

Encefalopatía hipóxico-isquémica post paro cardiaco en pacientes con COVID-19: revisión bibliográfica

Post-cardiac arrest hypoxic-ischemic encephalopathy in patients with COVID-19: bibliographic review

Hernando Viloría Sánchez^{1, 2} *, Ninel Barrios Torres¹, Andrés Yoli Garrido¹, Frank Barrios Caro³, Karen Cabria González³, Juan Farak Gómez⁴.

RESUMEN

Actualmente se desconoce la incidencia de las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2. Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios histopatológicos en pacientes fallecidos por COVID-19 han demostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal. Por lo que se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos desde agosto de 1986 a enero de 2021.

Así mismo, el SARS-CoV-2 puede causar encefalitis, encefalopatía isquémica, polineuropatía entre otras manifestaciones neurológicas en pacientes afectados de SARS. Se ha detectado ARN vírico en el líquido cefalorraquídeo de un paciente que padeció encefalitis. El coronavirus OC43 se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo y en secreciones de la nasofaringe mediante técnica de PCR. En un estudio de necropsia de ocho pacientes que fallecieron por SARS-CoV-2 confirmo la infección de neuronas en la corteza.

Se ha demostrado que el riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular y comorbilidades previas. Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen mayores posibilidades de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía. La presente revisión ofrece información basada en la evidencia disponible acerca de la afectación neurológica y la presentación de encefalopatía hipóxico-isquémica post parada cardiaca en pacientes con COVID-19.

Palabras Clave: Encefalopatía; SARS-CoV-2; COVID-19; SARS; coronavirus.

ABSTRACT

The incidence of neurological complications from SARS-CoV-2 is currently unknown. Patients with severe COVID-19 are more likely to have neurological symptoms than those with mild forms. Histopathological studies in patients who died from COVID-19 have shown the presence of cerebral edema and neuronal degeneration. So we conducted a narrative review through various databases from August 1986 to January 2021.

Likewise, SARS-CoV-2 can cause encephalitis, ischemic encephalopathy, polyneuropathy, among other neurological manifestations in patients with SARS. Viral RNA has been detected in the cerebrospinal fluid of a patient with encephalitis. The OC43 coronavirus has been detected in cerebrospinal fluid and secretions from the nasopharynx by PCR technique. In a necropsy study of eight patients who died from SARS-CoV-2, the infection of neurons in the cortex was confirmed.

It has been shown that the risk of suffering an altered mental state associated with COVID-19 is higher in elderly people or with previous cognitive impairment, as well as in those with vascular risk factors and previous comorbidities. Patients with previous neurological damage and acute respiratory symptoms are more likely to suffer from encephalopathy as the initial symptom of COVID-19. COVID-19 patients suffer from severe hypoxia, which is a risk factor for encephalopathy. This review offers information based on the available evidence about the neurological involvement and the presentation of hypoxic-ischemic encephalopathy after cardiac arrest in patients with COVID-19.

Keywords: Encephalopathy; SARS-CoV-2; COVID-19; SARS; coronavirus.

1. Unidad de Cuidados Intensivos Adultos, Clínica Especializada La Concepción. Sucre, Colombia.
2. Servicio de Medicina interna, Hospital Regional Nuestra Señora De Las Mercedes. Sucre, Colombia.
3. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Bolívar, Colombia.
4. Grupo de investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Bolívar, Colombia.

* Autor de Correspondencia: viloria0981@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019 en el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía que mostraban una etiología desconocida no documentada hasta el momento; luego de estos sucesos, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades concluyó que se trataba de un nuevo coronavirus, que posteriormente recibiría el nombre de SARS-CoV-2. Para el 13 de enero de 2020 se notificó oficialmente el primer caso registrado en lugar diferente a china, el cual se encontró en Tailandia declarándose el 30 de enero de 2020 por parte de Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró un estado de emergencia de carácter internacional¹.

Actualmente se sabe que los coronavirus son agentes casuales de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y ocasionalmente neurológicas².

Desde una perspectiva más general la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) es la enfermedad emergente más importante en lo que va del siglo. Al momento, existen aproximadamente 138 millones de casos positivos y cerca de 3 millones de fallecidos en todo el mundo. El principal sistema afectado es el respiratorio; sin embargo, también es importante conocer las complicaciones fuera de él, ya que poseen un impacto estadístico y clínico significativo³.

Ahora bien, los coronavirus no siempre se quedan en el tracto respiratorio, y en determinadas condiciones pueden invadir el sistema nervioso central y afectar tanto a neuronas como células gliales causando así patologías neurológicas⁴. La capacidad potencial de neuroinvasión está bien documentada en la mayor parte de los coronavirus humanos (OC-43, 229E, MERS y SARS) y en algunos coronavirus animales (coronavirus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina). Se han descrito síntomas neurológicos en pacientes infectados por COVID-19, como cefalea, mareo, mialgias y anosmia, así como casos de encefalopatía, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica, ictus, crisis epilépticas, rhabdomiólisis y síndrome de Guillain-Barré, asociados a la infección por el SARS-CoV-2⁵.

Cabe decir que la invasión directa del sistema nervioso central (SNC), se da hipotéticamente por dos rutas de propagación: hematogena o por vía linfática, mientras que la diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas es teóricamente posible y podría suceder tanto en la fase de inicio como en la tardía de la COVID-19. Los coronavirus pueden causar disrupción de la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sistema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo así el SNC⁶. La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones periféricas es biológicamente plausible. Aunque el bulbo olfatorio es bastante eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides⁷.

Teniendo en cuenta a Li Y-C, et al. (2020) una vía retrograda para el SARS-CoV-2 es posible debido a los mecanorreceptores y quimiorreceptores localizados en el pulmón y tracto respiratorio, ya que el núcleo del tracto solitario recibe información sensorial desde esa localización. Según esta hipótesis, la disfunción de los centros de control cardiorrespiratorio, del bulbo raquídeo agravaría el SARS y podría causar paro cardíaco. Otra hipótesis argumenta que los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan hipoxia y fallo respiratorio tipo 1 con niveles bajos de CO₂, y en casos graves fallo ventilatorio que consecuentemente provocaría paro cardíaco, esta hipoxia cerebral generalizada que se provoca por el bajo flujo sanguíneo cerebral, progresara a lesiones isquémicas que posteriormente serán las que van a provocar la encefalopatía en estos pacientes⁸.

Con base en lo expuesto anteriormente, el objetivo de la presente revisión fue hacer hincapié sobre las bases científicas, fisiopatológicas y clínicas basadas en la información disponible en la actualidad acerca de la afectación neurológica y la presentación de encefalopatía hipóxico-isquémica en pacientes post paro cardíaco con COVID 19, ya que siendo esta la enfermedad que marcó un antes y un después en el desarrollo de nuestra práctica médica, resulta pertinente investigar acerca de esta problemática, así como saber qué tanta información se encuentra disponible en la literatura de este tema.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en primera y segunda lengua de los años 1986 a 2021. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: *Encefalopatía; SARS-CoV-2; COVID-19*.

En esta revisión se identificaron 40 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales 22 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como: artículos que estuvieran en un rango no menor al año 1980, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre encefalopatía hipóxico-isquémica post parada cardíaca en pacientes con COVID-19; como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

DISCUSIÓN

Los virus respiratorios que afectan al ser humano con mayor frecuencia son el de la gripe, virus sincitial respiratorio, el metaneumovirus humano y el coronavirus. Todos estos se encuentran asociados con diversos cuadros neurológicos en personas que padecieron una enfermedad respiratoria grave⁹. La hipótesis

sobre la invasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 sugiere que existe:

- Plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por otros virus respiratorios¹⁰.
- Evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies¹⁰.
- Modelos animales de infecciones del SNC por coronavirus humanos¹⁰.
- Existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus¹⁰.
- Pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas¹⁰.

Hace 20 años que los coronavirus humanos OC43 y 229E son capaces de inducir una infección tanto aguda como persistente en linajes de células neuronales, oligodendrocitos y neuroglia humanos. El coronavirus humano OC43 ha demostrado ser neuroinvasivo y causar parálisis flácida y desmielinización en modelos animales¹¹.

La incidencia de las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2 se desconoce. Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves de la enfermedad. Estudios histopatológicos en pacientes fallecidos por COVID-19 han demostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal^{11,12}.

La Sociedad Española de Neurología (SEN), en un estudio notificaron 131 eventos neurológicos correspondientes a 16 categorías de síndromes neurológicos, siendo las más frecuentes: el síndrome confusional o encefalopatía leve a moderada (28,3%), infarto cerebral (22,8%), la anosmia/hiposmia (19,6%), la cefalea (14,1%), crisis sintomática aguda (12%), polirradiculoneuropatía (7,6%), hemorragia cerebral (4,3%), neuropatía oculomotora (3,3%), encefalitis (2,2%)¹³.

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular y comorbilidades previas. Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen mayores posibilidades de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía¹⁴.

La encefalopatía hipóxico-isquémica se produce por el desequilibrio entre dos factores: la disminución del aporte de oxígeno y la disminución del flujo sanguíneo cerebral. Entre las causas de este fenómeno están: hipoxemia sistémica alteraciones en el transporte de oxígeno o reducción global del flujo sanguíneo cerebral, como es el caso del paro cardíaco y en nuestra actualidad asociada a COVID-19¹⁵.

La simple maniobra de detener el flujo sanguíneo cerebral durante más de seis a ocho segundos provoca pérdida inmediata de la consciencia. Si el flujo sanguíneo cerebral se restablece rápidamente, la consciencia se recupera en segundos a minutos. En un adulto sano el flujo sanguíneo cerebral es de 60 mL/min/100g

de tejido; cuando es menor de 20-25 mL/min/100g el electroencefalograma se lentifica gradualmente; entre 18 y 20 mL/min/100g las descargas espontáneas neuronales desaparecen; entre 16 y 18 mL/min/100g se produce insuficiencia eléctrica, que consiste en la desaparición de las respuestas eléctricas evocadas, es decir, despolarizaciones celulares espontáneas que causan aplanamiento eléctrico y cambios en el flujo sanguíneo regional y aumentan el área de penumbra isquémica por daño de membrana añadido¹⁶.

Si el flujo sanguíneo cerebral es menor de 6 a 8 mL/min/100g se altera la homeostasia iónica, la insuficiencia del potencial de membrana y la liberación masiva de potasio, en ese momento la viabilidad neuronal desaparece. Desde el punto de vista tisular, se han descrito tres fases en el cambio del flujo sanguíneo cerebral de pacientes que han sufrido un paro cardiorrespiratorio^{17,18}.

Fase 1: inicia al momento del paro circulatorio y se extiende hasta 20 minutos después de las maniobras de reanimación cardiorrespiratoria. Durante este periodo se observa la liberación intravascular de óxido nítrico. Esto resulta en hiperemia moderada no uniforme con daño endotelial secundario a la reperfusión, exposición de fosfolípidos de membrana y generación de radicales libres que aumentan el daño endotelial y celular difuso^{19,20}.

Fase 2: sobreviene entre 6 y 12 horas después del paro cardiorrespiratorio. Es una "fase de hipoperfusión tardía", durante la que ocurre vasoespasmo y edema tisular, que disminuyen incluso 50% el flujo sanguíneo cerebral normal²¹.

Fase 3: durante ésta, el flujo sanguíneo cerebral puede tomar uno de dos caminos: volver a valores normales o disminuir a un flujo mínimo. En los pacientes supervivientes se ha reportado gliosis en reemplazo de las neuronas muertas⁹. Los resultados de autopsias de este grupo de pacientes que han evolucionado a estado vegetativo persistente describen una extensa necrosis cortical laminar y múltiples microinfartos²¹.

En el estudio de Mao L, et al. (2020), el 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de consciencia, y tan sólo un 2,4% en las formas leves. La encefalopatía asociada a la COVID-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos. Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales. El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral²¹.

¿Es posible que los coronavirus permanezcan en células residentes del SNC y puedan ser cofactores relacionados con exacerbaciones clínicas o con el desarrollo de manifestaciones neurológicas a largo plazo en sujetos genéticamente predispuestos? Diversos coronavirus se han identificado mediante técnicas serológicas en una gran variedad de patologías neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y la neuritis óptica²².

En conclusión, los episodios breves de hipoxia-isquemia pueden provocar encefalopatía transitoria, generalmente precedida de coma de pocas horas de duración (<12 horas). Pueden persistir algunos síntomas residuales, como confusión y amnesia. La amnesia habitualmente dura horas o días, aunque puede prolongarse semejando psicosis de Korsakoff, es decir, amnesia anteró-

grada con confabulación. Su base anatomopatológica es el daño permanente del hipocampo y afecta a quienes han persistido en coma durante más de 24 horas²². La COVID-19 ha sido una enfermedad que ha cobrado la vida de más de 3,5 millones de personas a nivel mundial, aumentando a su vez la necesidad de ventilación mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos en pacientes con cuadros graves de la enfermedad. En muchos casos los pacientes presentan paro cardiorrespiratorio, en aquellos que responden a las maniobras de reanimación cardiopulmonar un significativo porcentaje tendrá algún tipo de manifestación neurológica, debido a la interrupción abrupta del flujo sanguíneo cerebral que desencadena una serie de mecanismos fisiopatológicos que causan diversos grados de isquémica por hipoxia, esto explica por qué los pacientes presentan algún tipo de encefalopatía después superar la enfermedad o salir de una unidad de cuidados intensivos.

Para finalizar, en esta revisión se encontró que la información disponible actualmente sobre este tema es muy limitada y poco estudiada debido a diversos factores, por ejemplo: que es una enfermedad relativamente nueva, que aún no se estudian todos los alcances que tiene el SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central y sus anexos, su presentación clínica, entre otros factores de interés. Por este motivo, concluimos que para realizar una revisión bibliográfica detallada donde se expliquen todos los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de esta patología, sus tipos y su gravedad, se deben realizar a futuro estudios epidemiológicos y de investigación para aclarar las lagunas de nuestro conocimiento actual.

REFERENCIAS

1. Viloria J, Aparicio D, Farak JR, Navarro MJ, Villero JR. Ciclosporina y Metotrexato: Potencial Alternativa de Tratamiento para la COVID 19. *Arch Med*; 2021; 17(S2):1. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/350601149_Ciclosporina_y_Metotrexato_Potencial_Alternativa_de_Tratamiento_para_la_COVID_19
2. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3): 181-92. DOI: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9)
3. Soumya RS, Unni TG, Raghu KG. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35: 411-25. DOI: [10.1007/s10557-020-07073-y](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07073-y)
4. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9: 29. DOI: [10.1186/s40249-020-00646-x](https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x)
5. Pautas para la planificación operativa de la preparación y la respuesta de los países. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52545>
6. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(6): 1320-3. DOI: [10.3201/eid2606.200239](https://doi.org/10.3201/eid2606.200239)
7. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70(9): 311-22. DOI:

8. Li Y-C, Bai W-Z, 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. DOI: [10.1002/jmv.25728](https://doi.org/10.1002/jmv.25728)
9. Desforges M, Coupance AL, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: ¿underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020; 12(1): 14. DOI: [10.3390/v12010014](https://doi.org/10.3390/v12010014)
10. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Glutamate Excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. *J Virol*. 2011; 85(23): 12464-73. DOI: [10.1128/JVI.05576-11](https://doi.org/10.1128/JVI.05576-11)
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological finding of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4): 420-2. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
12. 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*. 2020; 77(6): 683-90. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
13. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020; 12(3): e7352. DOI: [10.7759/cureus.7352](https://doi.org/10.7759/cureus.7352)
14. Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, Gerdes JC. Two coronavirus isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science*. 1980; 209(4459): 933-4. DOI: [10.1126/science.7403860](https://doi.org/10.1126/science.7403860)
15. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand*. 1999; 100(2): 88-91. DOI: [10.1111/j.1600-0404.1999.tb01043.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb01043.x)
16. Ezpeleta D, Azorín DG. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Ediciones SEN; 2020. Disponible en: https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
17. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and the other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 18-22. DOI: [10.1016/j.bbi.2020.03.031](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031)
18. Caplan L. Hypoxic-ischemic encephalopathy and cardiac arrests. En: Caplan L (ed.). *Caplan's Stroke*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. 283-294.
19. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol*. 1978; 234(4): H371-H383. DOI: [10.1152/ajpheart.1978.234.4.H371](https://doi.org/10.1152/ajpheart.1978.234.4.H371)
20. Sokoloff L. Neurophysiology and neurochemistry of coma. *Exp Biol Med*. 1971; 4: 15-33.
21. Wijdicks EFM. Neurologic complications of cardiac arrest. En: Wijdicks EFM (ed.). *Neurologic complications of critical illness*. Oxford: Oxford University Press; 2002.123-142. DOI: [10.1093/med/9780195371093.003.0008](https://doi.org/10.1093/med/9780195371093.003.0008)
22. Volpe BT, Holtzman JD, Hirst W. Further characterization of patients with amnesia after cardiac arrest: Preserved recognition memory. *Neurology*. 1986; 36(3): 408-11. DOI: [10.1212/WNL.36.3.408](https://doi.org/10.1212/WNL.36.3.408)

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero de personas físicas o morales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.