

REVISIONES

COVID-19: Fisiopatología y manifestaciones neurológicas. Revisión narrativa

LEANDRO TUMINO,* HÉCTOR J. M. ÁLVAREZ, JESSICA ARTURI, NICOLÁS M. CIARROCCHI, MARÍA FERNANDA DÍAZ, GUSTAVO DOMENICONI, ALEJANDRO HLAVNICKA, MÓNICA QUINTEROS, SILVANA SVAMPA, MARIELA VELÁSQUEZ, WALTER VIDETTA, MARÍA CRISTINA ZURRU

Comité de Neurointensivismo, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

* Correspondencia: leandrotumino@gmail.com

Recibido: 29 mayo 2020. Revisado: 8 junio 2020. Aceptado: 9 junio 2020.

Resumen

A fines del año pasado, se comunicó la aparición de una neumonía de etiología desconocida. Posteriormente, se confirmó que era producida por un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2. Actualmente, declarada pandemia, la enfermedad afecta a más de 4 millones de personas y ha provocado miles de muertes alrededor del mundo. En nuestro país, los contagiados ascienden a más de 10.000 y los muertos superan los 400. Dentro del espectro de manifestaciones clínicas, las neurológicas han ido cobrando relevancia en los últimos reportes, incluso se ha propuesto cierta asociación (no confirmada) con los ataques cerebrovasculares y el síndrome de Guillain-Barré. En esta revisión, nos proponemos recopilar la información disponible sobre la fisiopatología y las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19; fisiopatología; manifestaciones neurológicas.

Abstract

At the end of last year, the occurrence of pneumonia of unknown etiology was reported, subsequently confirming that it was caused by a new coronavirus called SARS-CoV-2. The COVID-19 outbreak was declared a pandemic, and currently, the disease affected more than 4 million persons and caused thousands of deaths around the world. In our country the number of infected amounts to more than 10,000 and more than 400 deaths have occurred. Within the spectrum of clinical manifestations, the neurological ones have been gaining relevance in the last reports, some association (unconfirmed) with strokes and Guillain-Barré syndrome has even been proposed. In this review we intend to collect the available information on the pathophysiology and neurological manifestations of SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19; pathophysiology; neurological manifestations.

Introducción

En diciembre de 2019, se reportó, por primera vez, la aparición de una neumonía de etiología desconocida, hasta que se logró el aislamiento de un nuevo virus ARN denominado CoV-2. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) es una pandemia caracterizada principalmente por la afectación del tracto respiratorio inferior, que ha infectado aproximadamente a 3.267.184 personas alrededor del mundo y provocado más de 229.900 muertes. En nuestro país, según el reporte diario Nro. 145 del Ministerio de Salud, del 26 de mayo, hay 12.628 casos, de los cuales 471 fallecieron.^{1,2}

Si bien las principales manifestaciones clínicas de este nuevo coronavirus están relacionadas con aquellas que provoca una enfermedad del tracto respiratorio inferior, se han comenzado a describir casos con signos y síntomas neurológicos, algunos graves, destacando el posible neurotropismo del virus.

Los objetivos de este artículo son revisar las manifestaciones neurológicas publicadas y los mecanismos fisiopatológicos propuestos al momento de evaluar un paciente con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2 y establecer las bases para sospechar la infección en pacientes cuyos síntomas respiratorios sean leves.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE con los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Neurologic manifestation” y sus combinaciones. Se incluyeron los artículos en idioma inglés o español, publicados entre noviembre de 2019 y abril de 2020, que brindaran información específica sobre signos y síntomas neurológicos, y fisiopatología de las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2. Se obtuvieron 37 artículos, luego de leer el título y el resumen, se desestimaron 26, porque no estaban publicados en inglés o español, por ser recomendaciones de sociedades científicas con énfasis en la protección del personal y por no brindar información sobre los síntomas y la fisiopatología de las manifestaciones neurológicas (Figura 1).

Fisiopatología de los signos y síntomas neurológicos ¿El SARS-CoV-2 tiene tropismo particular por el sistema nervioso?

Debido a la escasa evidencia en esta nueva infección, la fisiopatología se asume a partir del estudio de otros coronavirus, como el SARS-CoV y el MERS-CoV. El análisis genómico del SARS-CoV-2 muestra que es igual a otros betacoronavirus, comparte una secuencia altamente homóloga con el SARS-CoV. La mayoría de los coronavirus comparten una estructura viral y rutas de infección similares, por lo que los mecanismos

previamente descritos para otros coronavirus, como el SARS-CoV o el MERS-CoV, pueden aplicarse también al SARS-CoV-2. En los últimos tiempos, ha habido una creciente evidencia de que el neurotropismo es una característica común de los coronavirus.³

Se cree que la distribución tisular de los receptores en el huésped indica, generalmente, el tropismo viral. La entrada de SARS-CoV en las células humanas está mediada principalmente por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se expresa en las vías respiratorias, el parénquima pulmonar, el endotelio vascular, las células renales y las células del intestino delgado. A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV ingresa en las células humanas principalmente a través de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), que está presente en el tracto respiratorio inferior, el riñón, el intestino delgado, el hígado y las células del sistema inmunitario. Sin embargo, la sola presencia de la ECA2 o la DPP4 no es suficiente para tornar susceptibles de infección a las células, ya que se ha demostrado, por ejemplo, que enterocitos con alta expresión de ECA2 no pudieron ser infectados, mientras que, en algunas líneas celulares, como los hepatocitos, sin expresión de ECA2, se ha demostrado la presencia del virus. Igualmente, se ha reportado la infección por SARS-CoV y MERS-CoV en el sistema nervioso central (SNC) donde la expresión de ECA2 o DPP4 es muy baja en condiciones normales.

Estudios experimentales con ratones transgénicos revelaron que el SARS-CoV o el MERS-CoV, cuando se administran por vía intranasal, pueden ingresar

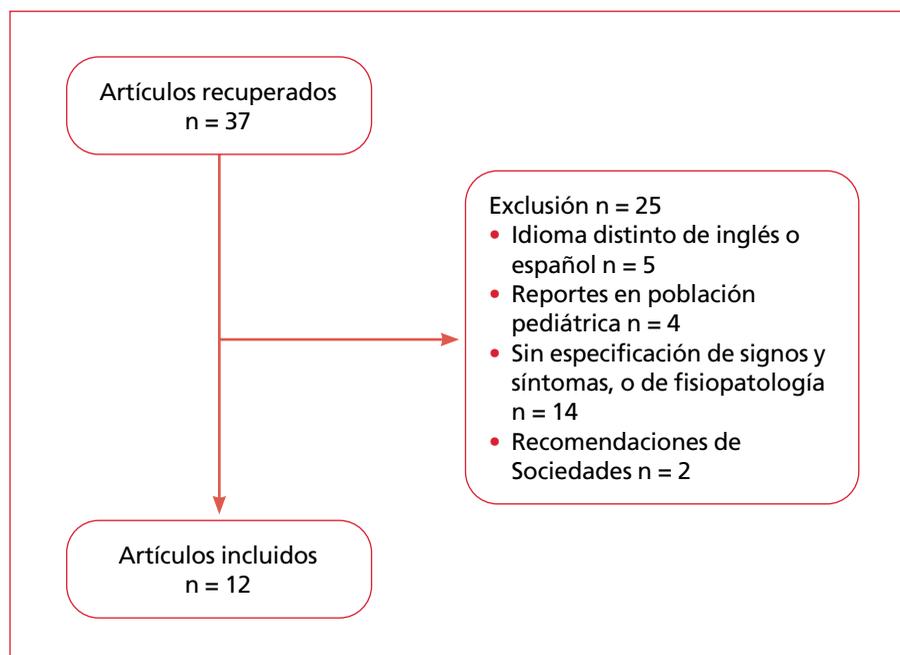


Figura 1. Flujograma de búsqueda.

en el cerebro, posiblemente a través de los nervios olfatorios, y luego extenderse rápidamente a algunas áreas cerebrales específicas, como el tálamo y el tronco encefálico. Cabe destacar que, en los ratones infectados con menor inóculo del virus, se detectaron 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 cerebrales involucradas, se ha demostrado que el tronco encefálico está altamente infectado por SARS-CoV o MERS-CoV.³⁻⁷

Si bien se desconoce la ruta exacta por la que estos virus ingresan en el SNC, es casi imposible que sea por vía hematogena o linfática, al menos en etapas tempranas de la enfermedad, hay creciente evidencia que muestra que los coronavirus primero invaden las terminaciones nerviosas de los nervios periféricos, ganando acceso por ruta trans-sináptica. Utilizando esta ruta llegaría al núcleo del tracto solitario y al núcleo abiguo en el tronco encefálico, mediante el nervio vago, y puede causar disfunción del centro cardiorrespiratorio.⁸

Por otro lado, la lesión de las células nerviosas puede estar mediada por el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica, disparada por la activación glial y la subsecuente liberación de interleucina-6, importante componente de la denominada “tormenta inflamatoria”. En este contexto, la respuesta inflamatoria y la disfunción multiorgánica conducirían a una menor disponibilidad de oxígeno cerebral, con consecuencias devastadoras para las células nerviosas por la hipoxia y la hipotensión (Figura 2).⁹

Manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2. Enseñanza desde la comparación con otros coronavirus hasta los reportes actuales

A la fecha, existen pocos reportes sobre las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2, la mayoría incluye pocos pacientes y son estudios observacionales retrospectivos.

Algunos pacientes con COVID-19 pueden tener manifestaciones neurológicas no específicas, como

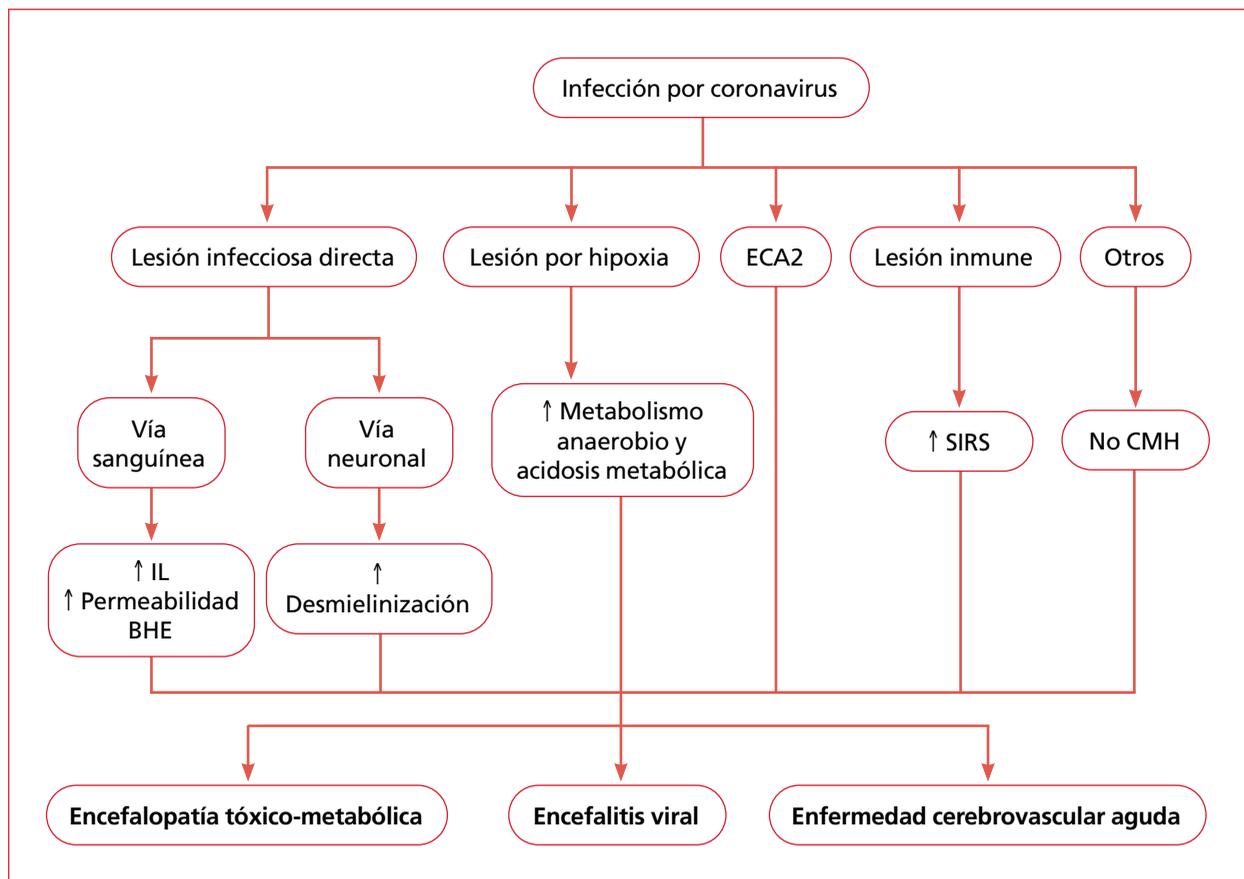


Figura 2. Fisiopatología de la lesión neurológica por coronavirus. Modificado de la cita 9.

ECA2 = enzima convertidora de angiotensina 2, BHE = barrera hematoencefálica, SIRS = síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, CMH = complejo mayor de histocompatibilidad, IL = interleucina.

confusión y cefalea, mientras que, en otros, son más específicas, como convulsiones y ataques cerebrovasculares.¹⁰

El estudio más grande es el publicado por Mao et al. En este trabajo, se analizaron retrospectivamente 214 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2, divididos según la gravedad, de acuerdo con lo establecido por la Guía de la American Thoracic Society para neumonía adquirida en el comunidad.¹¹ El grupo de pacientes más graves (n = 88) eran mayores (promedio de edad, 58.2 años), con, al menos, una comorbilidad, dentro de la que se destacan hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía, cáncer e insuficiencia renal crónica. Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (61,7%), tos (50%) y anorexia (31,8%). Setenta y ocho pacientes (36,4%) tenían manifestaciones del sistema nervioso: en el 24,8% eran del SNC; en el 8,9%, del sistema nervioso periférico y el 10,7% tenía alteraciones del sistema musculoesquelético. En pacientes con manifestaciones del SNC, los síntomas comunicados más comunes fueron mareos (16,8%) y cefalea (13,1%). En pacientes con síntomas del sistema nervioso periférico, los síntomas más frecuentes fueron alteración del gusto (5,6%) y del olfato (5,1%). Las manifestaciones neurológicas eran más frecuentes en los pacientes graves (45,5% vs. 30,2%, p = 0,02), eran de presentación temprana, con un tiempo medio de desarrollo de 1 o 2 días. Otros síndromes informados fueron: ataque cerebrovascular (ACV) isquémico y hemorrágico, y deterioro de la conciencia, dejando en evidencia que un rápido deterioro podría estar asociado con un nuevo evento cerebrovascular. Incluso, en plena pandemia, ante un paciente con manifestaciones neurológicas, se debería considerar la infección por SARS-CoV-2.¹²

En una carta al editor de la revista *New England Journal of Medicine*, Helms et al comunican una serie de 58 pacientes ingresados consecutivamente en la unidad de cuidados críticos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda, con una media de edad de 63 años y SAPS II de 52 (rango intercuartílico 37-65). Destacan que ocho de los 58 (14%) pacientes presentaron los síntomas neurológicos al ingreso, mientras que, en 39 casos (67%), se detectaron al suspender la sedación y el bloqueo neuromuscular. En estos, observaron que 26 de 40 (65%) pacientes tenían confusión, evaluada por la escala CAM-ICU. También reportaron signos de compromiso corticoespinal, como reflejos tendinosos exaltados, clonus del pie y reflejos plantares extensores bilateral en 39 (67%) pacientes.¹³

Debido a la escasa información actual sobre la neuropatogenicidad del SARS-CoV-2, debemos considerar los diferentes síndromes causados por otros coronavirus. La encefalitis viral, caracterizada por el desarrollo agudo de alteraciones de la conciencia,

fiebre, cefalea, vómitos y convulsiones, se confirmó con otros coronavirus. Recientemente se ha confirmado, mediante secuenciación genética, la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19. La llamada encefalitis tóxico-metabólica hace referencia a una disfunción cerebral reversible, causada por factores sistémicos, como toxemia, alteraciones metabólicas e hipoxia, durante un proceso infeccioso agudo. Como característica, hay edema cerebral sin evidencia de inflamación en el estudio del líquido cefalorraquídeo. Los pacientes con COVID-19, a menudo, presentan severa hipoxemia y viremia, potenciales causas de esta entidad nosológica. La presencia de estos factores, el desarrollo de cefalea, alteraciones de la conciencia y otros signos de disfunción cerebral, sumados a los informes anatomopatológicos de edema cerebral en pacientes fallecidos por COVID-19, podrían brindar evidencia suficiente de que el SARS-CoV-2 podría ser la causa de la encefalopatía tóxico-metabólica.^{12,14,15}

En relación con la enfermedad cerebrovascular, un estudio de 221 pacientes hospitalizados en un único centro, en forma consecutiva, con diagnóstico de COVID-19, detectó que el 5% tuvo un ACV isquémico; el 0,5%, trombosis de seno venoso cerebral y el 0,5%, hemorragia cerebral. Los pacientes que desarrollaron ACV tenían un promedio de edad de 72 años, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes y ACV, y una incidencia más alta de disfunción hepática y renal. Otros estudios han comunicado que el 5,7% de los pacientes con infección severa y el 1% de aquellos con infección leve sufrieron un ACV. Esto pone en evidencia la posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 incremente el riesgo de ACV. Se sabe que la infección por influenza puede agravar la isquemia cerebral e incrementar el riesgo de sangrado tras la administración de rtPA, debido a la cascada de citocinas que despierta. Existe una amplia variedad de reportes que indican que el SARS-CoV-2 causa una tormenta de citocinas, lo que podría ser uno de los factores que causen una enfermedad cerebrovascular. Por estos motivos, se ha sugerido que la tomografía computarizada de tórax en todo paciente con deterioro neurológico podría brindar información valiosa para sospechar una infección por SARS-CoV-2.^{9,11,16-18}

Existen publicaciones, como cartas a editores y reportes de casos, que sugieren una asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el síndrome de Guillain-Barré. Este se caracteriza por una polirradiculopatía inmunomediada aguda o subaguda, con debilidad en grados variables de miembros o pares craneales, pérdida de reflejos tendinosos profundos, síntomas sensoriales y disautonómicos, debido a la desmielinización de raíces nerviosas, nervios periféricos o daño axonal.¹⁹⁻²²

Conclusiones

Factores virales, como mutaciones en genes específicos que aumenten la virulencia del SARS-CoV-2, y factores asociados al huésped (edad avanzada, comorbilidades, inmunosupresión), así como la interacción entre virus y huésped, son las condiciones que pueden explicar las diferencias en el grado de compromiso del sistema nervioso en la infección por el SARS-CoV-2. Las complicaciones neurológicas son muy variables en su presentación clínica, y su prevalencia y el impacto en la evolución de la enfermedad son inciertos. Esto refuerza la necesidad de llevar a cabo estudios epidemiológicos y de investigación que permitan caracterizar el compromiso neurológico por esta entidad.

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization, Geneva, mayo 2, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. (Consulta: 2 de mayo, 2020)
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92(6): 552-555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203(2): 631-637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol* 2004; 203(3): 740-743. <https://doi.org/10.1002/path.1597>
- Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 2016; 213(5): 712-722. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008; 82(15): 7264-7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
- Matsuda K, Park CH, Sunden Y, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol* 2004; 41(2): 101-107. <https://doi.org/10.1354/vp.41-2-101>
- Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020; S0889-1591 (20) 30357-3. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; e201127. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23): 2268-2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): 420-422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study (3/3/2020). Disponible en: <https://ssrn.com/abstract/43550025>. (Consulta: 3 de mayo, 2020).
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Kwee RM, Krdzalic J, Fasen BACM, et al. CT scanning in suspected stroke or head trauma: is it worth to go the extra mile and include the chest to screen for COVID-19 infection? *Am J Neuroradiol* 2020. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6607>
- Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol* 2020; 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>
- Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(6): 516-518. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.003>
- Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(4): e741. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>
- Otmani H, Moutawakil B, Rafai MA, et al. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence! *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176(6): 518-519. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.007>

Cómo citar este artículo: Tumino L, Álvarez HJM, Arturi J, et al. COVID-19: Fisiopatología y manifestaciones neurológicas. Revisión narrativa. RATI. 2020;37(2)24-28.

