

## Trastornos neurológicos motores de instauración aguda asociados al SARS-CoV-2 en niños y adolescentes cubanos

Acute onset motor neurological disorders associated with SARS CoV 2 in Cuban children and adolescents

Laura Macías Pavón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3424-1772>

Patricia Castro Vega<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8369-4292>

<sup>1</sup>Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [patrycv90@gmail.com](mailto:patrycv90@gmail.com)

---

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir la evidencia científica disponible en relación con los trastornos neurológicos motores de instauración aguda asociados al SARS-CoV-2, por las modificaciones que representa en el diagnóstico diferencial en niños y adolescentes.

**Adquisición de la evidencia:** Se realizó la búsqueda de artículos con fecha de diciembre de 2019 a agosto de 2020, en la base de datos MEDLINE. Se consultaron un total de 95 trabajos en idioma español e inglés. Se utilizaron las palabras clave: coronavirus, COVID 19, neurología; trastornos motores.

**Resultados:** Las manifestaciones neurológicas descritas en la literatura, asociadas a la COVID-19, pueden incluir trastornos motores agudos. Por tanto, a partir de la pandemia, el diagnóstico diferencial de los niños y adolescentes con debilidad muscular o dificultades en la marcha de inicio agudo incluye, como una posible causa, el SARS-CoV-2.

**Conclusiones:** Se han descrito manifestaciones motoras de origen neurológico e instauración aguda asociadas a la COVID-19, entre ellas, las mielitis, las miositis, las polineuropatías y el síndrome de Guillain-Barre, lo que implica modificaciones

en el diagnóstico diferencial en niños con trastornos motores de instalación aguda.

**Palabras clave:** coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19; complicaciones; neurología; trastorno motor.

#### **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the available scientific evidence in relation acute onset motor neurological disorders associated with SARS-CoV-2, due to the modifications it represents in the differential diagnosis in children and adolescents.

**Acquisition of the evidence:** The search for articles was held from December 2019 to August 2020, in Medline database. A total of 95 papers in Spanish and English language were consulted. The keywords used were Coronavirus, Covid 19, Neurology; Motor disorders.

**Results:** The neurological manifestations described in the literature associated with the COVID-19 may include acute motor disorders. Therefore, from the pandemic, the differential diagnosis of children and adolescents with muscle weakness or acute starting difficulties includes, as a possible cause, SARS-COV-2.

**Conclusion:** Motor manifestations of neurological origin and acute onset associated with COVID-19 have been described, including myelitis, myositis, polyneuropathies and Guillain-Barre syndrome, which implies modifications in the differential diagnosis in children with acute motor disorders.

**Keywords:** coronavirus; SARS-COV-2; Covid-19; complications; neurology; motor disorder.

Recibido: 02/11/2020

Aprobado: 13/02/2021

---

## Introducción

Desde que la Oficina China de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de la existencia de un grupo de enfermos con neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan. Nadie podía imaginar que luego de aquellos pocos casos ocurriría una pandemia de la magnitud de la originada por la COVID-19, enfermedad causada por el nuevo coronavirus: SARS-CoV-2.

Con una rápida progresión y gran número de personas afectadas fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020. En poco tiempo el virus se propagó a la mayoría de los países del mundo; se infestaron hasta el mes de septiembre de ese año más de 27 millones de personas y provocó el fallecimiento de más de 900 000.<sup>(1)</sup> Esta situación es un reto para el orden mundial y ha llevado al límite a muchos sistemas de salud.<sup>(2,3)</sup>

El cuadro clínico de la COVID-19 es fundamentalmente respiratorio, pero en muchos casos aparecen síntomas neurológicos como cefalea, anosmia o algias musculares, entre otros. Los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 pueden presentarse con síntomas neurológicos desde el inicio e, incluso, pueden preceder a los pulmonares y a la fiebre.<sup>(4)</sup>

En los resultados de estudios, con muestras de conveniencia realizados en tres hospitales en Wuhan, hasta 36 % de los pacientes con COVID-19 manifestaron síntomas neurológicos, aunque al analizar los casos graves en específico, la proporción ascendió hasta 46 %.<sup>(4,5)</sup> No obstante, su homogeneidad, complejidad, frecuencia, causalidad y permanencia, es algo que aún no está definido. De igual manera, tampoco es conocida la repercusión que sobre el sistema nervioso puede ocurrir en los estadios pre- y posinfecciosos.<sup>(6)</sup>

Luego de varios meses ya se reconocen frecuentes complicaciones con manifestaciones motoras relacionadas con la COVID-19. Entre ellas, se incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis, encefalomielitis, neuropatía del paciente crítico, polineuropatías y miopatías, las que pueden presentarse con evolución aguda.<sup>(5,6)</sup>

Tradicionalmente, en la atención a niños y adolescentes, una de las manifestaciones de mayor preocupación para el médico es cuando lo consultan

por limitación aguda de la deambulaci3n, la que puede ser por una enfermedad benigna (neurol3gica o no) con pron3stico favorable, con recuperaci3n sin secuelas o parcial, o puede corresponderse con una enfermedad grave; por tanto, la conducta en relaci3n con el diagn3stico, el pron3stico y el tratamiento debe ser definida en breve tiempo.<sup>(6)</sup> Esta situaci3n ha sido habitualmente una preocupaci3n en la pr3ctica diaria; sin embargo, a partir del reconocimiento del nuevo coronavirus y la enfermedad que produce (que incluye complicaciones que limitan la motilidad y causan debilidad muscular aguda) se a±adan nuevas opciones en el diagn3stico diferencial y de las que a±un no se conoce la incidencia ni la evoluci3n a mediano y largo plazo.<sup>(6)</sup>

El objetivo de este art±culo fue describir la evidencia cient±fica disponible en relaci3n con los trastornos neurol3gicos motores de instauraci3n aguda asociados al SARS-CoV-2, por las modificaciones que representa en el diagn3stico diferencial en ni±os y adolescentes.

## **Estrategia de b±squeda y criterios de selecci3n**

Se realiz3 la b±squeda de art±culos con fecha de diciembre de 2019 a agosto de 2020, en la base de datos MEDLINE, en idioma ingl3s o espa±ol. Se utilizaron las palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, complicaciones, manifestaciones neurol3gicas; se utilizaron como operadores l3gicos AND y OR.

De los 95 art±culos consultados se seleccionaron aquellos en que se presentaban fundamentalmente resultados sobre complicaciones neurol3gicas. Se priorizaron las revisiones y art±culos originales. Se consultaron solo los trabajos con acceso al texto completo.

## **SARS-CoV-2 como agente pat3geno**

Los coronavirus son virus encapsulados y tienen uno de los genomas m3s grandes entre los virus ARN de cadena ±nica y sentido positivo, con una longitud que oscila

entre 26 y 32 kb. El término coronavirus se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus, visible por microscopia electrónica, la que está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula.<sup>(7,8)</sup>

Los coronavirus tienen una diversidad genética notable y una capacidad de recombinarse elevada; ello explica el salto interespecie de los coronavirus emergentes que han afectado al ser humano en las últimas décadas.<sup>(9)</sup>

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante pequeñas gotitas que se dispersan, uno o dos metros, al hablar o toser.<sup>(10)</sup> La entrada del virus a las células hospederas depende de la proteína S (del inglés *spike*) que conforma las espículas en la envoltura viral. Estas se fijan al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA 2) a través de su dominio de unión al receptor, pero la fusión de membranas requiere adicionalmente de una activación proteolítica de la proteína S garantizada por la proteasa celular TMPRSS2.<sup>(11)</sup>

Varios estudios de transcriptómica han revelado la expresión del receptor viral en múltiples estructuras más allá del epitelio de la vía aérea y el parénquima pulmonar, tales como endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino.<sup>(12)</sup> No obstante, algunas células como el hepatocito pueden estar infectadas por SARS-CoV, y estas no tienen expresión del receptor celular de la ECA2,<sup>(13,14)</sup> lo que sugiere un probable mecanismo de entrada independiente al receptor de la ECA2. Atendiendo a estas características, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden desarrollar una afectación multisistémica.<sup>(13,14)</sup>

## Manifestaciones clínicas

El período medio de incubación es de cinco días (rango medio: 3-7, con un máximo de 14 días). Durante la fase de replicación viral, que dura varios días, los sujetos pueden presentar síntomas leves como consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmunitaria innata. La afectación de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmunitario no consigue frenar la propagación y replicación del virus, y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las células del pulmón.<sup>(15)</sup>

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son la fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia, aunque también pueden aquejarse de dolor faríngeo, abdominal, diarreas y conjuntivitis.<sup>(3)</sup> La infección puede producir también una neumonía intersticial y, en muchos casos, daño irreversible en el tejido pulmonar, que genera secuelas graves o conduce a la muerte. Algunos pueden padecer el SARS una semana después de iniciados los síntomas y este puede ser letal. La mortalidad global se estima en un 8 % y se debe fundamentalmente a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico.<sup>(16,17)</sup>

El sistema inmunitario adquirido actúa en un segundo momento y la carga viral del SARS-CoV-2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave (tercera fase), que se denomina “tormenta de citoquinas”, que recuerda al síndrome de linfocitopenia hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales.<sup>(18)</sup>

Los ancianos o personas con enfermedades graves son el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial (24 %), la diabetes *mellitus* (16 %), la cardiopatía isquémica (6 %), las enfermedades cerebrovasculares (2,3 %) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,5 %) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de la enfermedad.<sup>(16)</sup>

## Neurotropismo del SARS-COV-2

Los virus respiratorios pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) e inducir a diversas enfermedades neurológicas (neurovirulencia).<sup>(19)</sup>

Las hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basan en las siguientes evidencias: plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por otros virus respiratorios, evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies, modelos animales de infección del

sistema nervioso central (SNC) por coronavirus humanos, y la existencia de casos con complicaciones neurológicas por otros coronavirus y con COVID-19.<sup>(20)</sup>

La infección por coronavirus en el cerebro de animales de experimentación y de pacientes infectados es conocida.<sup>(21,22,23)</sup> Su entrada al sistema nervioso se considera que ocurre a través del bulbo olfatorio, y el virus se disemina posteriormente a áreas específicas del SNC, fundamentalmente el tálamo y el tallo cerebral. La vía transináptica a través de la ruta que conecta el centro cardiorrespiratorio con mecanos y quimiorreceptores en el pulmón y el tracto respiratorio bajo ha sido demostrada en muchos coronavirus, lo que pudiera contribuir a tener un gran impacto en la patogenia del fallo ventilatorio en pacientes con COVID-19. Adicionalmente, estos virus pueden acceder al sistema nervioso mediante la vía hemática a través de la barrera hematoencefálica.<sup>(19,23)</sup>

Por otra parte, debido a que los coronavirus en general tienen afinidad por el sistema nervioso, el SARS-CoV-2 no parece ser la excepción y puede infectar tanto neuronas como neuroglías. Las células neurales expresan ECA2 y la infección directa al SNC, junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce, comprometen la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías, lo que pudiera originar diversos procesos neurológicos que potencialmente inducirían trastornos ventilatorios.<sup>(24)</sup>

El estudio del potencial neurotrófico del SARS-CoV-2 mediante muestras anatomopatológicas y su aislamiento del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tejido encefálico pueden esclarecer aún más su papel en el daño cerebral y su influencia sobre el centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico.<sup>(4)</sup> Esto ha suscitado diversas opiniones en busca de una mejor definición y de hacer un llamado de alerta a la comunidad científica y médica a estar atentos ante cualquier signo neurológico relacionado con la infección por SARS-CoV-2.<sup>(25)</sup>

## Manifestaciones neurológicas

En correspondencia con las propiedades neurotrópicas propuestas para el SARS-CoV-2, se presentan casos clínicos documentados desde los primeros estudios realizados, en los que se exponen sus afectaciones neurológicas, las que son más frecuentes en casos de infección grave y empeoran el pronóstico de los enfermos.<sup>(26,27)</sup>

Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar manifestaciones neurológicas. Estudios de autopsias han mostrado la presencia de tejido celular cerebral hiperémico y edematoso, así como degeneración neuronal.<sup>(28,29)</sup> Algunos investigadores han detectado ácido nucleico del SARS-CoV en el LCR de los pacientes y en el tejido cerebral.<sup>(30,31)</sup>

Un estudio inicial desarrollado en tres hospitales de Wuhan, China, indagó de manera retrospectiva (en el período comprendido entre 16 de enero de 2020 y 19 de febrero de 2020), a 214 pacientes con SARS-CoV-2. Presentaron manifestaciones neurológicas 78 pacientes (36,4 %), y predominó la afectación al SNC (24,8 %), seguida por el daño neuromuscular [músculo esquelético (10,7 %) y sistema nervioso periférico (8,9 %)].<sup>(4,32)</sup>

### Enfermedades del sistema nervioso con trastornos motores de evolución aguda

Las manifestaciones neurológicas descritas, asociadas a la COVID-19, pueden incluir trastornos motores agudos; por tanto, a partir de la pandemia, el diagnóstico diferencial de los niños y adolescentes con debilidad muscular y dificultades en la marcha de inicio agudo incluye, además, como posible causa, el SARS-CoV-2. En ocasiones, el daño del SNC puede ser la explicación de estas manifestaciones clínicas (mielitis, encefalitis); en otras, topográficamente la afectación se encuentra en el aparato neuromuscular (síndrome de Guillain-Barré, neuropatías). Sin embargo, aunque con menor frecuencia, también la ocurrencia de disfunción del cerebelo y de los núcleos grises de la base del cerebro puede ser la causa de trastornos motores agudos.

## Mielitis

*Kang* y otros reportaron el primer caso de mielitis posinfecciosa en un paciente de 66 años de edad y diagnóstico de COVID-19. Este paciente presentó debilidad muscular apendicular bilateral aguda, trastornos esfinterianos y nivel sensitivo a nivel dorsal (D10) una semana después del inicio del cuadro febril.<sup>(26)</sup> A este enfermo no se le pudo realizar los estudios de LCR ni imágenes de resonancia magnética espinal. El paciente recibió tratamiento antiviral e inmunosupresores y recuperó evolutivamente la fuerza muscular de sus extremidades.<sup>(32)</sup>

## Alteraciones en el sistema nervioso periférico y muscular

Atendiendo al potencial de afectación neuromuscular por la COVID-19, la infección por SARS-CoV-2 podría causar un síndrome de Guillain-Barré, miositis, polineuropatía o miopatía del paciente crítico.<sup>(33)</sup> A su vez, la infección podría exacerbar una enfermedad neuromuscular conocida, o aflorar el diagnóstico de una cuyos síntomas y signos estuvieran enmascarados.

Entre las enfermedades autoinmunitarias se encuentran la polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (CIDP), la neuropatía sensorimotora desmielinizante adquirida multifocal (MADSAM), neuropatía motora multifocal, miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert, que requieren del uso de medicamentos que modifican la respuesta inmune del organismo; mientras que en el grupo de las enfermedades degenerativas figuran: la esclerosis lateral amiotrófica, atrofas musculares espinales, neuropatías hereditarias, distrofias musculares, miopatías congénitas, miopatías mitocondriales, metabólicas, entre otras,<sup>(34,35)</sup> todas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial, aunque muchas de estas ocurren fundamentalmente en adultos.

Al considerar el tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador en pacientes con enfermedades neuromusculares, este no solo incrementa el riesgo de infección por SARS-CoV-2, sino que también podría aumentar la posibilidad de que se presente una forma grave de la infección, o acrecentar la gravedad de otras infecciones en pacientes con enfermedades neuromusculares y COVID-19. Por tal

motivo, es necesario mantener una estrecha vigilancia en pacientes con este régimen terapéutico.<sup>(33,36)</sup>

Los datos sobre la actual pandemia de la COVID-19 en relación con el riesgo y el impacto para pacientes con enfermedad neuromuscular son desconocidos. Se necesitan nuevas estructuras clínicas que incluyan robustas plataformas y procedimientos de telemedicina para mantener la atención a estos pacientes y la educación médica especializada mientras dure este período y posteriormente.<sup>(34)</sup>

### Miopatías

En un estudio realizado en Wuhan, se reportó que el daño muscular estuvo presente en 23 pacientes, y que predominó en quienes presentaron infección grave. Las mialgias se refirieron en la serie de *Yang* y otros entre 3,4 %<sup>(37)</sup> y 35,8 %.<sup>(38)</sup> En dicho estudio, los investigadores encontraron que los pacientes con síntomas musculares tuvieron cifras elevadas de la creatincinasa (CK) y lactato deshidrogenasa y, a su vez, estas fueron más elevadas en los casos con infección grave. Esto podría estar en relación con la presencia de ECA2 en el músculo esquelético; sin embargo, el SARS-CoV-2, utilizando el mismo receptor, no fue detectado en el músculo esquelético en el examen *post mortem*.<sup>(39,40)</sup>

En la serie de *Guan* y otros., 15 % de los pacientes relataba mialgias, un 13,7 % presentaba niveles elevados de CK (19 % en los casos graves), y se citan dos casos de rabdomiólisis (0,2 %) en pacientes con COVID-19 no grave.<sup>(16)</sup> También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la CK y fallo múltiple de órganos como complicación tardía de la enfermedad.<sup>(41)</sup>

### Síndrome de Guillain-Barré

El primer caso con síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociado a infección por SARS-CoV-2 se reportó en una mujer de 61 años de edad. Inicialmente presentó debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en ambos miembros inferiores, con prolongación de las latencias motoras distales en el estudio de conducción nerviosa periférica, aumento de las proteínas en el LCR (124 mg/dL) y ausencia de células (disociación albumino-citológica). Al octavo día del ingreso, comenzó

con tos seca y fiebre. Ella había retornado de Wuhan cuatro días antes de ser ingresada y resultó positiva de SARS-CoV-2. Este caso sugiere una posible asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por SARS-CoV-2, pero no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB.<sup>(32,42)</sup>

Fue reportado, posteriormente, un hombre iraní de 65 años, que dos semanas antes de la hospitalización tuvo un cuadro de tos y fiebre, y presentó un cuadro clínico sugestivo del SGB. El patrón neurofisiológico fue axonal. No se realizó estudio del LCR, pues el paciente no dio su consentimiento.<sup>(43)</sup>

Otros dos casos reportados son españoles. El primero corresponde con un hombre de 50 años, que tuvo anosmia, ageusia, oftalmoparesia, ataxia, arreflexia, disociación albuminocitológica y anticuerpos IgG anti-GD1b positivos (fue diagnosticado como síndrome de Miller-Fisher). El segundo caso fue un varón de 39 años con ageusia, parálisis de ambos nervios abducens, arreflexia y disociación albuminocitológica (polineuritis craneal). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fueron positivas en las muestras orofaríngeas, y negativas en el LCR de ambos casos.<sup>(44)</sup>

Finalmente, se dispone de datos de una serie italiana con cinco casos diagnosticados como SGB.<sup>(45)</sup> En el período de 28 de febrero a 21 de marzo de 2020, en tres hospitales del norte de Italia, fueron examinados cinco pacientes y diagnosticados con el SGB después del diagnóstico de la enfermedad del coronavirus 2019. Los primeros síntomas fueron debilidad en las extremidades inferiores y parestesias en cuatro pacientes y diplejía facial seguida de ataxia y parestesia en un paciente. Tetraparesia y tetraplejía flácida presentaron cuatro de los casos en el período de treinta y seis horas a cuatro días, y necesitaron ventilación mecánica. El intervalo entre los primeros síntomas de COVID-19 y los del SGB fue de 5 a 10 días. Ninguno de los pacientes tuvo elementos disautonómicos.<sup>(45)</sup>

En el análisis del LCR, dos pacientes tuvieron niveles de proteína normales y todos presentaron conteo de leucocitos de menos de 5/mm<sup>3</sup>. Los anticuerpos

antigangliósidos estuvieron ausentes en los tres pacientes a los que se les realizó la determinación.<sup>(45)</sup>

En los resultados de los estudios electrofisiológicos se precisó que las amplitudes de potenciales de acción muscular fueron bajas; dos pacientes tuvieron latencias motoras distales prolongadas. En la electromiografía, los potenciales de fibrilación estuvieron presentes en tres pacientes inicialmente y, en otro paciente, no hubo al inicio y sí a los 12 días.<sup>(45)</sup>

Los hallazgos fueron consistentes con la variante axonal del SGB en tres pacientes y con procesos desmielinizantes en dos. La resonancia magnética realizada con la administración de gadolinio mostró realce de raíces caudales de los nervios en dos pacientes, realce en el nervio facial en un paciente y en dos no hubo cambios en la intensidad de señales en los nervios estudiados.<sup>(45)</sup>

En la serie de estos cinco pacientes, no fue posible determinar si el déficit severo y la afectación axonal son rasgos típicos de la asociación de la COVID-19 y el SGB.<sup>(45)</sup>

En consideración a lo anterior, los aspectos relacionados con el ataque del SARS-CoV-2 al sistema nervioso se deben tener presentes y considerar el diseño de protocolos de actuación ajustados, según las diferentes afectaciones neurológicas descritas, con el fin de su seguimiento y manejo adecuados.<sup>(32)</sup>

## Afectación en edades pediátricas

Diferentes estudios se han realizado sobre la afectación de la COVID-19 en adultos y en niños. Los infantes se ven menos afectados por el SARS-CoV-2, según reportan las diferentes casuísticas.<sup>(32,45,46)</sup>

Los centros chinos para el control y prevención de enfermedades informan que, de los 72 314 casos reportados hasta 11 de febrero de 2020, solo 2 % estaban representados por pacientes menores de 19 años.<sup>(46)</sup>

En todas las series reportadas los niños tienen síntomas clínicos más leves que los adultos.<sup>(47,48)</sup> No obstante, se ha sugerido que los niños pueden transmitir la enfermedad a pesar de estar asintomáticos o levemente sintomáticos.<sup>(15)</sup>

La literatura señala que hay subgrupos de niños que parecen tener un mayor riesgo de complicaciones de la COVID-19, particularmente aquellos que son más jóvenes, inmunodeprimidos o tienen otros problemas de salud pulmonar. Sin embargo, afirman que la presencia de otras infecciones virales, hasta dos tercios de los casos de coronavirus infantil, hace que sea muy difícil evaluar el verdadero efecto de la COVID-19 en los niños. Si bien todavía se desconoce, dichos autores también advierten que los infantes, incluso los asintomáticos, podrían desempeñar un papel importante en la transmisión de la enfermedad.<sup>(49)</sup>

No existen evidencias, hasta el momento, de afectación del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso en los niños, con excepción de algunos casos anecdóticos, aunque se debe tener en consideración que las enfermedades crónicas puedan constituir un factor de riesgo para la gravedad en los pacientes con COVID-19. Entre estas cabe mencionar la epilepsia, niños con afecciones neuromusculares y terapias inmunosupresoras, con enfermedades raras y trastornos del metabolismo, así como trastornos en el neurodesarrollo.<sup>(49)</sup>

En Cuba, se reportó el caso de una niña de nueve meses, positiva al SARS-CoV-2, que ingresó por crisis epilépticas, sin manifestaciones respiratorias, pero con signos imagenológicos de cerebritis, que fueron interpretados como una meningoencefalitis viral. Su evolución fue satisfactoria.<sup>(50)</sup>

Con la incertidumbre existente aún sobre la interpretación de muchas de las manifestaciones en pacientes enfermos con la COVID-19 y la posibilidad de complicaciones motoras relacionadas con disfunción de nervios y músculos, se modifica la interpretación del grupo de niños y adolescentes que asisten por trastornos motores de instalación aguda (que ya constituían hasta hace pocos meses un reto diagnóstico) y que en la actualidad surge una nueva duda diagnóstica luego de iniciada la pandemia. Esto sucede fundamentalmente cuando las manifestaciones clínicas de los pacientes no coinciden con los cuadros clásicos descritos. Lo anterior gana importancia cuando se conoce que el tratamiento de elección es diferente cuando se trata de una complicación de la enfermedad.

A modo de ejemplo: En el mes de febrero en el Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” se ingresaron dos pacientes con manifestaciones clínicas sensitivas y motoras inhabituales (Cuadro 1 y 2). Llama la atención que, a menos de un mes de esta situación, se declararon en el país los primeros casos positivos a SARS-CoV-2. Ahora resaltan algunas similitudes con lo descrito asociado a SARS-CoV-2 y, por tanto, en el diagnóstico diferencial hubiera sido incluida esta posibilidad, y el pensamiento diagnóstico posiblemente hubiese sido diferente, como posiblemente lo será a partir del año 2020.

**Cuadro 1 - Datos clínicos de dos pacientes**

Datos clínicos	Paciente 1 ECN	Paciente 2 SRR
Edad	6 años	7 años
Sexo	Femenino	Femenino
Color de la piel	Mestiza	Mestiza
Motivo de ingreso	Dificultad para caminar	Dificultad para caminar
Principales síntomas al ingreso	Dolor en manos y pies. Dificultad para caminar	Adormecimiento de manos y pies. Imposibilidad para la marcha
Examen físico	Disminución de la fuerza muscular en miembros inferiores. No lograba la marcha en punta de pies ni en talones. Arreflexia osteotendinosa en miembros inferiores simétrica.	Debilidad muscular a predominio distal en miembros inferiores. No lograba la marcha en punta de pies ni en talones. Hipoestesia superficial y profunda distal de las cuatro extremidades. y aquiliana bilateral simétrica

Como se puede apreciar en el cuadro anterior, ambos pacientes presentaban manifestaciones sensitivas importantes.

**Cuadro 2 - Exámenes complementarios de dos pacientes**

Complementarios	Paciente 1: ECN	Paciente 2: SRR	Valores normales
<b>Estudio del LCR</b>			
Aspecto	Transparente	Transparente	Transparente
Color	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Pandy	XXX	X	Negativo
Glucosa	4,0 mmol/L	2,1 mmol/L	1.3 - 2.2 mmol/L
Proteínas	3,7 mmol/L	0,56 mmol/L	0.15 - 0.45 mmol/L
Leucocitos	2 x 10 <sup>6</sup> /L	0 x 10 <sup>6</sup> /L	0 - 5 x 10 <sup>6</sup> /L
Hematíes	0 x 10 <sup>6</sup> /L	0 x 10 <sup>6</sup> /L	0 x 10 <sup>6</sup> /L
Citología de LCR	Citología negativa de células neoplásicas. Extendido constituido por escasos linfocitos aislados	Citología inflamatoria. Se observan numerosos linfocitos maduros	
<b>Estudios neurofisiológicos</b>			
Electromiografía	MID (Músculo tibial anterior) Reposo: No se observa actividad espontánea. PUM: Polifásicos Patrón: Aislado MII (Músculo tibial anterior) Reposo: No se observa actividad espontánea. PUM: Polifásicos de baja amplitud, mellados Patrón: Aislado Conclusiones: Compatible con radiculopatía	MID (Músculo tibial) Reposo: No se observa actividad espontánea. PUM: Polifásico, mellados Patrón: Intermedio MII (Músculo tibial) Reposo: No se observa actividad espontánea. PUM: Polifásico, mellados Patrón: Intermedio Conclusiones: Compatible con radiculopatía	
Estudio de conducción nerviosa motora	Nervio tibial derecho: Daño axonomielínico distal y proximal severo	Daño axonomielínico en los segmentos distal y proximal de forma bilateral	

	Nervio tibial izquierdo: No se obtiene respuesta replicable distal y proximal		
IRM columna dorso - lumbar	Se definen cambios de intensidad de señal medular filiformes que se muestran hiperintensas en T1 e hiperintensa en T2	Médula espinal de intensidad de señal y morfología normal. Se evidencia hipertrofia de plexos venosos en el canal dorsal.	
IRM columna dorso - lumbar	Se definen cambios de intensidad de señal medular filiformes que se muestran hiperintensas en T1 e hiperintensa en T2	Médula espinal de intensidad de señal y morfología normal. Se evidencia hipertrofia de plexos venosos en el canal dorsal.	

LCR: Líquido cefalorraquídeo, MID: Miembro inferior derecho, MII: Miembro inferior izquierdo, PUM: Potenciales de unidad motora, IRM: Imágenes de resonancia magnética.

## Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 evidencia afectación del sistema nervioso según los reportes internacionales, lo cual debe alertar a los profesionales de la salud de nuestro país ante las manifestaciones que pueden presentarse, incluso, en los primeros estadios de la enfermedad.

En las edades pediátricas, la sintomatología se describe como ligera y existen pocas evidencias de afectación del sistema nervioso. Los trastornos motores neurológicos agudos se deben considerar en el diagnóstico diferencial de la infección por SARS- CoV-2 en niños y adolescentes (y sobre todo cuando se encuentra afectada la marcha).

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Parte de cierre de la OMS. 9 de septiembre de 2020. [citado: 10/09/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/>

2. Valdés Álvarez K, Chao Pereira C. La COVID-19: un reto para la salud mundial. *Rev Cub Med.* 2020;59(1):1-5.
3. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 [citado: 14/06/2020];5(2):146-51. Doi: 10.1136/svn-2020-000382
4. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers V During the COVID-19 Pandemic. On Behalf of the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke.* 2020;51(6):1910-2.
5. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
6. Ezpeleta D, García D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Ediciones SEN; 2020.
7. Accinelli RA, Zhang-Xu CM, Ju-Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur- Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARSCoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2020 [citado: 14/06/2020];37(2). Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2020.372.5411>
8. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-92.
9. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63:457-60.
10. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17;382:1564-7.
11. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* May 2020;117(21):11727-34. Doi: 10.1073/pnas.2003138117

12. Li M, Li L, Zhang Y. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 [citado: 14/06/2020];9:45. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
13. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARSCoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 [citado: 14/06/2020];92(6):552-5. Doi: 10.1002/jmv.25728.
14. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARSCoV) and its putative receptor, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol*. 2004;203:740-3. Doi: 10.1002/path.1597
15. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020;20:124-7.
16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28;382:1708-20.
17. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;80(4):394-400. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017.
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4.
19. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020 [citado: 14/06/2020];70:311-22. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
20. Desforges M, Le Coupanec A, 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*. 2019;12:E14.
21. Netland J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82:7264-6.
22. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LA, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and

Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. The Journal of Infectious Diseases. 2016;213(5):712-22. Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>

23. 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(7):995-8. Doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122.

24. Steardo L, Steardo LJr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfeccion may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. Acta Physiologica. 2020 [citado: 14/06/2020];229(3):e13473. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apha.13473>

25. Talan J. COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly Defined Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus. Neurology Today. 2020 March 27 [citado: 14/06/2020]. Disponible en:

<https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>

26. Kang Z, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. medRxiv preprint. 2020 [citado: 14/06/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>

27. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19 associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology. 2020;296(2). Doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

28. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)

29. Pei Fang W. Diagnosis and Treatment Protocol of Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). Chin Med J. 2020;133(9):1087-95. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000819

30. Desforges M, Favreau DJ, Brison É, Desjardins J, Meesen-Pinard M, Jacomy H, et al. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious

Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents. In: Neuroviral infections: RNA viruses and retroviruses. Montreal: CRC press; 2013. p. 93-122.

31. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG. Middle East Respiratory Syndrome. N Engl J Med. 2017;376(6):584-94. Doi: 10.1056/NEJMSr1408795

32. León R, Bender J, Velásquez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2020 [citado: 14/06/2020];10(2): especial COVID-19. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790>

33. Bender J, León R, Mendieta M. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2020 [citado: 14/06/2020];10(2): especial COVID-19. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/802/832>

34. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020;94(22):1-11. Doi: 10.1212/WNL.0000000000009566

35. Association of British Neurologists. Association of British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. 22 de marzo de 2020 [citado: 14/06/2020]. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN\\_Neurology\\_COVID-19\\_Guidance\\_22.3.20.pdf&ved=2ahUKEwix87D6qp\\_yAhUoSTABHaSLBwoQFnoECAoQAg&usg=AOvVaw3FUXJyLfYHmp3nNQXWW71S](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_22.3.20.pdf&ved=2ahUKEwix87D6qp_yAhUoSTABHaSLBwoQFnoECAoQAg&usg=AOvVaw3FUXJyLfYHmp3nNQXWW71S)

36. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.

37. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. J Infect. 2020;80(4):388-93. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.

38. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of

- meta-analysis. *J Medical Virol.* 2020; 1-7 [citado: 14/06/2020]. Disponible en: 10.1002/jmv.25757
39. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, Cabrera D, Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev.* 2015;35(3):437-63. Doi: 10.1002/med.21343
40. Ding Y, He L, Zhang Q. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-30. Doi: 10.1002/path.1560
41. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-2019. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618-20.
42. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARSCoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-4. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
43. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020;10.62-5.
44. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601-e605.
45. 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;382:2574-6. Doi: 10.1056/NEJMc2009191.
46. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. Doi: 10.1001/jama.2020.2648.
47. Wang XF, Yuan J, Zheng Y. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58:E008.
48. Hon KL, Leung CW, Cheng WT. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003;361:1701-3.

49. Cruz A, Zeichner S. COVID-19 en niños: caracterización inicial de la edad pediátrica. *Pediatrics*. 2020;10. Doi: 10.1542/peds 2020-0834.
50. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Parte de cierre del día 18 de abril a las 12 de la noche. 2020 [citado: 14/06/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/?p=4864>.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Laura Macías Pavón*. Obtención de los datos, análisis e interpretación formal de los datos del estudio, redacción del documento, ejecución de revisión y correcciones al documento.

*Patricia Castro Vega*. Obtención de los datos, análisis e interpretación formal de los datos del estudio, redacción del documento, ejecución de revisión y correcciones al documento.