

Complicaciones Neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2) Revisión de la Literatura

Neurological Complications of COVID-19 (SARS-CoV-2) Literature Review

Esteban Ortiz-Prado,¹ Cristina Escobar-Espinosa,¹ Eduardo Vásconez-González,¹ Clara Paz,¹ Patricio S. Espinosa²

Resumen

Tras el diagnóstico de la primera persona infectada con el coronavirus SARS-CoV-2 este ha llegado a expandirse por todo el mundo, ocasionando una pandemia y poniendo en alerta a los sistemas de salud. Actualmente, la evidencia indica que los efectos de este coronavirus en humanos no siempre se limitan al tracto respiratorio, pueden invadir el sistema nervioso central ocasionado dolor de cabeza, convulsiones y alteraciones de conciencia. Por esta razón, se recomienda pensar en una infección con SARS-CoV-2 como un diagnóstico diferencial en pacientes que presentan manifestaciones neurológicas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, neuroinvasión, neurotropismo.

Abstract

Since the diagnosis of the first person infected with SARS-Cov-2, it has quickly spread throughout the world causing a pandemic and putting healthcare systems on maximal alert. Currently, evidence indicates that SARS-Cov-2 infection is not a disease limited to the respiratory system but it can also affect the central nervous system, causing anosmia, headache, seizures, stroke and altered mental status. For this reason, it is important to be aware of the neurological complications associated SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2, neuroinvasion, neurotropism.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 29, N° 2, 2020

Introducción

A lo largo de la historia humana, las enfermedades han interferido no solo como un determinante del número de personas en el planeta, sino que también han afectado la cultura y la forma de socializar. Los mayores asesinos de la historia son las bacterias y los virus responsables de millones de muertes en todo el mundo.¹ Algunas de las pandemias más devastadoras incluyen la muerte negra, la viruela, el cólera, el SIDA, la enfermedad de tipo influenza y las últimas tres enfermedades zoonóticas similares a la gripe del coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)² y finalmente, las enfermedades por coronavirus descritas en 2019 (COVID-19)³ La cla-

sificación actual de los coronavirus reconoce 49 especies en 27 subgéneros que pertenecen a la familia Coronaviridae, de estos, tres pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos.⁴ El sistema respiratorio es el más afectado por esta enfermedad, sin embargo, hay creciente evidencia de que el sistema nervioso central (SNC) también puede verse afectado. El presente estudio pretende recopilar la literatura más relevante sobre cómo la infección por SARS-CoV-2 puede conducir al desarrollo de complicaciones neurológicas. Para esto se inicia con una descripción de la enfermedad, se continúa explicando la evidencia existente sobre la afectación en el sistema nervioso, los mecanismos por los cuales el coronavirus (CoV) puede afectar el sistema nervioso y finalmente se

¹ One Health Research Group, Faculty of Medicine, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

² Chief of Neurology, Marcus Neuroscience Institute, Florida Atlantic University, Boca Raton, FL, USA

Correspondencia:

Esteban Ortiz-Prado

One Health Research Group, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Calle de los Colimes y Avenida De los Granados, Quito 170137, Ecuador

Phone: +593995760693

E-mail: e.ortizprado@gmail.com

resumen los estudios que han recolectado información relevante sobre la manifestación de síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19.

Fisiopatología

La razón principal del empeoramiento clínico en pacientes diagnosticados con COVID-19 es la hiperactivación de factores inflamatorios que finalmente causa una tormenta inflamatoria fatal. Además, el sistema de coagulación se encuentra activado causando elevaciones de dímero-D y anomalías plaquetarias, lo que aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular.⁵ Ya que el virus SARS-CoV-2 se une específicamente a los receptores ACE2, pacientes con hipertensión pueden presentar fluctuaciones de presión después o durante la infección, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal.⁶ Adicionalmente, algunos pacientes críticos con SARS-CoV-2 y trombocitopenia severa presentan un alto riesgo de hemorragia cerebral.⁷ Para pacientes hipertensos, la Sociedad Europea de Cardiología no recomienda suspender inhibidores de la ECA o bloqueadores del receptor de angiotensina II como fármacos antihipertensivos, ya que no existe evidencia suficiente de que el evitarlos limite la progresión de la infección viral. Por el contrario, existe evidencia de estudios en animales que sugiere que estas terapias protegen contra complicaciones pulmonares graves en pacientes infectados con COVID-19.⁸

En base a estudios previos, se ha descubierto que el coronavirus puede invadir el sistema nervioso central (SNC).⁹ Se ha detectado ácido nucleico del SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo de pacientes diagnosticados, y en tejido cerebral en autopsia. En este brote de COVID-19, algunos pacientes han presentado síntomas similares a aquellos con infecciones intracraneales, tales como dolor de cabeza, convulsiones y alteraciones de conciencia.⁷ Pocos pacientes presentaron síntomas de SNC antes de tener síntomas pulmonares, por lo que se recomienda estar atentos al ver pacientes infectados con COVID-19 y buscar cualquier signo sospechoso de infección intracraneal y, si es posible, realizar estudios de imagen tal como una resonancia magnética cerebral con y sin contraste. Se recomienda realizar una punción lumbar para buscar SARS-CoV-2 por PCR.¹⁰ Durante el período epidémico de COVID-19, al ver pacientes con manifestaciones neurológicas anteriormente descritas, es importante considerar una infección con SARS-CoV-2 como un diagnóstico diferencial para evitar diagnósticos erróneos y el contagio a otros.⁷

Evidencia sobre la afectación del SNC

La mayoría de los coronavirus comparten estructuras virales y mecanismos de infección similares, por lo tanto, los mecanismos patológicos previamente encontrados para otros coronavirus también pueden ser aplicables para el SARS-CoV-2.

Estudios sobre las muestras de pacientes con SARS han demostrado la presencia de partículas de SARS-CoV en el cerebro, ubicadas principalmente en neuronas. Estudios experimentales adicionales con ratones transgénicos revelaron que SARS-CoV34 o MERS-COV13 cuando ingresan por vía intra-nasal tienen la capacidad de ingresar al cerebro, posiblemente a través de los nervios olfatorios, y luego se extienden rápidamente a áreas específicas del cerebro, incluyendo tálamo y tronco encefálico.¹¹ Cabe destacar que en los ratones inoculados con bajas dosis de partículas del virus MERS-CoV se detectaron éstas solo en el cerebro, pero no en el pulmón, lo que indica que la infección en el SNC fue más importante para la alta mortalidad observada en los ratones infectados. Entre las áreas del cerebro involucradas se demostró que el tronco encefálico es el más infectado por SARS-CoV34,35 o MERS-CoV13.

La ruta exacta por la cual el SARS-CoV o MERS-COV ingresa al CNS todavía es inconclusa. Sin embargo, vía hematogena o linfática parece imposible, especialmente en la etapa temprana de la infección, ya que casi no se detectó ninguna partícula viral en las células neuronales en áreas cerebrales infectadas.¹¹ Por otro lado, evidencia creciente muestra que los CoV pueden primero invadir terminales nerviosas periféricas, y luego obtienen acceso al SNC a través de una ruta conectada a la sinapsis. La transferencia trans-sináptica ha sido bien documentada para otros CoV.¹²

Del mismo modo, la transferencia trans-sináptica ha sido reportada para el virus aviar. La inoculación intranasal en ratones con influenza aviar causa infección neural además de la bronquitis o neumonía. Se han detectado antígenos virales en el tronco encefálico, donde las regiones infectadas incluían el núcleo del tracto solitario (recibe información sensorial del tracto pulmonar y respiratorio) y núcleo ambiguo (inervación a las vías respiratorias, músculo liso, glándulas y vasos sanguíneos). Estas interconexiones neuroanatómicas indican que la muerte de animales o pacientes infectados puede deberse a la disfunción del centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico.¹¹ En conjunto, se ha demostrado la propensión neuroinvasiva como una característica común de los CoV. A la luz de la gran similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, es muy probable que SARS-CoV-2 también posea un potencial similar. El período de latencia (en promedio 5 días) puede ser suficiente para que el virus ingrese y destruya las neuronas medulares.

En un estudio de 183 niños hospitalizados con sospecha clínica de encefalitis aguda, 12% presentaron infección por coronavirus mediante la detección de IgM anti-CoV.¹³ En un estudio de 70 pacientes con infección por MERS-CoV, se reportó estado mental alterado en el 26% de los pacientes y el 9% de las personas tuvieron convulsiones.¹⁴ Por lo tanto, en base a evidencia con virus similares, es muy probable observar manifestaciones neu-

rológicas en pacientes con COVID-19 si las buscamos cuidadosa y específicamente.¹³

Los pacientes gravemente afectados son más propensos a desarrollar síntomas neurológicos en comparación con aquellos con afecciones leves y moderadas.¹⁵ Un creciente número de pacientes con COVID-19 informa una pérdida repentina del olfato o del gusto.¹⁶ Es por tanto probable que se observe anosmia y disgeusia en estos pacientes. De hecho, algunos incluso desarrollan síntomas relacionados con COVID-19 solo después de mostrar síntomas neurológicos. Además, los informes de autopsia han revelado edema de tejido cerebral y degeneración neuronal parcial en pacientes fallecidos.¹⁷ Recientemente, el Hospital Ditan de Beijing informó por primera vez un caso de encefalitis viral causado por el CoV atacando el SNC.¹⁸ Los investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo por secuenciación del genoma. El conocimiento de la posible neuroinvasión puede tener una importancia orientadora para la prevención y tratamiento de la insuficiencia respiratoria inducida por el SARS-CoV-2.¹¹

Mecanismos por los cuales la infección por CoV causa daño al sistema nervioso

Son cinco los mecanismos que se han encontrado por los cuales la infección por CoV causa daño al sistema nervioso:¹⁵

- La lesión directa causada por el virus cuyos residuos proteicos y material genético ha sido hallado en biopsias. La vía neuronal es un vehículo importante para que los virus neurotrópicos ingresen al CNS.
- Los virus pueden migrar al infectar el nervio sensorial o terminaciones motoras, mediante transporte neuronal retrógrado o anterógrado a través de las proteínas motoras dineína y kinesina. Un ejemplo de una vía neuronal es la olfatoria, donde el transporte se da desde nervios y el bulbo olfativo en la cavidad nasal y el prosencéfalo de manera efectiva, lo que lo convierte en un canal entre el epitelio nasal y el SNC. Por ejemplo, después de que CoV infecta las células nasales, puede llegar a todo el cerebro y al líquido cefalorraquídeo a través de este medio dentro de los 7 días de inoculación y causar inflamación y reacción desmielinizante. Para confirmar esta teoría, dentro del laboratorio la eliminación del bulbo olfativo en los ratones resultó en una invasión restringida de CoV en el SNC.
- Cuando un virus prolifera en las células del tejido pulmonar, causa lesión alveolar difusa e inflamatoria intersticial, edema y la formación de membranas. Esto, a su vez, conduce a trastornos de intercambio gaseoso que causan hipoxia en el SNC, aumentando el metabolismo

anaeróbico en las mitocondrias de las células cerebrales. La acumulación de ácido puede causar vasodilatación cerebral, inflamación de células cerebrales, edema intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral e incluso dolor de cabeza debido a isquemia y congestión.

- El daño al sistema nervioso causado por una infección viral puede estar mediado por el sistema inmune. La patología de las infecciones virales severas está estrechamente relacionada con el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). SIRS podría iniciarse anormalmente en la neumonía severa causada por infección por CoV, mientras que una intervención antiinflamatoria temprana efectivamente puede prevenir el daño inmune y reducir el riesgo de lesiones en el sistema nervioso. Adicionalmente, experimentos recientes han confirmado que las células gliales primarias cultivadas in vitro secretan una gran cantidad de factores inflamatorios como IL-6, IL-12, IL-15 y TNF- α después de ser infectado con CoV. Además, la activación de las células inmunes en el cerebro causa inflamación crónica y daño cerebral.
- La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un factor de protección cardiovascular existente en una variedad de órganos, incluido el sistema nervioso y músculos esqueléticos, que juega un papel importante en la regulación de la presión arterial. De igual manera, ECA2 también es un objetivo importante para varios CoV. La unión de los virus a los receptores ECA2 puede causar presión arterial anormalmente elevada y aumentar el riesgo de hemorragia cerebral. Además, dado que la proteína de envoltura de SARS-CoV-2 podría interactuar con ECA2 expresado en el endotelio capilar, el virus también puede dañar la barrera hematoencefálica e ingresar al SNC atacando el sistema vascular.

Reportes sobre las manifestaciones neurológicas en pacientes diagnosticados con COVID-19

En una serie de casos reportada por médicos de Unión Hospital en Wuhan-China,⁹ epicentro de la epidemia por SARS-CoV-2, se estudió a 214 pacientes diagnosticados de los cuales aproximadamente 41% se encontraban en condición severa y fueron quienes principalmente presentaron manifestaciones neurológicas. Éstas incluyeron enfermedad cerebrovascular aguda (infarto cerebral isquémico y hemorragia cerebral), pérdida de conciencia y afectación de músculo esquelético (mialgia y creatina quinasa elevada >200U/L). Entre los síntomas más comunes reportados al inicio de la enfermedad se encuentran síntomas de SNC (mareo, cefalea) y sistema nervioso periférico (hipo-

geusia, hiposmia). Se encontró además que los pacientes con síntomas de SNC presentaron en exámenes de laboratorio niveles bajos de linfocitos y plaquetas, y niveles altos de BUN, en comparación a pacientes sin estos síntomas. Así mismo en pacientes con afectación muscular se encontró niveles altos de neutrófilos, PCR y dímero-D y niveles bajos de linfocitos.

En un estudio observacional realizado en Strasbourg-Francia¹⁹ que incluía a 58 pacientes confirmados con COVID-19 se registraron los siguientes hallazgos dentro del examen neurológico: agitación al retirar bloqueantes neuromusculares (49%), confusión (65%), signos de afectación corticoespinal difusa (67%), síndrome disejecutivo al momento del alta (33%). Se realizaron, además, estudios de imagen a 13 pacientes que presentaban signos inespecíficos neurológicos. La resonancia magnética indicó realce leptomenígeo (62%), anomalías de perfusión (100%), infarto cerebral isquémico (15%). Además, se obtuvieron muestras de líquido cefalorraquídeo en 7 pacientes en donde se encontraron bandas oligoclonales con el mismo patrón de plasma (29%), niveles elevados de IgG y proteínas cefalorraquídeas (14%), nivel bajo de albúmina (57%) y PCR-RT negativo para SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo (100%).

Discusión

La realización de este trabajo tiene como fin sintetizar información acerca de cómo la infección por SARS-CoV-2 puede llevar al desarrollo de complicaciones neurológicas, para lo cual se realizó una revisión de fuentes bibliográficas acerca del tema.

Se destacó la fisiopatología de la infección y como la hiperactivación de factores inflamatorios llevan al empeoramiento de los pacientes con COVID-19, además de que la activación del sistema de coagulación y las anomalías plaquetarias aumentan el riesgo de enfermedad cerebrovascular. El mecanismo por el cual este virus llega al SNC es invadiendo primeramente las terminales nerviosas periféricas, para luego obtener acceso al SNC a través de una ruta conectada a la sinapsis. De esta manera se descartan las posibles rutas sanguíneas y linfáticas.

Las enfermedades neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 son la encefalitis viral, encefalopatía infecciosa tóxica, enfermedad cerebrovascular; se identificaron cinco mecanismos mediante los cuales este virus puede afectar al sistema nervioso central. El primero es por daño directo. Segundo, tras la migración producida al infectar el nervio sensorial o terminaciones motoras, mediante transporte neuronal retrógrado hacia el SNC. El tercero es el daño causado por hipoxia generado tras la afectación alveolar y de tejido pulmonar directamente. Cuarto, mediado por el sistema inmune el cual participa en el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Finalmente, el quinto mecanismo es la unión de los virus a los receptores

ECA2 que puede causar presión arterial anormalmente elevada y aumentar el riesgo de hemorragia cerebral.

Por lo tanto, en pacientes que presenten síntomas de afectación nerviosa es necesario descartar SARS-CoV-2 como un diagnóstico diferencial y realizar las pruebas pertinentes para un diagnóstico oportuno y atención médica necesaria.

Conclusiones

Las enfermedades neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 son, principalmente, la encefalitis viral, encefalopatía infecciosa tóxica y la enfermedad cerebrovascular. A pesar de que en la presente revisión se han recogido los estudios más relevantes sobre el tema, todavía es necesaria mayor evidencia científica para entender el impacto global del SARS-CoV-2 en el SNC. La evidencia debe resultar de la consideración de los síntomas neurológicos como trastornos de la conciencia, cefaleas, parestesias, desde las etapas más tempranas de la enfermedad, así como su evolución a lo largo del tiempo, como parte integral de la evaluación de la enfermedad. Solo de esta manera se podrá conocer más acerca de los efectos del SARS-CoV-2 a nivel neurológico, así como también permitirá a los proveedores de atención en salud reconocer posibles focos de atención a favor de mejorar la prognosis de pacientes en estado crítico.

Referencias

1. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004 Jul;430(6996):242–9.
2. Bloom DE, Black S, Rappuoli R. Emerging infectious diseases: A proactive approach. *Proc Natl Acad Sci*. 2017 Apr 18;114(16):4055–9.
3. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;S1473309920301298.
4. Gorbalenya AE. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus—The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv*. 2020;
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;
6. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *AAN Enterprises*; 2020.
7. 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 Apr 1;svn-2020-000382.
8. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *Jama*. 2020;

9. 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 Feb 25;2020.02.22.20026500.
10. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (covid-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3):e7352.
11. 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* [Internet]. [cited 2020 Apr 18];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25728>
12. Li Y-C, Bai W-Z, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res*. 2012;163(2):628–635.
13. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2020 Apr 18];413. Available from: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30168-4/abstract](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30168-4/abstract)
14. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301–306.
15. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2020 Apr 18]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120303573>
16. 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;
17. 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):420–422.
18. Thomas MD, Haider M. Review of Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses and their Neurological Impact on the Central Nervous System. *BackBone*. 2020;3(1).
19. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Apr 15;2.