

## CARTA AL DIRECTOR

### Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2



### Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection

Sr. Director:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, está ocasionando enormes problemas de salud pública mundial debido a su vertiginosa expansión, por lo cual fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública de importancia global y catalogada como pandemia el 30 de enero y 11 de marzo de 2020, respectivamente. Al inicio, los principales síntomas asociados fueron fiebre, tos, disnea y dificultad respiratoria, pero como suele pasar con brotes virales emergentes, aún existen numerosos interrogantes sobre su curso clínico a mediano y largo plazo; por ello nos gustaría realizar algunos comentarios con el fin de promover el debate sobre la necesidad de conocer las manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19<sup>1-3</sup>.

En el pasado, otros miembros de la familia *Coronaviridae*, especialmente del género Beta ( $\beta$ ) como el caso de los virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1)<sup>2</sup> y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)<sup>3</sup>, han reportado compromiso a nivel del sistema nervioso central (SNC)<sup>1</sup>.

Durante el 2002-2003, se describieron casos de pacientes con polineuropatía, enfermedad cerebrovascular isquémica y encefalitis asociada al virus SARS-CoV-1<sup>2</sup>, idea apoyada por la evidencia de edema cerebral y vasodilatación meníngea en autopsias de pacientes fallecidos por la infección<sup>1</sup>. Estudios en modelos murinos también evidenciaron partículas virales y secuencias genómicas del SARS-CoV-1 en neuronas cerebrales, para lo cual se planteó una vía de infección a través del epitelio olfatorio y el bulbo olfatorio hacia el cerebro<sup>1</sup>, hipótesis que también ha sido planteada para explicar el compromiso neurológico del SARS-CoV-2, puesto que en neuronas y células gliales hay una alta expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)<sup>4</sup>.

Durante el 2009 se describieron casos de pacientes con polineuropatía, parálisis, convulsiones, alteraciones de la conciencia o delirium, los cuales estaban presentes en el 20-25% de los pacientes con MERS-CoV<sup>1,3</sup>.

El primer reporte de caso de una meningoencefalitis por SARS-CoV-2 fue publicado por Moriguchi et al., quienes describieron a un joven de 24 años que presentó alteración de la conciencia, emesis, fiebre y convulsiones generalizadas, en quien se logró demostrar el virus en líquido cefalorraquídeo (LCR) y compromiso del lóbulo temporal mesial, hipocampo y ventrículo lateral<sup>5</sup>.

Posteriormente, Mao et al. en Wuhan describieron un grupo de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2; el 36,4% presentó alguna manifestación neurológica clasificada como afectación central (24,8%), periférica (10,7%) y musculoesquelética (10,7%). Los principales síntomas reportados fueron mareos (16,8%), cefalea (13,1%), hipogeusia (5,6%) e hiposmia (5,1%)<sup>6</sup>.

Helms et al. reportaron compromiso neurológico en el 84% de los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos; las principales manifestaciones fueron encefalopatía, agitación, confusión y presencia de signos del tracto corticoespinal<sup>7</sup>. Adicionalmente, Toscano et al. describieron la presencia de síndrome de Guillain-Barré como complicación neurológica en 5 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Italia<sup>8</sup>, con un intervalo desde los síntomas respiratorios hasta los síntomas del síndrome de 5-10 días. Asimismo, se ha evidenciado que las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con COVID-19 de mayor severidad y riesgo cardiovascular<sup>6,9</sup>.

Se ha observado que las infecciones pulmonares por los diferentes coronavirus humanos causan un aumento del exudado inflamatorio alveolar e intersticial, el cual genera un estado de hipoxia que induce el metabolismo anaerobio. Asimismo, ocurre una reacción sistémica hiperinflamatoria grave caracterizada por una liberación excesiva de factores proinflamatorios tales como interleucina (IL) 6, IL 12, IL 15 y factor de necrosis tumoral alfa, la cual recibe el nombre de tormenta de citoquinas que parece ser común a varios de los coronavirus, especialmente al SARS-CoV-2<sup>1,4,10</sup>. Además, estudios en cultivos celulares *in vitro* identificaron que las células gliales, luego de ser infectadas por distintos coronavirus, expresan un incremento en la secreción de estas sustancias proinflamatorias<sup>1,10</sup>. Este síndrome hiperinflamatorio a nivel del SNC podría causar inflamación crónica y daño cerebral.

Dado que el SNC no se encuentra exento del compromiso de COVID-19, todo el personal de salud, especialmente de atención primaria, debe conocer los principales signos, síntomas y complicaciones neurológicas reportadas en

**Tabla 1** Signos, síntomas y complicaciones neurológicas reportadas en pacientes con infección por SARS-CoV-2

	Mao et al. <sup>6</sup> (n = 214)	Helms et al. <sup>7</sup> (n = 58)	Toscano et al. <sup>8</sup> (n = 5)	Li et al. <sup>9</sup> (n = 221)	Moriguchi et al. <sup>5</sup> (n = 1)
<i>Manifestaciones neurológicas, n (%)</i>	78 (36,4)	49 (84)	5 (100)	13 (5,8)	1 (100)
<i>Síntomas y signos, n (%)</i>					
Cefalea	28 (13,1)	-	-	-	1 (100)
Mareo	36 (16,8)	-	-	-	-
Anosmia/hiposmia	11 (5,1)	-	2 (40)	-	-
Ageusia, hipogeusia	12 (5,6)	-	2 (40)	-	-
Parálisis/paresia	-	-	5 (100)	-	-
Parestesias	-	-	4 (80)	-	-
Ataxia	1 (0,5)	-	2 (40)	-	-
Neuralgia	5 (2,3)	-	-	-	-
Alteración de conciencia	16 (7,5)	-	-	-	1 (100)
Convulsiones	1 (0,5)	-	-	-	1 (100)
Agitación	-	40 (69)	-	-	-
Confusión	-	26/40 (65)	-	-	-
Arreflexia	-	-	4 (80)	-	-
Signos meníngeos	-	-	-	-	1 (100)
Síndrome disejecutivo	-	15/45 (33)	-	-	1 (100)
Signos del tracto corticoespinal	-	39 (67)	-	-	-
<i>Complicaciones neurológicas, n (%)</i>					
Encefalitis/meningitis	-	-	-	-	1 (100)
Síndrome de Guillain-Barré	-	-	5 (100)	-	-
Delirium	-	-	-	-	-
Miopatía	23 (10,7)	-	-	-	-
Enfermedad cerebrovascular isquémica/hemorrágica	6 (2,8)	3/13 (23)	-	12 (5,5)	-
Epilepsia	1 (0,5)	-	-	-	-
Trombosis venosa cerebral	-	-	-	1 (0,5)	-

pacientes con infección por SARS-CoV-2. En la [tabla 1](#) se encuentran descritos los principales reportes de manifestaciones neurológicas para considerar dentro de su diagnóstico diferencial.

## Bibliografía

- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous System Involvement After Infection With COVID-19 and Other Coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;S0889-1591(20)30357-3, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031> [En prensa].
- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14:113-9.
- Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13:227-33, <http://dx.doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>.
- 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*. 2020;11:995-8, <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
- 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*. 2020;94:55-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
- Mao L, Wang MD, Chen SH, He QW, Chang J, Hong CD, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500> [En prensa].
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008597> [En prensa].
- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009191> [En prensa].
- Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Lancet*. 2020, <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>. Preprint.
- Carod-Artal J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70:311-22, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>.

J.P. Orozco-Hernández<sup>a,b,\*</sup>, D.S. Marin-Medina<sup>a,b,c</sup>  
y J.A. Sánchez-Duque<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación Epidemiología, Salud y Violencia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Applied Neuroscience, Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero-Neurocentro S.A., Pereira, Risaralda, Colombia

<sup>c</sup> Grupo de Investigación NeuroUnal, Departamento de Neurología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia

<sup>d</sup> Grupo de Investigación Salud, Familia y Sociedad, Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Cauca, Colombia

<sup>e</sup> Grupo de Investigación Salud Pública e Infección, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jporozco1994@hotmail.com](mailto:jporozco1994@hotmail.com)

(J.P. Orozco-Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.004>

1138-3593/ © 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Estimando el número de casos de COVID-19 a tiempo real utilizando un formulario web a través de las redes sociales: Proyecto COVID-19-TRENDS



### Estimation of the number of cases of COVID-19 in real time using a web form through social networks: Project COVID-19-TRENDS

Sr. Director:

A 14 de marzo de 2020, se habían notificado en España una muerte y 4.209 casos de COVID-19. Ese mismo día, un Real Decreto (463/2020) declaraba el estado de alarma y establecía restricciones de movimiento y confinamiento para facilitar la gestión de la situación de crisis de salud causada por el SARS-CoV-2<sup>1</sup>. Sin embargo, los datos de los casos extrahospitalarios de personas que experimentaban síntomas leves, eran limitados o nulos, no quedando registrados. Disponer de ese dato es crítico para comprender la prevalencia general y el potencial pandémico de esta enfermedad dado que son estas personas las que pueden exponer a una porción mucho mayor de la población al virus<sup>2</sup>.

Para estimar rápidamente el número de casos durante la pandemia, el 19 de marzo de 2020 lanzamos una herramienta basada en un formulario web anónimo a nivel nacional a través de las redes sociales Facebook, Twitter, Instagram, WhatsApp, LinkedIn y de entrevistas en radio y televisión. El cuestionario respetaba los principios éticos de la declaración de Helsinki y no recogía datos personales que permitiesen identificar a las personas que los respondiese<sup>3-5</sup>.

Empleamos la definición de caso clínico utilizada en ese momento por el Ministerio de Salud español (inicio súbito de tos, fiebre o disnea), dejando de lado el vínculo con China o Italia porque la transmisión comunitaria ya estaba en curso<sup>6</sup>, y un modelo prospectivo de permutación espacio-tiempo que usa solo casos de síntomas y no

requiere un denominador, ni la encuesta, ni la población<sup>7</sup>. Para la detección de cambios en tendencias temporales, empleamos un modelo de variación espacial basado en las poblaciones asociadas con los códigos postales de los participantes<sup>8,9</sup>.

La herramienta que es gratuita, se encuentra accesible en varios idiomas y ha sido adaptada para ser utilizada en cualquier lugar del planeta. Fue implementada por un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios y expertos en tecnologías de la información y la comunicación que trabajan de forma gratuita, desde diferentes lugares, bajo estado de alarma y confinamiento. Asimismo, presenta un Web-Service que permite compartir los datos de cualquier territorio para ser analizados a tiempo real.

Los resultados obtenidos hasta el momento (10 de abril de 2020) con 332.632 respuestas válidas (lo que representa un 0,7% de la población española) han revelado los casos estimados en partes del territorio español donde la tasa de respuesta ha sido mayor. Por ejemplo en Euskadi, donde han contestado 128.182 personas, la incidencia sería seis veces superior a los detectados de forma oficial. La [figura 1](#) muestra la tasa de respuesta y la proporción de casos estimados de infección en el territorio español.

Esta carta muestra la viabilidad de construir una herramienta basada en el deber colaborativo desde cero utilizando las redes sociales (concepto: movimiento «ciencia ciudadana»). Desgraciadamente no detectaría los portadores asintomáticos. Sin embargo, creemos que nuestro enfoque es nuevo, con bajo coste y rápidamente aplicable para detectar el porcentaje de población afectada cuando un brote de un agente infeccioso desborda los sistemas existentes o no se detecta mediante los sistemas convencionales de alerta temprana como sucedió con la COVID-19<sup>10</sup>.

Esta estrategia podría utilizarse en países de ingresos medios o bajos como sistema de vigilancia de la enfermedad. Animamos a las autoridades de salud de cualquier territorio a utilizar lo que a nuestro entender puede constituir la primera herramienta colaborativa y gratuita de vigilancia epidemiológica en red.