran gran importancia al considerarse que la presencia de estas son indicativos de gravedad en el desarrollo de la patología en los pacientes.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Covid-19, encefalopatías, encefalitis, Guillain-Barre.

Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), es causada por un virus altamente patógeno (SARS COV-2), que produce síndrome respiratorio agudo severo, se detectó en diciembre de 2019 e inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en la ciudad china de Wuhan asociado a un nuevo coronavirus, que se llamó virus de Wuhan o nuevo coronavirus 2019 (1). Lo que inicialmente fue un brote epidémico local, se ha transformado en una pandemia global de inciertas y trágicas consecuencias. La OMS declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y, posteriormente, como pandemia global. A mediados de junio 2020, infecto a más de 9 millones de personas. El COVID-19 varía desde una infección asintomática, hasta una insuficiencia respiratoria grave, datos sugieren que niños y adultos jóvenes tienen menos probabilidades de desarrollar formas severas de la enfermedad en comparación con adultos mayores. Independientemente cada vez hay más informes de niños que han desarrollado una respuesta inflamatoria sistémica, que requieren cuidados intensivos (2).

Bajo el microscopio electrónico, el virus parece una corona debido a los pequeños peplómeros del pico (S) viral bulbar en la envoltura de la superficie. Se ha demostrado que el SARS-COV tiene un origen zoonótico y los murciélagos son el reservorio principal adaptado por los humanos. Se ha demostrado que se propaga a través de gotitas respiratorias, fómites y contacto de persona a persona (3).

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante pequeñas gotitas que se dispersan uno o dos metros al hablar o toser. En hospitales y recintos cerrados pueden formarse aerosoles, de mayor tamaño, con una capacidad de contagio mayor, en los que el virus perdura varias horas, permanece viable en superficies lisas durante un período indeterminado persistiendo 24 horas en cartones, 72 horas en superficies de acero inoxidable y plástico. El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina de personas infectadas (4).

En cuanto al covid-19 varios estudios han descrito manifestaciones clínicas típicas, que incluyen fiebre, tos, diarrea, fatiga, también tiene hallazgos de laboratorio

característicos y puede presentar anomalías en una tomografía de pulmón, sin embargo, no hay información sobre el desarrollo de manifestaciones neurológicas debido al virus propiamente a pesar de estudios en pacientes hospitalizados (5). Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves (6).

Algunos síntomas, como la cefalea, son manifestaciones inespecíficas de la infección viral por SARS-CoV-2, pero en algunos casos podrían orientar a ciertas patologías más graves, como meningitis o encefalitis. El grado real de neurotropismo del SARS-CoV-2 todavía debe elucidarse; por lo que se separan las manifestaciones en leves, moderadas y compleciones severas, así también debe demostrarse la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padezcan COVID-19 y encefalitis, y realizar análisis y secuenciación del virus en muestras de tejido cerebral en necropsias (7).

Como enunciado del problema se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los hallazgos y complicaciones neurológicas en pacientes diagnosticados con COVID-19?, ya que a través de esta investigación se hará una revisión de múltiples investigaciones sobre la sintomatología de pacientes diagnosticados con COVID-19 y las repercusiones neurológicas, siendo el Objetivo General de esta investigación describir los hallazgos y complicaciones neurológicas en pacientes diagnosticados con COVID-19.

Como primer objetivo específico se pretende Identificar los mecanismos patogénicos mediante los cuales el coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) afecta el sistema nervioso en los pacientes diagnosticados con COVID-19. De igual forma describir los principales hallazgos neurológicos encontrados en los pacientes diagnosticados con COVID-19 y por último describir las principales complicaciones neurológicas que presentan los pacientes diagnosticados con COVID-19.

Métodos

Esta revisión bibliográfica ha sido realizada a partir de información encontrada en diferentes artículos publicados sobre COVID 19 desde sus inicios en el continente asiático hasta su expansión a nivel mundial, a fin de describir los mecanismos patogénicos del virus, principal sintomatología clínica y de esta forma lograr extraer un compendio de las complicaciones a nivel neurológico producida en pacientes diagnosticados con COVID-19. Las revisiones narrativas o bibliográficas tienen una redacción descriptiva, y se realiza una presentación y discusión comprensiva de temas de interés científico en el campo de la salud pública.

Dichos artículos fueron encontrados en diferentes motores de búsqueda de las ciencias de la salud tales como Pubmedic, google académico, Intramed, diversas revistas médicas como The New England Journal of Medicine (NEJM), The American Journal of Medicine (AJM), Journal of the American Medical Association (JAMA), Journal of Infection, Journal of Pathology, Springer Journal of Neurology. Se utilizaron palabras de búsqueda como virus SARS-CoV-2, Complications of COVID-19, Neurological Manifestations of COVID-19 y chemosensory dysfunctions in COVID-19, se encontraron alrededor de 30 de los cuales se tomaron en cuenta 28 artículos, dando un total de 9 ensayos clínicos y 19 estudios descriptivos. Se excluyeron documentos que son de más de 5 años, documentos que no incluyeran manifestaciones neurológicas relacionadas con enfermedad por COVID-19, se incluyeron pacientes con prueba positiva, que manifestaran alteraciones neurológicas, sean estas leves, moderadas o complicaciones graves, sin importar sexo o edad, en el periodo 2019-2020, en distintos lugares como Wuhan, México, India, Corea, New York, Inglaterra, Italia, entre otros, fueron estudios en pacientes hospitalizados y pacientes con manejos ambulatorios.

Resultados

Generalidades sobre el SARS-CoV-2.

Origen.

Existen dos escenarios que pueden explicar el origen del SARS-CoV-2, la selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica y la selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica (8). Muchos casos tempranos de COVID-19 fueron vinculados al Mercado de Wuhan, donde posiblemente una fuente animal estuviera presente en esta ubicación. Encontrado en la especie de murciélagos *Rhinolophus affinis* involucrada (7).

Características virales.

Los coronavirus son miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae tanto los alphacoronavirus como los betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos (1).

Estructura molecular.

La estructura los define como virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario (ssRNA). Codifica 4 proteínas estructurales: proteína S (spike protein), proteína E (envelope), proteína M (membrane) y proteína N (nucleocapsid) está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. (9) La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus, contiene el dominio de unión al receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus (1).

Mecanismo de acción vírico.

Para producir infección deben unirse a un receptor expresado por las células del hospedero. El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se considera la principal vía de entrada (10). Al penetrar a la membrana celular el virus se fusiona con el lisosoma. Esto provoca la decapsidación donde el material genético queda libre en el citoplasma para crear poliproteínas (pp) 1a y 1ab a través

de diferentes enzimas que degradan las proteínas víricas para así originar la síntesis y replicación en el citoplasma creando las nuevas cadenas de ARN, las que se ensamblan entre si dejando en su interior una copia del ARN viral para luego poder liberarse a través de mecanismos de exocitosis e infectar células vecinas en un ciclo repetitivo que culmina con la infección del paciente (11).

Patogénesis.

El virus accede al tracto respiratorio a través de membranas mucosas, especialmente nasal, orofaríngea y laríngea y luego ingresar a los pulmones por continuidad logrando desde la sangre periférica acceso a los pulmones (12) (13).

Es capaz de infectar todos los sistemas de tengan el receptor ECA2, tal como cerebro, corazón, arterias, endotelio respiratorio, pulmones específicamente en sus células alveolares tipo II, causando respuesta inflamatoria sistémica al liberar grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas causando daño alveolar difuso e insuficiencia orgánica múltiple (12) (14).

Fisiopatología.

La destrucción directa de los linfocitos por el virus contribuye a la linfopenia observada en pacientes. Los linfocitos T CD4 + y T CD8 + en particular, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar el combate contra los patógenos por lo que el descenso de las mismas induce lesiones inmunológicas graves (15).

Los blancos principales de la infección por SARS-CoV-2 son las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias. Se caracteriza por edema e infiltración celular; exfoliación severa de células epiteliales alveolares, ensanchamiento septal alveolar, infiltración e hiperplasia, daño a las paredes arteriolas intersticiales pulmonares, daño a tabiques alveolares e infiltración organizada del espacio alveolar, formación de membrana hialina y finalmente necrosis. Lo que limita el intercambio gaseoso en el pulmón, causando disnea e hipoxia.

Afectación neurológica.

Los coronavirus son capaces de infectar a los macrófagos, astrogliía y microgliía; las células gliales son capaces de secretar factores proinflamatorios, IL-6, IL-12, IL-15 y TNF alfa. Las manifestaciones clínicas relacionadas con el sistema nervioso, desde cefalea, síncope, crisis anóxicas, hasta ictus, pueden explicarse debido a la hipoxia, así como la formación de edema celular e intersticial, isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral (16) (17).

Las rutas de propagación al sistema nervioso central pueden ser hematógena, linfática, y por diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas. Esta última en la lámina cribiforme del etmoides y pulmón. El SARS-CoV2, en busca de su receptor ACE2, puede llegar a las células endoteliales e interactuar con el endotelio capilar y replicarse en su interior y propagarse a las neuronas (15).

Vías de transmisión entre personas.

Según las pruebas existentes, el COVID-19 se transmite por contacto directo, indirecto o cercano con personas infectadas por medio de las secreciones bucales y nasales cuando una persona infectada tose, estornuda o habla (18).

Cuadro 1: Hallazgos neurológicos más frecuentes en COVID-19.	
Leves	Moderados
Fiebre	Deterioro en el nivel de conciencia
fatiga	encefalopatía tóxico-metabólica
Disfagia	Convulsiones tónico-clónicas
Mialgia	Debilidad muscular generalizada
Tos seca	
Disnea leve	
Anosmia	
Ageusia	
Mareo	

Fuente: Guan WJ. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2002032?articleTools=true>

Complicaciones de Covid-19:

El potencial neuro invasivo del SARS-CoV-2 ha sido previamente postulado, pero no demostrado (19) (20).

Encefalopatía

El riesgo asociado a COVID-19 es mayor en personas de edad avanzadas o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular o comorbilidades previas. Los pacientes sufren hipoxia grave. La encefalopatía asociada a COVID-19 puede deberse a causas tóxicas, metabólicas, hipoxia o los fármacos. Los hallazgos patológicos detectados en necropsias de pacientes

fallecidos por COVID-19 son edema cerebral en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. (21) (22).

Encefalitis

Se exponen 2 casos de COVID-19, con cuadro clínico biológico de encefalitis aguda. En ninguno de los 2 casos se logra demostrar la presencia del virus en LCR. El primer caso sigue una secuencia temporal definida con inicio de síntomas respiratorios patentes, de instauración rápida, con rigidez de nuca evidente. En LCR presentó hiperproteínorraquia, evidenciada en cuadros neurológicos inflamatorios y degenerativos (21) (23).

Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica

Se presenta un caso de encefalopatía necrosante en el que se encontró ARN del SARS-CoV-2 en el LCR 19 días después de la aparición de los síntomas después de dar negativo dos veces, la paciente no experimentó estado hiperinflamatorio, pero su función neurológica se deterioró hasta el coma. La RM cerebral mostró señal patológica simétrica en el tálamo central, regiones subinsulares, lóbulos temporales mediales y tronco encefálico. En LCR se midieron concentraciones extremadamente altas de marcadores de lesión neuronal además los niveles de monocitos y proteínas en LCR aumentaron marginalmente. El paciente recibió inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. Su estado neurológico mejoró y fue extubada 4 semanas después del inicio de los síntomas (21).

Síndrome de Guillain-Barre

SGB ocurre cuando el sistema inmune del afectado ataca al propio cuerpo, específicamente células del sistema nervioso periférico. La causa no está clara, pero se ha visto que este trastorno inmunitario muchas veces se asocia a otras patologías ya sean virales o bacterianas, ahora se busca asociación con COVID-19 (24). Información que fue confirmada por otros estudios durante los primeros meses del 2020 (25).

Se presenta a cualquier edad, tiene mayor incidencia entre los 30-50 años. El daño principal se ve en la mielina de los nervios periféricos, generando paresia, debilidad

muscular, hasta parálisis ascendente de presentación bilateral. Si los daños neurales alcanzan a los nervios diafragmáticos, el paciente presenta desde dificultad respiratoria leve hasta necesidad de asistencia ventilatoria invasiva (26).

Complicaciones cerebro vasculares

Los pacientes ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades. En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, 11 (5%) presentaron ictus isquémico; uno (0,5%), trombosis cerebral de los senos venosos; y uno (0,5%), una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada (edad media: 71,6 años), historia previa de patologías crónicas, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (27). 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 (21) (28).

Conclusión

Se identifica como mecanismo patogénico principal del SARS-CoV-2 a su glicoproteína de Espiga y a su capacidad de unión con el receptor de la ECA 2 el cual se encuentra distribuido en múltiples tejidos del ser humano permitiendo así replicación y diseminación tanto hematológica como linfática.

Los síntomas neurológicos desde el enfoque fisiopatológico aún están en investigación, sin embargo, se resalta la importancia de tomar en cuenta edad, sexo y enfermedades crónicas como factores de riesgo para gravedad.

En cuanto a que la afección encefálica sea consecuencia directa de una neuro invasión por SARS-CoV-2 en el encéfalo aún no se cuenta con estudios concluyentes sin embargo se puede concluir que bajo evidencias por estudios las alteraciones neurológicas en su mayoría son consecuencia de mecanismos indirectos, producto de la respuesta inflamatoria e inmune sistémica.

Recomendaciones

Identificar oportunamente los síntomas neurológicos leves, manteniendo el monitoreo constante de pacientes sintomáticos, permitiendo realizar intervenciones adecuadas, y brindar atención eficaz, que permitan disminuir los efectos a largo plazo y cualquier discapacidad.

Hacer énfasis sobre las características clínicas neurológicas, el análisis del líquido cefalorraquídeo, el uso de neuro-imágenes y de estudios anátomo-patológicos para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos, de esa forma poder realizar adecuado y oportuno diagnóstico además de establecer el pronóstico neurológico de los pacientes diagnosticados de COVID-19.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 382(8): p. 727-733. Disponible en: [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>].
2. Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A. Neurologic and Radiographic Findings Associated With COVID-19 Infection in Children. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [Consultado 29 Sep 2020]; 2020: p. 2687. Disponible en: [<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2767979>].
3. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 [Consultado 01 Oct 2020]; 92. Disponible en: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243607/>](7).
4. Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 [Consultado 28 Sep 2020]; 382: p. 1564-1567. Disponible en [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973>].
5. Zubair A, Lindsay S, Gardin T. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 77(8): p. 1018–1027 Disponible en: [<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2766766>].
6. Xu Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [Consultado 20 Sep 2020]; 8(4): p. 420-422 Disponible en: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846/>].
7. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *REV NEUROL* [Internet]. 2020 [Consultado 01 Oct 2020]; 70: p. 311-322 Disponible en: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32329044/>].
8. Kristian G, Rambaut W, Lipkin I, Holmes C, Garry F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* [Internet]. 2020 [Consultado 02 Oct 2020]; 26: p. 450 - 452 Disponible en: [<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>].
9. Leng L, Ruiyuan C, Jie M, Mou D, Zhu Y, Wei L, Luye L, Dunqin G. Pathological features of COVID-19-associated lung injury: a preliminary proteomics report based on clinical samples. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 [Consultado 26 Sep 2020]; 5(1): p. 240 Disponible en: [<https://www.nature.com/articles/s41392-020-00355-9>].
10. Jin X, Lian JS, Hu JH. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* [Internet]. 2020 [Consultado 04 Oct 2020]; 69(6): p. 1002-1009 Disponible en: [<https://gut.bmj.com/content/69/6/1002>].

11. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He JX. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Consultado 20 Sep 2020]; 382: p. 1708-1720 Disponible en: [<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>].
12. Xiaowei L, Manman G, Yizhao P, Liesu M. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *The Journal of Pharmaceutical Analysis* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 10(2): p. 102-108 Disponible en: [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>].
13. Spinato G, Fabbris C, Polesel J. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic. *JAMA* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 323(20): p. 2089-2090 Disponible en: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177631/>].
14. 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]. 2020 [Consultado 20 Sep 2020]; 35(18): p. e174 Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/341211427_Prevalence_and_Duration_of_Acute_Loss_of_Smell_or_Taste_in_COVID-19_Patients].
15. Perez G, Lourdes M, Sandoval P, Altamirano S. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección SARS-COV-2. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2020 [Consultado 19 Sep 2020]; 41(Supl 1): p. S27-S41 Disponible en: [<https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2042>].
16. Qing Y, Bili W, Jianhua M. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 80(6): p. 607-613 Disponible en: [<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445320301651>].
17. Mehta P, McAuley D, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 395(10229): p. 1033-1034 Disponible en: [[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)].
18. World Health Organization. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): ¿cómo se transmite? World Health Organization. [Online].; 2020 [cited 2020 Oct 09]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted>.
19. Tahvildari A, Arbabi M, Misardei M, Amshidi P. Clinical Features, Diagnosis, and Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Front Med* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 7: p. 231 Disponible en: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242615/>].

20. Ling L, Lianfeng L, Wei C, Taisheng L. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 9(1): p. 727-732 Disponible en: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170333/>].
21. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 77(6): p. 683-690 Disponible en: [<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>].
22. William C, Howard A, Hsu P. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *The Pathology Journal*. 2020; 10: p. 1-8 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031302520308849>].
23. Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2020 [Consultado 05 Oct 2020]; 22(3): p. e102828 Disponible en: [<https://sites.kowsarpub.com/ircmj/articles/102828.html>].
24. Rodríguez Y, Rojas M, Pacheco Y. Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases. *Cellular and Molecular Immunology* [Internet]. 2018 [Consultado 03 Oct 2020]; 15: p. 547-562 Disponible en: [<https://www.nature.com/articles/cmi2017142>].
25. Koralnik I, Tyler K. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Annals of Neurology* [Internet]. 2020 [Consultado 04 Oct 2020]; 88(1): p. 1-11 Disponible en: [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506549/>].
26. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2020 [Consultado 21 Sep 2020]; 38(7): p. 1549.E3-1549 Disponible en: [[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30287-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30287-X/fulltext)].
27. Hamming I, Timens W, Bulthuis M. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology* [Internet]. 2004 [Consultado 13 Sep 2020]; 203(2): p. 631-637 Disponible en: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167720/>].
28. Zachariah P, Johnson C. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2020 [Consultado 04 Oct 2020]; 174(10): p. e202430 Disponible en: [<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766920>].