

Daniel Arturo Martínez-Piña^{1a}, Daniel San Juan-Orta^{2b}, Edith González-Guevara^{3c}, Clara Elena Vázquez-Díaz^{4d}, Martha Alicia Hernández-González^{5e}, José Octavio Sosa-Ramos^{6f}

Resumen

Introducción: existen condiciones neurológicas severas en pacientes con COVID-19, como: enfermedad cerebrovascular, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda y mielitis.

Objetivo: describimos que el paciente con SARS-CoV-2 con síntomas respiratorios tiene manifestaciones neurológicas sutiles o subclínicas.

Material y métodos: estudio observacional, transversal, analítico, que incluyó pacientes de 18-65 años con síntomas respiratorios y diagnóstico de COVID-19 confirmado. Se excluyeron pacientes intubados, con enfermedades neurodegenerativas crónicas o compromiso neurológico preexistente. Se realizó semiología de la cefalea y exploración neurológica; Se midieron los niveles séricos de glucosa, proteínas, electrolitos, lactato, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y dímero D. También se realizaron análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y un electroencefalograma (EEG) en los pacientes que aceptaron los riesgos.

Resultados: se encontró alta prevalencia de manifestaciones neurológicas sutiles en pacientes con COVID-19 con solo cuadro clínico respiratorio. Cefalea, anosmia, disgeusia e hipopalestesia predominaron en las primeras etapas, con hallazgos anormales frecuentes en el LCR (> 70%) y con menos frecuencia en el EEG (< 20%).

Conclusiones: la cefalea, anosmia, disgeusia e hipoestesia fueron frecuentes al inicio de la infección, junto con hallazgos anormales en LCR y EEG, sin otros síntomas neurológicos ni enfermedad neurológica.

Abstract

Background: There are severe neurological conditions in patients with COVID-19, such as: cerebrovascular disease, Guillain-Barré syndrome, encephalitis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy and myelitis.

Objective: We describe that the patient with SARS-CoV 2 with respiratory symptoms has subtle or subclinical neurological manifestations.

Material and methods: Observational, cross-sectional, analytical study, which included patients aged 18-65 years with respiratory symptoms and a confirmed diagnosis of COVID-19. Intubated patients with chronic neurodegenerative diseases or pre-existing neurological compromise were excluded. Semiology of the headache and neurological examination were performed; Serum levels of glucose, protein, electrolytes, lactate, C-reactive protein, lactic dehydrogenase, and D-dimer were measured. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis and electroencephalogram (EEG) were also performed in patients who accepted the risks.

Results: A high prevalence of subtle neurological manifestations was found in patients with COVID-19 with only a respiratory clinical picture. Headache, anosmia, dysgeusia, and hypopalesthesia predominated in the early stages, with frequent abnormal findings in the CSF (> 70%) and less frequently in the EEG (< 20%).

Conclusions: Headache, anosmia, dysgeusia and hypopalesthesia were frequent at the beginning of the infection, together with abnormal findings in CSF and EEG, without other neurological symptoms or neurological disease.

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Servicio de Epilepsia. Ciudad de México, México

³Secretaría de Salud, Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Laboratorio de Neurofarmacología Molecular y Nanotecnología. Ciudad de México, México

De la adscripción 4 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0003-0271-9150^a, 0000-0001-6685-5851^b, 0000-0002-8682-6895^c, 0000-0001-5471-9393^d, 0000-0002-6903-2233^e, 0000-0002-2555-6684^f

Palabras clave
SARS-CoV-2
Líquido Cefalorraquídeo
Cefalea
Electroencefalograma
Síntomas Neurológicos

Keywords
SARS-CoV-2
Cerebrospinal Fluid
Headache
Electroencephalogram
Neurological Symptoms

Fecha de recibido: 25/03/2023

Fecha de aceptado: 04/07/2023

Comunicación con:

Daniel Arturo Martínez Piña
✉ daniel_264mx@hotmail.com
☎ (833) 171 64 51

Cómo citar este artículo: Martínez-Piña DA, San Juan-Orta D, González-Guevara E *et al.* Hallazgos sutiles y subclínicos neurológicos en pacientes con SARS-CoV-2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(6):767-75. doi: 10.5281/zenodo.10064309

Introducción

En diciembre de 2019, se describió un nuevo coronavirus, causante de un síndrome respiratorio agudo severo (SARS) identificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19, y el virus causante como SARS-CoV-2.¹ Este virus presenta una infectividad de 2.2, y un período de latencia de 3-14 días antes de que aparezcan los síntomas, aunque es transmisible durante todo este tiempo. Se transmite a través de gotitas aerotransportadas.² Los signos pulmonares son las manifestaciones clínicas más frecuentes de la COVID-19. Los primeros relatos describieron como principales síntomas: fiebre (98.6%), astenia (69.6%), tos seca (81.1%) y disnea (39.8%).³

El COVID-19 se clasificó por gravedad como: *leve* (síntomas generales menores), *moderado* (síntomas generales más disnea y taquipnea), *grave* (SARS, sepsis y choque séptico, taquipnea \geq 30 respiraciones por minuto, fiebre ausente o moderada), o *crítica* (disfunción multiorgánica).⁴

El SARS-CoV-2 afecta varias estructuras anatómicas, incluida la mucosa oral, pulmones, tracto digestivo, hígado, riñones, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso (SN). Los síntomas neurológicos suelen ser inespecíficos e incluyen confusión, cefalea, anosmia, hiposmia, ageusia y disgeusia; los últimos cuatro signos se agregaron al tamizaje clínico de COVID-19.⁵

Según los informes iniciales, de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 en Wuhan (China), más de un tercio (36.4%) de los pacientes mostró algún grado de afectación neurológica: 24.8 % en el sistema nervioso central (SNC), 8.9 % en el sistema nervioso periférico (SNP) y el 10.7% presentó lesión musculoesquelética.⁶ En un estudio sobre 221 pacientes, Li *et al.* informaron que el 6% de los sujetos desarrolló una enfermedad neurológica grave: enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, hemorragia o trombosis venosa cerebral.⁷ En una revisión sistemática, la incidencia de ictus fue del 1.6% al 2.5% y solo se informaron 10 casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB).

En un estudio de cohorte que incluyó a 3744 pacientes, se encontraron manifestaciones neurológicas en aproximadamente el 80% de las personas hospitalizadas con COVID-19; los signos informados más comunes incluyeron cefalea (37%) y anosmia o ageusia (26%), encefalopatía aguda (49%), estado de coma (17%) y EVC (6%); estas condiciones se asociaron a un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria.⁸

La fisiopatología de las manifestaciones neurológicas, ahora parcialmente comprendida, implica la diseminación viral hematogena, la degeneración transináptica retrógrada, la unión con los receptores de la enzima convertidora de

angiotensina 2 cerebral (ACE2r) a través de la dipeptidil peptidasa 4, un efecto inmunomediado hiperinflamatorio sistémico, y/ o una afectación directa del virus al SN.⁹ Se han publicado varias series de casos descriptivos o informes de casos de pacientes con condiciones neurológicas bien definidas, que incluyen EVC, SGB, síndrome encefalopático, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda y mielitis.¹⁰

Sin embargo, a pesar del conocido neurotropismo del SARS-CoV-2, aún no está claro si los pacientes con signos predominantemente respiratorios también podrían tener manifestaciones neurológicas sutiles o subclínicas.

Este trabajo tuvo como objetivo explorar el compromiso neurológico en pacientes con COVID-19 con un cuadro clínico respiratorio, sin síntomas neurológicos a su ingreso o durante la estancia intrahospitalaria, buscando evidencia de daño en el SN sutil a la exploración, paraclínicos y gabinete dirigidos, para comprender mejor la fisiopatología de COVID-19 y las frecuentes complicaciones postinfecciosas.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, de junio a noviembre de 2020 en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de León, Guanajuato, México. Los Comités de Investigación Científica y Ética locales aprobaron el estudio y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Se incluyeron pacientes de 18 a 65 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT), que ingresaron a hospitalización, con antecedentes médicos completos y que aceptaron participar en el estudio. Fueron excluidos los pacientes con enfermedades crónicas degenerativas que pueden cursar con síntomas neurológicos como diabetes mellitus e hipertensión arterial con más de 5 años de evolución, alteraciones tiroideas, enfermedades psiquiátricas, enfermedad renal crónica, enfermedades neurológicas (excepto cefalea, anosmia y disgeusia), así como los pacientes inestables e intubados. La selección de la muestra fue no probabilística, incidental, de elección razonada. Todos los pacientes incluidos podían optar por realizarse punción lumbar (PL) y electroencefalograma (EEG) en un solo tiempo, firmando carta de consentimiento informado.

Se realizó historia clínica y semiología de los síntomas neurológicos antes del ingreso hospitalario, los datos de peso, talla e índice de masa corporal (IMC) se obtuvieron mediante un examen físico; además, se realizó un examen neurológico detallado a todos los pacientes.

Se realizó tomografía computarizada (TC) de tórax a los pacientes, clasificándolos según el grado de gravedad o la cantidad de tejido pulmonar lesionado (cada uno de los cinco lóbulos pulmonares se calificó visualmente en una escala de 0 a 5, donde 0 indica que no hay compromiso; 1, < 5% de compromiso; 2, 5-25% de compromiso; 3, 26-49% de compromiso; 4, 50-75% de compromiso; y 5, > 75% de compromiso). La puntuación total de la TC fue la suma de las puntuaciones lobares individuales, con un rango de 0 (sin compromiso) a 25 (compromiso máximo); cabe señalar que una puntuación alta no siempre se correlacionó con la necesidad de un manejo avanzado de la vía aérea.

El registro EEG inicial del cuero cabelludo despierto se realizó con un Nicolet EEG v32 (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA) durante 20 minutos, siguiendo las pautas de la Sociedad Estadounidense de Neurofisiología Clínica.

Se realizaron análisis químicos para determinar los niveles de glucosa, proteínas, cloro, sodio, lactato, pH, LDH deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva (PCR), junto con estudios citológicos y microbiológicos, en muestras de LCR. La hipoglucorraquia se definió como una relación LCR/glucosa sérica < 0.6, y la hiperproteinorraquia se definió como > 45 mg/dL de proteína. La PL se realizó después del EEG del cuero cabelludo. Los análisis microbiológicos del LCR se realizaron en un sistema automatizado de la serie Phoenix 100 BD Diagnostics PX2744 (BD Life Sciences, Franklin Lakes, NJ). Las muestras de LCR se cultivaron en agar sangre, chocolate, manitol, gluconato, Sabouraud y

MacConkey, y el conteo de células se realizó manualmente bajo un microscopio vertical Olympus CX21LED (Olympus Life Science, Tokio, Japón), con todas las medidas de protección necesarias para las manos y los ojos.

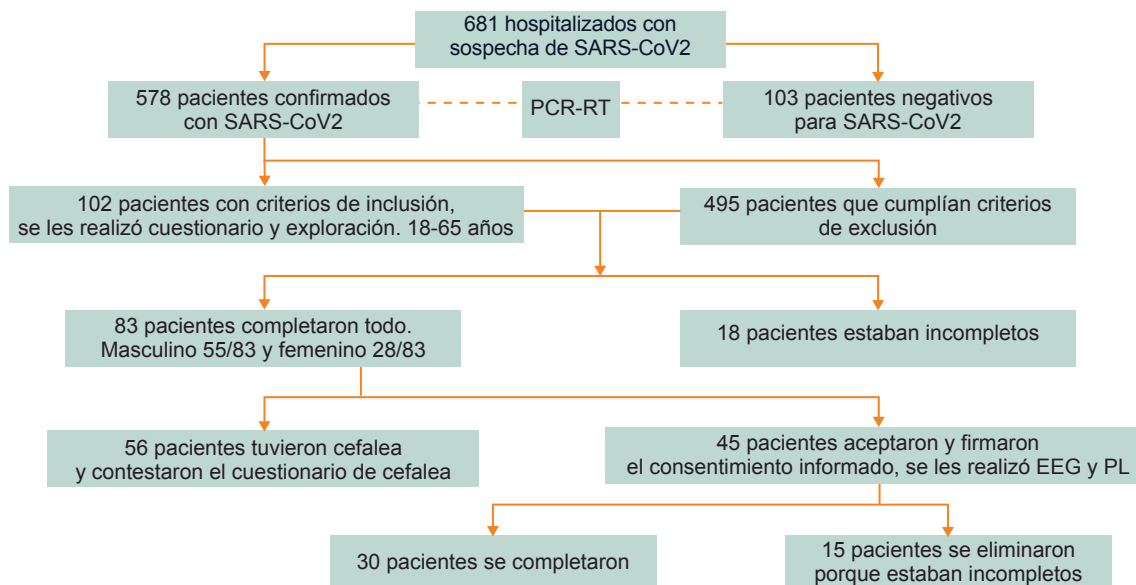
Análisis estadístico

Los resultados se informan como frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar. La normalidad de los datos para las variables cuantitativas se verificó con una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó una prueba de homogeneidad de Chi cuadrada, una prueba de Kruskal-Wallis o *U* de Mann-Whitney para muestras independientes para las correlaciones, con $p \leq 0.05$ como criterio de significancia. Los datos fueron analizados con el software IBM SPSS v25.0. El tamaño de la muestra se determinó por el número de pacientes que cumplieron con todos los criterios de selección y dieron su consentimiento informado.

Resultados

Durante el período de estudio, 578 pacientes fueron confirmados como *infectados* con SARS-CoV-2 e ingresados en nuestro hospital. Sin embargo, solo 83 pacientes cumplían los criterios del estudio, el 66.3% (55/83) eran hombres y el 33.7% (28/83) mujeres, con una edad media de 46.5 años (figura 1). Los hallazgos del examen neurológico se muestran en el cuadro I, y la semiología de la cefalea informada

Figura 1 Selección de pacientes



Se muestra el flujograma del tipo de selección de los pacientes hospitalizados que fueron incluidos en el estudio y la razón de eliminación en cada sección; EEG: electroencefalograma; PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; PL: punción lumbar Fuente: elaboración propia

Cuadro I Hallazgos en la exploración neurológica

Exploración neurológica	n (%)	Exploración neurológica	n (%)
Estado de conciencia		Reflejos de estiramiento muscular	
Alerta	82 (98.8)	Normal	61 (73.5)
Somnoliento	1 (1.2)	Hiporreflexia en miembros inferiores	7 (8.4)
1er nervio del cráneo		Hiporreflexia generalizada	5 (6.1)
Normal	66 (79.5)	Hiperreflexia generalizada	5 (6)
Anosmia y disgeusia desde el principio	41 (49.4)	Hiperreflexia en miembros inferiores	3 (3.6)
Anosmia y disgeusia desde el principio	12 (14.5)	Hiporreflexia en miembro inferior izquierdo	2 (2.4)
Anosmia desde el principio	2 (2.4)	Respuesta plantar	
Anosmia detectado a la exploración	1 (1.2)	Normal	76 (91.6)
2do nervio del cráneo		Anormal	7 (8.4)
Normal	81 (97.6)	Sensibilidad exteroceptiva	
Anormal	2 (2.4)	Normal	81 (97.6)
5to nervio del cráneo		Hipoestesia en miembro inferior izquierdo	1 (1.2)
Normal	79 (95.2)	Hipoestesia en miembros inferiores	1 (1.2)
Hipoestesia hemifacial izquierda	4 (4.8)	Sensibilidad propioceptiva	
Fuerza muscular		Hipopalestesia en miembros inferiores	55 (66.3)
Normal	77 (92.8)	Normal	17 (20.5)
Debilidad de miembros inferiores (<i>Medical Research Council Muscle Scale 4/5</i>)	6 (7.2)	Hipopalestesia en las 4 extremidades	8 (9.6)
		Hipopalestesia en miembro inferior izquierdo	2 (2.4)
		Hipopalestesia en miembros superiores	1 (1.2)

Hallazgos a la exploración neurológica detallada en 83 pacientes a su ingreso hospitalario con diagnóstico de COVID-19. Exploración neurológica detallada no se expresa en esta tabla, solo se presentan los hallazgos patológicos

por 56 pacientes sin antecedentes de cefalea se muestra en el cuadro II. Todos los pacientes incluidos fueron dados de alta, sin casos fatales.

Hallazgos de EEG y LCR

Se realizaron análisis de LCR y EEG del cuero cabelludo en 30 pacientes. De ellos, el 76% (23/30) presentó hipogluorraquia y el 20% (6/30) hiperproteorraquia. Los cultivos bacterianos y fúngicos y la tinción fueron negativos para todos los pacientes (cuadro III). El EEG del cuero cabelludo fue anormal en el 20% de los pacientes, mostrando un enlentecimiento focal sobre las regiones frontotemporales y un enlentecimiento generalizado (figura 2).

Se encontraron diversos grados de asociación entre las manifestaciones neurológicas y los parámetros clínicos, el índice de gravedad por los resultados de la TC, el LCR y el EEG. La aparición de anosmia y disgeusia fue significativa en pacientes con cefalea frontal ($p < 0.05$). La incidencia de hipopalestesia se correlacionó con el inicio incrementado de la cefalea ($p < 0.001$), la aparición de anosmia ($p < 0.01$), la presencia de fuerza muscular adecuada ($p < 0.01$) y la localización frontal de la cefalea ($p < 0.001$). Ninguna otra

asociación fue estadísticamente significativa. Por otro lado, no se observó correlación clínica entre variables en el subgrupo de pacientes con análisis de LCR y registro de EEG.

Discusión

Se encontró una alta prevalencia de manifestaciones neurológicas menores en pacientes con COVID-19 con un cuadro clínico predominantemente respiratorio; en etapas tempranas de la enfermedad, los signos más comunes fueron cefalea, anosmia, disgeusia e hipopalestesia, con hallazgos anormales frecuentes ($> 70\%$) en el análisis del LCR y menos ($< 20\%$) en los registros de EEG del cuero cabelludo.

La enfermedad por COVID-19 se ha caracterizado como infección sistémica con principal manifestación respiratoria con altas tasas de morbilidad y mortalidad, pero, las manifestaciones extrarrespiratorias en el sistema nervioso central y periférico han sido ampliamente reportadas. Varias series de casos o informes de casos han relacionado la infección por SARS-CoV-2 con afecciones neurológicas, tanto moderadas como graves, que incluyen cefalea, EVC, encefalitis y epilepsia.^{10,11}

Cuadro II Semiología de la cefalea

Duración (promedio \pm DE), días*	3.6 \pm 2.07	Predominio de horario	
Inicio		Ninguno	19 (33.9%)
Incremento	43 (76.8%)	Noche	17 (30.5%)
Súbito	13 (23.2%)	Mañana	10 (17.8%)
Localización		Tarde	10 (17.8%)
Frontal	42 (75%)	Duración en horas durante el día (promedio \pm DE)**	5.8 \pm 4.15 h
Holo craneana	6 (10.6%)	Factores exacerbantes	
Occipital	5 (9.1%)	Ninguno	21 (53.5%)
Hemicraneana	3 (5.3%)	Movimiento	12 (21.4%)
Tipo de dolor		Tos	11 (19.6%)
Pulsátil	29 (51.8%)	Otros	3 (5.5%)
Opresiva	27 (48.2%)	Factores atenuantes	
Severidad por escala visual análoga del dolor		Ninguno	30 (53.5%)
Intenso (8-10)	28 (50.1%)	Descanso	24 (42.8%)
Moderada (4-7)	24 (42.8%)	Otros	2 (3.7%)
Leve (1-3)	4 (7.1%)	Tratamiento con AINEs***	
Irradiación		Con mejoría	49 (87.5%)
Ninguna	53 (94.6%)	Sin mejoría	5 (8.9%)
Holo craneana	1 (1.8%)	No utilizados	2 (3.6%)
		Síntomas acompañantes	
Occipital	1 (1.8%)	Ninguno	25 (45%)
		Náusea	10 (17.8%)
Temporal	1 (1.8%)	Mareo, náusea y vómito	7 (12.5%)
		Otros	6 (10.7%)

Semiología de la cefalea de 56 pacientes con COVID-19 al ingreso. A los pacientes se les hicieron las preguntas descritas

*Total de la duración en horas durante el día

**Duración de la cefalea en horas del día hasta el tratamiento analgésico

***El tratamiento no fue prescrito por un médico, sino por decisión propia del paciente

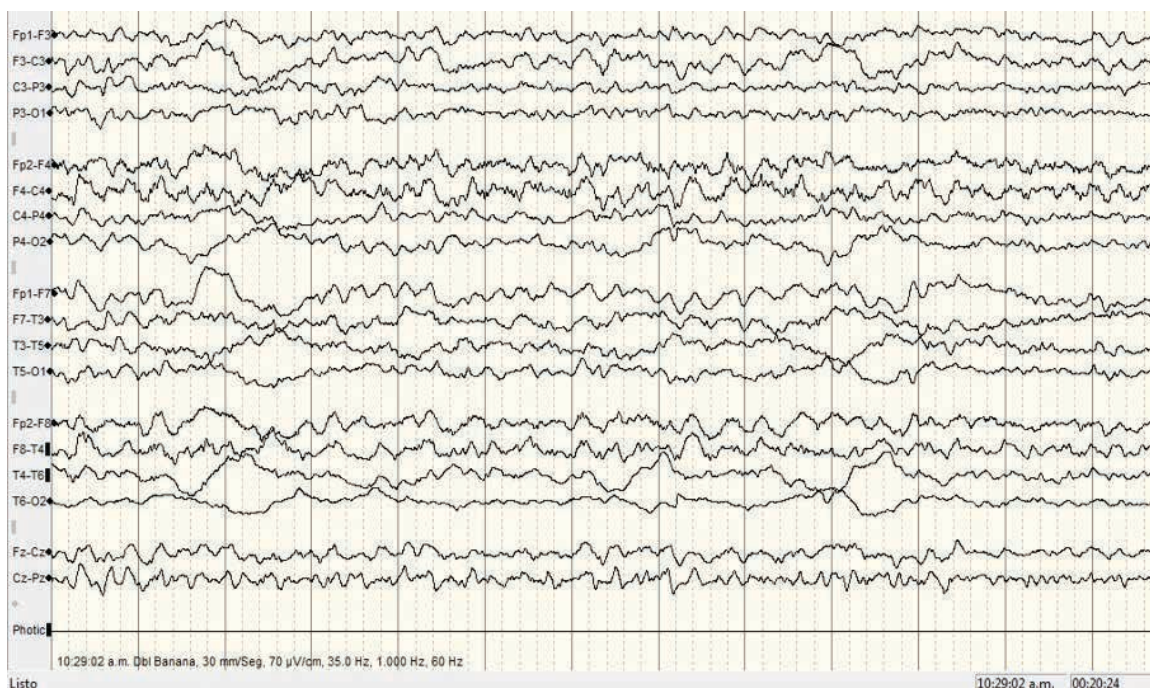
AINE: medicamentos antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar

Cuadro III Hallazgos de líquido cefalorraquídeo

Citoquímico	Valor de referencia	Valor
Color	Agua de roca	28 (93%)
Conteo de células	0-5	0 (100%)
Proteínas mg/dl (promedio \pm DE)	15-45	24 \pm 1.8
Glucosa mg/dl (promedio \pm DE)	50-80	73 \pm 26
Cloro mmol/l (promedio \pm DE)	116-127	122 \pm 3.8
Sodio mmol/l (promedio \pm DE)	137-145	139 \pm 5.4
Lactato mmol/l (promedio \pm DE)	1-2	1.5 \pm 0.3
pH (promedio \pm DE)	7.31-7.34	8.1 \pm 0.7
Deshidrogenasa láctica U/l (promedio \pm DE)	5-120	69 \pm 22
Proteína C reactiva mg/dl (promedio \pm DE)	< 0.5	0.5

Hallazgos en el citoquímico de líquido cefalorraquídeo en 30 pacientes con diagnóstico de COVID-19

DE: desviación estándar

Figura 2 Electroencefalograma de paciente con COVID-19 sin enfermedad neurológica

EEG de cuero cabelludo despierto en una paciente de 40 años con diagnóstico confirmado de COVID-19, que muestra hipopalestesia, hipoglucorraquia, así como enlentecimiento generalizado y enlentecimiento focal en ambas regiones frontotemporales

Fuente: elaboración propia

Las manifestaciones neurológicas más prevalentes durante la COVID-19 son la anosmia y la disgeusia (30-60%), especialmente en pacientes jóvenes, y ambos signos se consideraron síntomas precoces de la COVID-19, al ser más frecuentes que en otras infecciones virales, como la influenza.^{4,11,12} Los estudios iniciales sugirieron que ambos signos podrían ser un marcador, lo que permitiría una detección temprana de los pacientes infectados. Nuestros resultados respaldan estas suposiciones, ya que la disfunción olfativa y gustativa ocurrió al inicio de la enfermedad en nuestros pacientes, aunque se observó una baja incidencia de disfunción olfativa y gustativa entre los pacientes hospitalizados. Curiosamente, se ha observado una disminución de 5 veces en el riesgo de muerte en pacientes con anosmia y disgeusia con respecto a los que no las presentaban.¹³ La fisiopatología de estas disfunciones neurológicas no está clara, pero una hipótesis apunta a que se deben a la inflamación secundaria al neurotropismo del SARS-CoV-2. Si bien los receptores ACE2 no se expresan en el bulbo olfativo, la tasa de detección de SARS-CoV2 en el sistema olfativo es alta.¹⁴

El signo encontrado en más de la mitad de nuestros pacientes fue la hipopalestesia, especialmente en los miembros inferiores. La fisiopatología de esta condición no ha sido determinada y se requieren pruebas neurofisiológicas

adicionales para confirmar un sustrato anatómico anormal en la vía propioceptiva. Sin embargo, se ha propuesto que se debe a alteraciones sistémicas como hipoxia o efectos locales de la infección por SARS-CoV-2, como vasculitis en vasa nervorum, o daño a los nervios mediado por un mecanismo de daño autoinmune, tóxico o directo.¹⁵

Se ha informado que la prevalencia del dolor de cabeza en COVID-19 oscila entre el 6-60%. Dado que la cefalea es el síntoma neurológico más evidente de la enfermedad, se han realizado varios intentos de caracterizar el tipo de cefalea para establecer un diagnóstico diferencial.¹⁶ Una semiología propuesta es la cefalea holocraneana o hemicraneal, exacerbada por el esfuerzo y el movimiento de la cabeza, la cual se acompaña de fotofobia, fonofobia, náuseas y/o vómitos.¹⁷ En otro estudio, se identifica la cefalea bilateral, pulsátil, sin náuseas ni fotofobia, acompañada de fatiga y pérdida de apetito.¹⁸

En un esfuerzo por incluir al COVID-19 en los criterios de la Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea 3ª edición (ICHD-3), un estudio determinó que la cefalea es secundaria a infección viral sistémica y una cuarta parte a migraña, mientras que la mitad de los pacientes la consideraban una cefalea tensional.¹⁹ En otro trabajo, el 40% de

los casos de cefalea se acompañaban de fiebre.²⁰ Nosotros proponemos que la cefalea en pacientes con COVID-19 tienen las siguientes características de < 7 días de evolución: inicio gradual, localización frontal, intensidad moderada-grave, opresiva o pulsátil, sin irradiación ni predominio del tiempo, con una duración media de 5 horas, exacerbada por el movimiento y aliviada por el reposo, buena respuesta a los analgésicos y sin síntomas acompañantes. Esta amplia variación de las características informadas podría deberse a diferencias en el momento en que se tomaron los cuestionarios, y a que la mayoría se realizó en línea, sin una adecuada orientación. En cambio, los datos se obtuvieron en nuestro trabajo mediante un interrogatorio directo. Las diferencias genéticas o étnicas también podrían estar involucradas en estas diferencias.

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos de la cefalea: 1. La llamada tormenta de citocinas, caracterizada por una liberación de quimiocinas y citocinas como IL-6, se ha asociado al dolor y se ha sugerido que subyace a la cefalea durante la enfermedad.²¹ 2. El dolor de cabeza asociado a COVID-19 podría deberse a una invasión directa de las terminaciones del nervio trigémino en la cavidad nasal por parte del SARS-CoV-2, debido a la expresión de ACE2 en las neuronas, causando desregulación del eje ACE2/Ang1-7/MasR implicado en el ictus, el deterioro cognitivo, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el dolor.²² La combinación de ambos mecanismos, en los que la neuroinflamación y la liberación de mediadores inflamatorios como IL-1 β , NF- κ B, PGE2 y óxido nítrico provocan una activación de la vasculatura del trigémino.²³ Sin embargo, el uso de AINE está indicado y ha mostrado una buena respuesta en la cefalea, a pesar de su interacción con el receptor ACE-2, como se observó en nuestros pacientes.²⁴

Se ha demostrado la presencia de SARS-CoV-2 en las células endoteliales microvasculares del lóbulo frontal, citoplasma de las neuronas del hipocampo y la corteza cerebral, secundario a una probable interrupción en la barrera hemoencefálica (BHE), o por mecanismos de estrés celular asociados a citotoxicidad, causando degeneración de las células infectadas, apoptosis, inflamación y desmielinización.²⁵ Sin embargo, actualmente no hay evidencia clara de neurotrofismo por SARS-CoV-2, y la aparición de manifestaciones neurológicas no es una evidencia directa de las capacidades microinvasivas o de neurovirulencia del virus. Curiosamente, la activación microglial es uno de los hallazgos más frecuentes en la neuropatología de la infección por SARS-CoV-2, y las manifestaciones neurológicas podrían estar relacionadas con una alteración sistémica como la hipoxia, más que con la inflamación local.²⁶ Por los hallazgos anteriores se podría explicar parte de los cambios encontrados en el LCR y EEG realizados a un subgrupo de pacientes.

Los estudios del LCR en nuestra población sugirieron un patrón de hipogluorraquia más hiperproteorraquia (60%) y EEG anormal del cuero cabelludo (20%), con enlentecimiento generalizado y enlentecimiento focal sobre las regiones frontotemporales como hallazgos notables. Cabe destacar que ningún estudio reciente ha encontrado evidencia de pleocitosis ni la presencia de interleucinas proinflamatorias en el LCR, mientras que las tasas de detección de SARS-CoV-2 oscilaron entre 3.3 y 46.7%. Por otro lado, se han encontrado niveles elevados de hsCRP en el LCR, sin distinción adicional de otras afecciones neurológicas agudas. Los estudios del LCR también informaron cantidades aumentadas de la cadena ligera del neurofilamento, lo que refleja una lesión neuronal, y una alta prevalencia de anticuerpos IgG e IgA contra el pico de SARS-CoV-2, incluso en ausencia de biomarcadores de interrupción de la BHE.^{14,27} Una serie de casos anterior informó la presencia del virus en el 26.9% de los pacientes con diagnóstico neurológico de encefalitis, encefalopatía o EVC, sin síntomas respiratorios ni anomalías en las imágenes torácicas. Otros autores han destacado la necesidad de demostrar la presencia del SARS-CoV-2 en el LCR de pacientes con COVID-19 y encefalitis, y de secuenciar el genoma viral en muestras de tejido cerebral. Ninguno de nuestros pacientes tenía una enfermedad neurológica definida, pero, los resultados del LCR muestran hipogluorraquia e hiperproteorraquia. La hipogluorraquia puede tener muchas etiologías, y en este momento no podemos describir al menos una. Siguiendo el manejo rutinario de los pacientes hospitalizados con COVID-19, a nuestros pacientes se les administró, por vía endovenosa, 6 mg de dexametasona (DXM) cada 24 h durante 10 días, para paliar el estado inflamatorio severo relacionado con el COVID-19, ya que algunos ensayos clínicos han demostrado que la DXM puede reducir el riesgo de muerte por COVID-19 en un 11% en pacientes con enfermedad moderada y hasta en un 33% en pacientes con ventilación mecánica.²⁸ Entonces, esperaríamos hipergluorraquia en los pacientes, como respuesta a la hiperglucemia.

Finalmente, el 20% de nuestros pacientes presentó un enlentecimiento focal o generalizado en el EEG sin antecedentes previos de crisis epilépticas o encefalopatía, ni durante la hospitalización. Estos hallazgos del EEG no son específicos y están potencialmente limitados por la duración del registro del EEG. Un metaanálisis reciente de los hallazgos de EEG en pacientes con COVID-19, incluidos 308 sujetos, informó que el 96% de los pacientes tenían una actividad de fondo anormal, el 92% mostró enlentecimiento generalizado, el 22% presentaba descargas epileptiformes sin antecedentes previos de epilepsia y se encontró una baja prevalencia de crisis epilépticas o estado epiléptico (2 y 0.8%, respectivamente).²⁹ En otro estudio que incluyó a 197 pacientes con COVID-19 derivados para EEG continuo

de 9 centros participantes, se observaron anomalías epileptiformes en el 48.7% de los sujetos, crisis electrográficas en el 9.6% y estado epiléptico no convulsivo en el 5.6%.³⁰ Los hallazgos neurológicos, EEG y bioquímicos del LCR pueden explicarse como una infección sutil del SNC, cambios en la corteza cerebral o alteraciones de la BHE, sin embargo, no tenemos evidencia al respecto y es especulativo exponer una hipótesis sin evidencia.

Las limitaciones de nuestro estudio son el bajo número de pacientes que permitieron realizar PL y EEG, solo se incluyeron pacientes sin enfermedades crónicas que acudían a un único centro de salud, no se cuantificaron inmunoglobulinas frente a COVID-19 en LCR; solo se realizó un EEG de escaneo de 20 min de superficie, no se pudieron realizar imágenes cerebrales debido a las limitaciones de la pandemia, y tampoco se realizaron pruebas de conducción nerviosa para demostrar lesión nerviosa, ya que ese servicio no está disponible en nuestro hospital. Por último, es importante mencionar que no se les dio seguimiento a los pacientes para conocer si estos hallazgos persistían o mejoraban posterior a la infección.

Conclusiones

Nuestro estudio demuestra que los pacientes con COVID-19 sin manifestación neurológica tienen una alta prevalencia de manifestaciones sutiles, principalmente hipopalestesia al inicio de la enfermedad, junto con hallaz-

gos anormales en el análisis de LCR (hipoglucorraquia e hiperproteorraquia) y EEG (disfunción focal y generalizada), proponiendo la posibilidad de tener cambios a nivel central y periférico del sistema nervioso desde el inicio de la enfermedad, desconociendo si eran hallazgos persistentes o mejoraban al término de la enfermedad.

Agradecimientos

Al ingeniero Martín Osmany Falcón Antonio, técnico a cargo de EEG. Al personal de laboratorio clínico del turno matutino y vespertino encabezado por Juan Manuel Cisneros Carrasco, Efraín Colín Hernández, Guillermo Sánchez Pichardo y César Ernesto González Gómez. A los médicos que apoyaron en la recolección de la muestra: MD Benjamín Sandoval Pérez, MD Paola Pérez Sánchez, MD José Eduardo Cuervo Giles, MD Carmen Moreno Crespo, MD Angélica Monserrat Lozano Sandoval y MD Oscar Aquino Arango de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío León, Guanajuato, México. A la arquitecta Dulce María Gallardo Rocha, por apoyar el diseño, traducción y revisión de la obra.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Forni G, Mantovani A, Forni G, & on behalf of the COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome.COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2021;28.
2. Jiménez-Báez MV, Sandoval-Jurado L, Santiago-Espinosa O, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la epidemia COVID-19 en México: caso Quintana Roo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022;60(6):657-65.
3. Del-Río C, Alcocer-Gamba MA, Escudero-Salamanca M, et al. La pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): situación actual e implicaciones para México. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020;31(S3).
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7).
5. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020; 413.
6. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6).
7. Albarran-Sanchez A, Noyola-García ME, Calderón-Vallejo A, et al. Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo en un centro de tercer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(6):545-50
8. Chou SH, Beghi E, Helbok R, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5): e2112131.
9. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11.
10. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87.
11. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, et al. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;22.
12. Beltrán-Corbellini, Chico-García JL, Martínez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020;27(9).
13. Porta-Etessam J, Núñez-Gil IJ, González García N, et al. CO-

- VID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: a subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection*. 2021.
14. Li YC, Zhang Y, Tan BH. What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2021;93.
 15. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31.
 16. Long-Quan L, Tian H, Yong-Qing W, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92.
 17. Liu M, He P, Liu HG, et al. [Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3).
 18. Porta-Etessam J, Matías-Guio JA, González-García N, et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache*. 2020;60(8).
 19. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13).
 20. Peng KP. Association between COVID-19 and headache: What evidence and history tell us. *Cephalalgia*. 2020;40.
 21. Dorosch T, Ganzer CA, Lin M, et al. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in the Preventative Treatment of Episodic Migraine in Adults. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(11).
 22. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7).
 23. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, et al. Within the brain: The renin angiotensin system. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3).
 24. Maassenvandenbrink A, De Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *J Headache Pain*. 2020;21(1).
 25. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther*. 2021;27(1).
 26. Bulfamante G, Bocci T, Falleni M, et al. Brainstem neuropathology in two cases of COVID-19: SARS-CoV-2 trafficking between brain and lung. *J Neurol*. 2021.
 27. Garcia MA, Barreras PV, Lewis A, et al. Cerebrospinal fluid in COVID-19 neurological complications: no cytokine storm or neuroinflammation. *MedRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2021.
 28. Colli-Cortés MB. Algoritmo de tratamiento COVID-19 centrado en identificación temprana de factores de riesgo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(2):S301-308.
 29. Kubota T, Gajera PK, Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav*. 2021;115.
 30. Lin L, Al-Faraj A, Ayub N, et al. Electroencephalographic Abnormalities are Common in COVID-19 and are Associated with Outcomes. *Ann Neurol*. 2021;89(5).

▲Continuación de adscripciones de los autores

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1, Servicio de Neurología y Neurofisiología. León, Guanajuato, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, División de Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

⁶Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona N° 58, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México