

## Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos

COVID-19 encephalopathy in children: about two cases

Roger Ildefonso Huanca,\* Roxana García Bazan,‡ Luz Zegarra Espinoza,§  
Dimas Rodríguez Conde,¶ Verónica Echegaray David,|| Felicia Lazo Castañeda||

\* Neurólogo pediatra.

‡ Pediatra, Jefe del Servicio de Pediatría General.

§ Pediatra, Encargada de la Unidad de Emergencias Pediátricas.

¶ Nefrólogo pediatra.

|| Pediatra.

Departamento de Pediatría, Hospital «Sergio E Bernales», MINSA, Lima, Perú.

### RESUMEN

El virus SARS-CoV-2 también afecta al cerebro de los niños. El daño puede ser indirecto (encefalopatía) o directo (encefalitis) produciendo convulsiones, compromiso de conciencia, etcétera. Es difícil detectar al virus en el líquido cefalorraquídeo. En el presente reporte presentamos dos casos de encefalopatía por COVID-19 en niños, el primero con buena evolución, el segundo con evolución tórpida que llegó a tener síndrome inflamatorio multisistémico quedando con secuelas importantes.

**Palabras clave:** COVID-19, encefalopatía, niños.

### ABSTRACT

*The virus SARS-CoV-2 also affects children's brains. The damage can be indirect (encephalopathy) or direct (encephalitis) producing seizures, compromised conscience, etc. It is difficult to detect the virus in cerebrospinal fluid. In this report we present two cases of COVID-19 encephalopathy in children. The first with good evolution. The second with a clumsy evolution that got to have multisystem inflammatory syndrome with important sequelae.*

**Keywords:** COVID-19, encephalopathy, children.

### INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 no sólo afecta al aparato respiratorio de los pacientes, sino a otros órganos, entre ellos al cerebro.<sup>1</sup> El ingreso del SARS-CoV-2 al cerebro sería mediante dos vías:<sup>2-4</sup>

1. Vía neural-transináptica: desde la mucosa nasal hasta el epitelio y tracto olfatorio, atravesando la placa criboide del etmoides.
2. Vía hematogena: ocultándose en un linfocito o dañando la barrera hematoencefálica (BHE) para facilitar su ingreso al cerebro.

En una amplia revisión realizada por Fotuhi y colaboradores<sup>5</sup> se plantean tres estadios del Neurocovid:

**Estadio I:** presencia del virus en las células epiteliales de la nariz y boca, provocando síntomas como la anosmia y ageusia.

**Estadio II:** el virus produce fenómenos inflamatorios que se inician en los pulmones y que mediante los vasos sanguíneos se diseminan a todo el cuerpo. En el cerebro produce coágulos, que pueden provocar accidente cerebrovascular (ACV) isquémicos y hemorrágicos. También afectan los músculos y nervios periféricos.

**Citar como:** Ildefonso HR, García BR, Zegarra EL, Rodríguez CD, Echegaray DV, Lazo CF. Encefalopatía por COVID-19 en niños: a propósito de dos casos. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 88-91. <https://dx.doi.org/10.35366/106661>

Recibido: 10-05-2021. Aceptado: 13-01-2022.



**Estadio III:** la denominada tormenta de citoquinas daña la BHE produciendo convulsiones, encefalopatía y coma.

Esta clasificación corresponde a pacientes adultos, que es la población más afectada.

El desarrollo de estos estadios nos permite suponer que el daño al cerebro sería básicamente de forma indirecta y no por acción directa del virus. Eso explicaría por qué usualmente no se detecta al virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante los análisis respectivos.<sup>2,5</sup>

El incremento de las citoquinas produce mayor permeabilidad vascular, edema e inflamación en el cerebro.<sup>5</sup> Asimismo, puede dañar las arterias de las meninges produciendo meningitis.<sup>5</sup>

La tormenta de citoquinas activa la cascada de hipercoagulación produciendo infarto cerebral.<sup>5</sup> En diversas series el infarto cerebral es el hallazgo de neuroimágenes más frecuente en los pacientes con COVID-19.<sup>6,7</sup> Por otro lado, el alta carga viral en la sangre determinaría el incremento de los niveles de Angiotensina II lo cual favorecería la presentación de hemorragias cerebrales.<sup>5</sup>

En conclusión, en los adultos el COVID-19 tiende a generar ACV, especialmente en los hipertensos y diabéticos. En cambio en los niños la presentación clínica es algo diferente.<sup>8</sup>

La Asociación Americana de Pediatría (AAP) aceptó para los niños la siguiente clasificación de gravedad del COVID-19, establecida en adultos desde los primeros casos de Wuhan:<sup>9</sup>

1. **Infección asintomática.**
2. **Enfermedad leve:** síntomas de las vías respiratorias superiores, fiebre, diarrea.
3. **Enfermedad moderada:** con neumonía.
4. **Enfermedad grave:** insuficiencia respiratoria, etcétera.
5. **Enfermedad crítica:** daño renal, daño miocárdico, trastornos de la coagulación, shock, encefalopatía.

La enfermedad crítica en los niños tiene diversas presentaciones, destacando el denominado síndrome inflamatorio multisistémico asociado al COVID-19 (SIM-C).<sup>10-12</sup> Asimismo hay casos de niños infectados con el SARS-CoV-2 que presentan el síndrome de Kawasaki en su forma clásica o en forma incompleta o atípica. A este tipo de presentación también se le denomina síndrome similar al Kawasaki (Kawasaki-like). Este síndrome también puede ir junto al SIM, como si ambos fueran una entidad única obede-

ciendo a mecanismos fisiopatológicos similares; por ejemplo, al hecho de presentarse como un cuadro clínico post-COVID.<sup>10-11</sup>

Aparte de estas formas clínicas correspondientes al niño con COVID también se reportan casos de encefalitis<sup>13,14</sup> y encefalopatías,<sup>10</sup> aunque en menor frecuencia. Ambos pueden tener casi igual sintomatología, pero en la encefalitis hay indicios de inflamación y/o infección en el LCR y en las neuroimágenes cerebrales.<sup>14-16</sup>

## CASOS CLÍNICOS

En el presente trabajo presentamos dos casos pediátricos de encefalopatías asociadas al COVID-19.

### Caso 1

Paciente varón, de un año y cuatro meses de edad, procedente del distrito de Villa María del Triunfo, en Lima, Perú, sin antecedentes patológicos importantes. Ingresó el 24/06/20 por presentar varios episodios de convulsiones, sin tos ni diarreas ni dificultad respiratoria. Sólo el primer día tuvo fiebre. Evolucionó con compromiso de conciencia durante dos días, sin nuevas convulsiones.

Se le realizó prueba rápida serológica COVID-19 con resultado negativo. La prueba molecular mediante el hisopado nasofaríngeo resultó positiva. A sus padres se les detectó IgM/IgG positivas al COVID. Al niño se le realizó la punción lumbar obteniéndose LCR cristal de roca, a goteo incrementado, proteínas: 9 mg/dL, glucosa: 65 mg/dL, cultivo: negativo, dosaje de ADA: 15 UI/L. No se realizó el RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR, pues en nuestro país sólo lo realizan con muestras de hisopado nasofaríngeo. La radiografía (RX) de pulmones resultó no patológica. La tomografía cerebral evidenció leve edema cerebral difuso. Al inicio tuvo leve hiponatremia que se corrigió.

El tratamiento fue con fenitoína, dexametasona, aciclovir, ceftriaxona y vancomicina. Al inicio recibió salbutamol en aerosol durante tres días, también recibió manitol durante tres días.

La evolución fue favorable. Salió de alta sin secuelas el 03/07/20 con ácido valproico en jarabe.

### Caso 2

Paciente varón, de 11 meses de edad, procedente del distrito de Comas, en Lima, Perú. Nacido de parto eutócico, 39 ss, desarrollo psicomotor normal. Sin antecedentes patológicos importantes.

El 16/01/21 sus padres fueron diagnosticados de COVID. A partir del 19/01/21 el niño comenzó a tener fiebre intermitente (38-39 °C). El 22/01/21 le hicieron análisis de sangre con los siguientes resultados: PCR: (0-6), leucocitos: 7,390/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 244,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 12.7 g/dL, Hematíes: 4'450,000/mm<sup>3</sup>. El examen de orina fue normal. Se le indicó azitromicina y paracetamol.

El 24/01/21 el examen de heces fue: leucocitos: 2-4 xc', hematíes: 0-1 xc'. El 03/02/21: aglutinaciones: tífico H 1/40, el resto, negativo. Factor reumatoideo: negativo, PCR: 26.02 mg/dL (VN: 0-6).

El 15/02/21 la fiebre se incrementó (39-40 °C). El niño comenzó a mostrarse irritable, se autoagredía mordiendo los dedos y le observaron movimientos tónicos clónicos breves. El 17/02/21 tuvo diarrea (cinco cámaras) y vómitos (cuatro veces).

El 18/02/21 ingresó al Hospital Sergio E. Bernal con fiebre de 40 °C, peso: 10 kg, postrado, con convulsiones y compromiso del sensorio. Tenía saturación O<sub>2</sub>: 90%, FR: 40x', FC: 169x', roncantes y sibilantes difusos, llenado capilar menor de 2". Se le hizo análisis de COVID con resultado de IgG (+) y prueba molecular (-). El examen de su padre fue Ig M/IgG (+). La RX del tórax evidenció infiltrado apical derecho. Tuvo leucocitos: 9,200/mm<sup>3</sup>, Hb: 9.30 g/dL, VSG: 10 mm/h, Plaquetas: 85,000/mm<sup>3</sup>, perfil de coagulación normal, glucosa: 107 mg/dL, creatinina: 0.82 mg/dL, bilirrubinas normal, TGP: 246 U/L, acidosis metabólica compensada, hiponatremia, hipocalemia, leucocitos en heces: 0-1 xc. El LCR fue cristal de roca, a goteo normal, leucocitos: 0, hematíes: 1-2 xc', glucosa: 75 mg/dL, proteínas: 13.2 mg/dL, ADA: 28 UI/L (VN: 0-45). No se hizo el RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR por las razones ya expuestas. Se le indicó fenitoína, dexametasona, ranitidina, ceftriaxona, amikacina. Evolucionó con nuevas convulsiones. En una de ellas tuvo cianosis, Sat.O<sub>2</sub>: 80%. Se le hizo reanimación respectiva, recuperándose. Más tarde nuevamente convulsionó. Se le indicó meropenem y vancomicina.

El 19/02/21 continuó con fiebre y episodios convulsivos. Estaba irritable y quejumbroso, con tiraje subcostal, roncantes escasos, hiperreflexia. Glasgow: 10, balance hídrico (24 h): +933 mL. Sus análisis fueron: leucocitos: 16,400/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 54,000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina: 9.40 g/dL, VSG: 25 mm/h, bilirrubinas: normal, glucosa: 115 mg/dL, creatinina: 0.44 mg/dL, TGO: 200 U/L, creatininas: 211.0 U/L. Tuvo acidosis metabólica. Se realizó transfusión de plaquetas.

El 20/02/21 continuó con fiebre, pero ya no convulsionaba. Presentó secreción porracea. Ese día sus análisis

fueron: leucocitos: 6,500/mm<sup>3</sup>, Hb: 9 g/dL, plaquetas: 165,000/mm<sup>3</sup>, FA: 188 U/L, TGO: 161 U/L, TGP: 169 U/L, bilirrubinas: Bt: 0.27 mg/dL, Bd: 0.11 mg/dL, Bi: 0.16 mg/dL, gammaglutamiltranspeptidasa: 25 U/L, troponina T: 0.510 ng/mL (VN: 0-0.5) Método ECLIA, DHL: 532 U/L (VN: 313-618), Dímero D: 0.5 µg FEU/ml (VN:0-0.5), ferritina sérica: 300 ngr/ml Método ECLIA (VN: 22-322) y fibrinógeno: 320 ug/dL (VN: 180-350). Recibió tratamiento con manitol, aciclovir, omeprazol.

El 21/02/21 continuó febril. Fue trasladado al Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Durante tres semanas más tuvo fiebre. Le hicieron resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral visualizándose imágenes hiperintensas multifocales en la sustancia blanca compatible con una leucoencefalopatía. Salió de alta el 20/03/21 con diagnóstico de encefalopatía aguda (por COVID), síndrome inflamatorio multisistémico, epilepsia secundaria y neumonía. Evolucionó con cuadriparesia espástica sin nuevas convulsiones ni fiebre. El tratamiento al alta fue: levetiracetam, clonazepam, baclofeno y terapia de rehabilitación. Posteriormente su evolución correspondió a una parálisis cerebral espástica.

## DISCUSIÓN

En diversos reportes del Perú<sup>17</sup> el signo más frecuente de COVID en niños fue la fiebre. En los dos casos presentados en el presente artículo hubo fiebre. El caso 2 es llamativo porque el niño presentó fiebre durante siete semanas. En las tres primeras semanas sólo tuvo fiebre, sin otra signología, dificultando el diagnóstico. En esa etapa muy bien se le podría haber catalogado como un caso de fiebre de origen desconocido. Lo llamativo es que el valor de la proteína C reactiva (PCR) estuvo elevado desde los primeros días de enfermedad comportándose como un factor predictivo de gravedad. En las semanas siguientes los demás reactantes de fase aguda se mantuvieron dentro de los rangos normales. Según varios reportes,<sup>18</sup> en los niños con COVID-19 no es frecuente la elevación de los reactantes de fase aguda tal como sucede en los adultos.

Con respecto al examen del LCR, en nuestros dos pacientes el resultado fue normal alejándose la posibilidad de meningitis o encefalitis por COVID. Al respecto, según varios reportes de NeuroCOVID pediátricos el LCR es normal.<sup>19,20</sup> En cambio, en adultos con mayor frecuencia es detectado hiperproteíorraquia.<sup>3</sup>

Con respecto a la detección del virus en el LCR, en la casuística reportada tanto en niños como en

adultos por lo general no se le detecta al virus, lo cual obedecería a la falta de técnica adecuada o porque el nivel de la carga viral en LCR y cerebro no sería determinante para la producción de daño neurológico.<sup>21</sup> Por otro lado, debemos considerar que en muchas patologías virales u otras, como la tuberculosis (TBC) cerebromeningea, no es fácil detectar al agente etiológico en el LCR.

En nuestros dos pacientes sus neuroimágenes no estaban en relación a ACV. En cambio, en los reportes de casos peruanos de adultos con COVID el hallazgo más frecuente en neuroimágenes fue el infarto cerebral.<sup>7</sup>

El caso 2 fue un caso de síndrome inflamatorio multisistémico con compromiso neurológico que dejó secuelas permanentes, hay reportes similares.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

Se debe dar importancia al valor de la proteína C reactiva desde los primeros días de enfermedad como un factor predictivo de gravedad.

En todo niño con infección por el SARS-CoV-2 que presenta convulsiones se debe descartar una encefalitis por COVID básicamente mediante el examen del LCR. Si el resultado es normal, se debe sospechar que se trata de una encefalopatía por COVID, sobre todo si presenta compromiso del estado de conciencia.

Así como se busca detectar al virus mediante muestras nasofaríngeas, se debe proceder mediante muestras del LCR en los casos sospechosos de patología cerebral por COVID. Para tal efecto las instituciones pertinentes deben facilitar el examen RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR o mejorar la técnica.

## REFERENCIAS

1. Chen TH. Neurological involvement associated with COVID-19 infection in children. *J Neurol Sci.* 2020; 418: 117096.
2. Baig A, 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): 995-998.
3. Barreto-Acevedo E, Mariños E, Espino P, Troncoso J, Urbina L, Valer N. Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: primer reporte de casos en Perú. *Revista de Neuropsiquiatría.* 2020; 83 (2): 116-122.
4. Céspedes RH, Rodríguez BD, Céspedes RH, Céspedes RR. Mecanismos neuroinvasivos y del daño neurológico en las infecciones por coronavirus. *Revista Cubana de Pediatría.* 2020; 92 (Supl. especial): e1203.
5. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020; 76 (1): 3-19.
6. Mirzaee SM, Goncalves FG, Mohammadifard M, Tavakoli SM, Vossough A. Focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with COVID-19. *Radiology.* 2020; 297: E274-E275.

7. Vences M, Barreto AE. Neuroimágenes atípicas en pacientes con COVID-19 en el Perú: reporte de casos. *Acta Méd Peru.* 2020; 37 (4): 284-289.
8. Benavides RI, López ME, López LP. Diferencias entre niños y adultos por el nuevo coronavirus 2019, SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020; 33 (4): 165-173.
9. Feng Fang, Yu Chen, Dongchi Zhao, Tonglin Liu, Yongjian Huang, Liru Qiu et al. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of coronavirus disease-19 in children-the chinese perspectives. *Front Pediatr.* 2020; 8: 553394.
10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395 (10237): 1607-1608.
11. Rodríguez HR, Rivera DM. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020; 33 (3): 115-118.
12. Schupper A, Yaeger K, Morgenstern P. Neurological manifestations of pediatric multisystem inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36: 1579-1580.
13. Conto PN, Cabrera BM. Encefalitis asociada a COVID-19 en una niña de 13 años: reporte de un caso. *Medwave* 2020; 20 (7): e7984.
14. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 55-58.
15. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (11): 1440-1445.
16. Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kocielek LK, Silvera VM, Boddaert N, Stivaros SM, Palasis S; ASPNR PECOBIG Collaborator Group. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5 (3): 167-177.
17. Llaque-Quiroz P, Prudencio-Gamio R, Echevarría-Lopez S, Ccorahua-Paz M, Ugas-Charcape C. Características clínicas y epidemiológicas de niños con COVID-19 en un hospital pediátrico del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 2020; 37 (4): 689-693.
18. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1135-1138.
19. Franco P, Bellesi Y, Nocent E, Strappa A, Galeano ML. Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119 (1): e58-e60.
20. Quiroz SV, Amarales OC. Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. *Revista Chilena de Pediatría.* 2020; 91 (4). Disponible en: doi: 10.32641/rchped.v91i4.2526.
21. Schult-Montoya S, Pichilingue-Torres P, Vásquez-Vidal W. Manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con COVID-19: reporte de casos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2021; 38 (2): 352-357.

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflicto de intereses:** Ninguno.

*Correspondencia:*

**Roger Ildefonso Huanca**

E-mail: rildefonsohuanca@yahoo.es