



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo de revisión

Afectación del sistema nervioso por la COVID-19

Roberto León Castellón¹, <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Juan Enrique Bender del Busto², <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>

Luis C. Velázquez Pérez³, <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba.

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba.

³ Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Presidente de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia:

Dr. C. Roberto León Castellón

Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba.

Correo electrónico: robertoleonc@infomed.sld.cu

Palabras clave

coronavirus; sistema nervioso; neurotropismo

RESUMEN

Un nuevo coronavirus fue encontrado en diciembre de 2019; posteriormente fue nombrado SARS-CoV-2 y después a la enfermedad que produce: *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Ocasiónó en Wuhan (China) un elevado número de pacientes con síntomas respiratorios y neumonía grave con elevada letalidad. Este virus se esparció rápidamente por el mundo y ha ocasionado gran morbilidad y mortalidad. Debido al potencial neurotrópo de este agente se reportaron diversas afectaciones neurológicas relacionadas con la COVID-19, las cuales podrían empeorar el pronóstico. Es muy probable que la disfunción ventilatoria de los pacientes no solo tenga su base en las lesiones pulmonares, sino también en la afectación del centro cardiorrespiratorio en el tallo cerebral. Resulta imprescindible estar alertas ante las manifestaciones neurológicas que pueden presentarse, incluso, en los primeros estadios.

Nervous system affection by COVID-19

SUMMARY

A new coronavirus was found in December 2019; later it was named SARS-CoV-2 and later the disease it produces: *coronavirus disease 2019* (COVID-19). It caused in Wuhan, China, a large number of patients with respiratory symptoms and severe pneumonia with high le-

Key words

coronavirus; nervous system; neurotropism



thality. This virus spread rapidly throughout the world causing great morbidity and mortality. Due to the neurotropic potential of this agent, various neurological disorders related to COVID-19 were reported, which could worsen the prognosis. It is highly probable that the ventilatory dysfunction of the patients is not only based on lung lesions, but also on the involvement of the cardiorespiratory center in the brain stem. It is essential to be alert to the neurological manifestations that may even occur in the early stages.

INTRODUCCIÓN

Dentro de las enfermedades infecciosas, la influenza y la neumonía ocupan una posición cimera como causa de morbilidad y mortalidad en Cuba.⁽¹⁾

En el año 2009 se activó en nuestro país el Plan para el enfrentamiento de la pandemia Influenza A (H1N1) con el objetivo de contener al mínimo el riesgo de introducción y diseminación del virus de la influenza A (H1N1) en el territorio nacional y minimizar los efectos negativos de la pandemia en la salud de la población y en su impacto en la esfera económica y social del país.^(1,2)

En el mes de diciembre del pasado año, en Wuhan (China), fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica, el 11 de febrero de 2020, fue *síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pocas horas después la enfermedad fue nombrada: *coronavirus disease 2019* (COVID-19).^(3,4)

El número de casos aumentó rápidamente en toda la región y progresivamente se expandió a Europa y América,⁽³⁾ hasta que se declaró *pandemia* por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.⁽⁵⁾

DESARROLLO

La mayoría de los coronavirus humanos causan enfermedades respiratorias leves, pero el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV), el síndrome respiratorio del Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) y más recientemente la COVID-19 cursan con síntomas clínicos similares y con una elevada letalidad.⁽⁶⁾

Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino.^(4,6) Sin embargo, algunas células como el hepatocito pueden estar infectadas por SARS-CoV, y estas no tienen expresión del receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2.^(6,7) Atendiendo a esta distribución, los

pacientes con SARS-CoV-2 también pueden tener afectación multisistémica.

Los pacientes con COVID-19 generalmente se presentan con fiebre, tos seca y fatiga, aunque también pueden aquejarse de dolor faríngeo, abdominal, diarreas y conjuntivitis.⁽⁵⁾ La infección por SARS-CoV-2 puede producir una neumonía intersticial y, en muchos casos, daño irreversible en el tejido pulmonar que genera secuelas graves o conduce a la muerte.⁽⁸⁾

Recientemente están siendo publicados algunos artículos y presentaciones de casos clínicos donde se exponen las afectaciones neurológicas de dicha afección, las cuales son más frecuentes en casos de infección grave y empeoran el pronóstico de los pacientes.^(3,5,9,10)

Un estudio evaluó de manera retrospectiva a 214 pacientes con SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, donde predominó la afectación al sistema nervioso central (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %).⁽³⁾

Dentro de las manifestaciones del SNC se encuentran mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y epilepsia. Las mayores diferencias entre los casos de infección severa y no severa se observaron en el deterioro del estado de conciencia y la enfermedad cerebrovascular aguda ($P < 0,001$ y $P < 0,05$ respectivamente).⁽³⁾

Reportaron que el daño muscular estuvo presente en 23 pacientes, y predominó en quienes presentaron infección severa ($P < 0,001$). Los trastornos del gusto, del olfato, de la visión y las neuralgias caracterizaron a la afectación al sistema nervioso periférico. En ninguna de estas alteraciones se observaron diferencias entre grupos.⁽³⁾

Kang y colaboradores 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 D10 una semana después del inicio del cuadro febril.⁽⁹⁾ A este paciente no se le pudieron realizar

estudios de líquido cefalorraquídeo ni resonancia magnética espinal, por lo que este diagnóstico no fue debidamente refrendado, pero era muy probable atendiendo al cuadro clínico y la evolución.

Poyiadji y colaboradores reportaron el primer caso de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda en una paciente con historia de tos, fiebre y trastorno agudo de las funciones mentales, quien fue positiva a SARS-CoV-2.⁽¹⁰⁾

El primer caso con Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2 se reportó en una mujer de 61 años de edad, que 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 y proteinorraquia elevada. 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 a SARS-CoV-2.⁽¹¹⁾ pero se necesitan mayores evidencias para atribuirlo a la causalidad.

En todos los casos con COVID-19 que desarrolla insuficiencia ventilatoria: ¿es la lesión pulmonar por sí sola la responsable en todos ellos?

La infección por SARS-CoV ha sido reportada en el cerebro de animales de experimentación y de pacientes infectados. Su entrada al sistema nervioso ocurre a través de los nervios olfatorios y posterior diseminación a áreas específicas del sistema nervioso central. 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 cual podría contribuir o tener un gran impacto en la patogenia del fallo ventilatorio en pacientes con COVID-19.^(4,6)

Por otra parte, los coronavirus son neurotrofos: el SARS-CoV-2 no parece ser la excepción y puede infectar tanto neuronas como neuroglías. Las células neurales expresan ACE2 y la infección directa al SNC junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19 comprometen la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías,⁽¹²⁾ lo cual pudiera originar diversos procesos neurológicos que potencialmente inducirían trastornos ventilatorios.

El estudio del potencial neurotrofo del SARS-CoV-2 mediante muestras anatomopatológicas y su aislamiento del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y tejido encefálico pueden esclarecer aún más su

papel en el daño cerebral y su influencia sobre el centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico.⁽⁴⁾

Este tema ha suscitado diversas opiniones en el ámbito internacional en busca de mejor definición y de hacer un llamado de alerta a la comunidad científica y médicos prácticos a estar atentos ante cualquier signo neurológico relacionado con la infección por SARS-CoV-2.⁽¹³⁾

En consideración a lo anterior, somos de la opinión que los aspectos relacionados con el ataque de este virus al sistema nervioso deben ser considerados en el diseño de protocolos de actuación ajustados según las diferentes afectaciones neurológicas relacionadas con el SARS-CoV-2. Se creó, por tanto, en la Academia de Ciencias de Cuba un grupo de trabajo temporal, con el objetivo de aportar elementos teóricos basados en la experiencia internacional en torno a las afectaciones neurológicas producidas por la infección por SARS-CoV-2 y la COVID-19 y, a su vez, se monitorean nuevos protocolos terapéuticos para pacientes con SARS-CoV-2 y afectación neurológica.

Conclusiones

Se hace necesario hacer un llamado a los profesionales de la salud de nuestro país, con vistas a tener en consideración la posibilidad de que los pacientes tengan compromiso del sistema nervioso y se esté alerta ante las manifestaciones que pueden presentarse, incluso, en los primeros estadios de la enfermedad, lo cual puede empeorar el pronóstico. El seguimiento y evaluación del sistema nervioso es de vital importancia, así como la identificación futura de biomarcadores predictivos que permitan tomar decisiones tempranas en cuanto a la intervención terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Savón CE, Acosta B, Piñón A, Valdés O, Oropesa S I, González G. Infección respiratoria aguda grave en pacientes cubanos durante la ola de influenza pandémica A (H1N1) en Cuba. *Rev Cubana Medicina Trop.* 2011;63(1), 30-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602011000100005
2. Cuba Ministerio de Salud P. Plan para el enfrentamiento de la pandemia Influenza A (H1N1). 2009. Disponible en: http://files.sld.cu/pdvedado/files/2009/09/final_plan_para_el_enfrentamiento_de_pandemia.pdf
3. 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. *SSRN Journal* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
4. 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):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.

5. 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 & Vascular Neurology* 2020;0. doi:10.1136/svn-2020-000382.
6. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;1-4. doi: 10.1002/jmv.25728.
7. 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
8. 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.
9. Zhao K., Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>.
10. 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: 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
11. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020; pii: S1474-4422(20)30109-5. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
12. Steardo L, Steardo LJr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfeccion may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica.* 2020. doi:<https://doi.org/10.1111/apha.13473>
13. 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. Disponible en: <https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>

Recibido: 7 de abril de 2020
Aprobado: 8 de abril de 2020

