

## **Compromiso del sistema nervioso después de la infección con COVID-19 y otros coronavirus**

### Resumen

Las infecciones virales tienen efectos perjudiciales en las funciones neurológicas, e incluso pueden causar daños neurológicos graves. Muy recientemente, los coronavirus (CoV), especialmente el del síndrome respiratorio agudo severo CoV 2 (SARS-CoV-2), exhibe propiedades neurotrópicas y también pueden causar enfermedades neurológicas. Se informa que el CoV se puede encontrar en el cerebro o en el líquido cefalorraquídeo. La biopatología de estos virus neuroinvasivos aún no se conoce de manera completa y, por lo tanto, es importante explorar el impacto de las infecciones por CoV en el sistema nervioso. Aquí, revisamos la investigación sobre las complicaciones neurológicas en las infecciones por CoV y los posibles mecanismos de daño al sistema nervioso.

### **1. Introducción**

En diciembre de 2019, la epidemia de la Enfermedad del Virus Corona 2019 (COVID-19) surgió en Wuhan, China. El virus se conoce como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo especialmente severo (SARS-CoV-2). Recientemente se documentó que, además de los síntomas sistémicos y respiratorios, el 36.4% (78/214) de los pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas neurológicos, como dolor de cabeza, alteración de la conciencia y parestesia. Los pacientes gravemente afectados tienen más probabilidades de desarrollar síntomas neurológicos que los pacientes con enfermedad leve o moderada. Además, los informes de autopsias han revelado edema de tejido cerebral y degeneración neuronal parcial en pacientes fallecidos.

El 4 de marzo de 2020, el Hospital Ditan de Beijing informó por primera vez un caso de encefalitis viral causada por un nuevo coronavirus (CoV) que ataca al sistema nervioso central (SNC). Los investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo por secuenciación del genoma. Esto hace pensar que COVID-19 tiene el potencial de causar daño al sistema nervioso. Con la actual pandemia de COVID-19, es particularmente necesario informar a los médicos sobre el impacto de varias infecciones por CoV en el SNC. Este artículo revisa la epidemiología, los posibles mecanismos de neuroinvasión y las estrategias de manejo relacionadas con las infecciones por CoV con posible afectación del sistema nervioso.

## **2. Infecciones por CoV que afectan el SNC**

Muchas infecciones virales pueden causar daños graves a la estructura y función del sistema nervioso, incluida la encefalitis grave debida a infecciones virales en el SNC, encefalopatía tóxica causada por infecciones virales sistémicas graves y lesiones desmielinizantes agudas graves que se desarrollan después de infecciones virales. Algunos virus son neurotrópicos y pueden invadir los tejidos nerviosos y causar infecciones de macrófagos, microglia o astrocitos que funcionan inmunológicamente en el SNC.

Los CoV tienen un diámetro promedio de 100 nm y son esféricos u ovalados. Hay grandes picos de glicoproteínas de membrana viral en la superficie y, cuando se observan por microscopía electrónica, estas partículas de virus teñidas negativamente muestran una forma típica de corona. El CoV es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo, que alberga el genoma más grande entre los virus de ARN conocidos actualmente, con una longitud del genoma de aproximadamente 26–32 kb. El agente patógeno del nuevo brote de neumonía en curso es el nuevo CoV 2019 (SARS-CoV-2), que es el séptimo CoV conocido que puede infectar a los humanos; los seis restantes son HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV y MERS-CoV. Los tipos más comunes e importantes de infecciones por CoV con daño potencial al sistema nervioso se describen a continuación.

### **2.1. SARS-CoV**

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es una enfermedad respiratoria zoonótica causada por el SARS-CoV que comenzó en Asia y se extendió por todo el mundo en 2003. Tiene las características de inicio agudo y una fuerte infectividad, y es una gran amenaza para la salud humana. Las principales manifestaciones clínicas del SARS son fiebre, escalofríos, tos seca y dificultad para respirar. En casos severos, puede ocurrir insuficiencia respiratoria y muerte. Además, el SARS-CoV podría inducir enfermedades neurológicas como la polineuropatía, la encefalitis y el accidente cerebrovascular isquémico aórtico. Los estudios de autopsia demostraron que podían detectarse signos de edema cerebral y vasodilatación meníngea en la mayoría de los casos de SARS. Además, podría detectarse en el cerebro la infiltración de monocitos y linfocitos en la pared de los vasos, cambios isquémicos de las neuronas, desmielinización de las fibras nerviosas, así como las partículas del virus SARS-CoV y las secuencias del genoma.

## 2.2. MERS-CoV

El Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS), causado por MERS-CoV, se origina en los murciélagos, y el huésped intermedio es el camello. Los pacientes con infección por MERS-CoV generalmente presentan síntomas relacionados con la neumonía, como fiebre, mialgia, tos y disnea. Los casos graves pueden conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock séptico, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Se sabe que MERS-CoV es potencialmente neuroinvasivo, y que un estudio retrospectivo encontró que el 25.7% de los pacientes con MERS pueden desarrollar síntomas neuropsiquiátricos y el 8.6% de los pacientes tienen convulsiones. También se informó que casi 1/5 de los pacientes con infección por MERS-CoV muestran síntomas neurológicos durante el proceso de infección, incluidos, entre otros, trastornos de la conciencia, parálisis, accidente cerebrovascular isquémico, síndrome de Guillain-Barré y otras intoxicaciones o neuropatía infecciosa. Curiosamente, sus complicaciones neurológicas no se acompañan de síntomas respiratorios, sino que se retrasan de 2 a 3 semanas.

## 2.3. SARS-CoV-2

La similitud genética entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV es de 79.5%, y su similitud con el coronavirus de murciélago es de 96%. Los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tienen síntomas de diversos grados, que van desde fiebre o tos leve hasta neumonía y una amplia participación de múltiples funciones orgánicas con una tasa de mortalidad del 2% al 4%. En la actualidad, los datos clínicos han revelado que algunos pacientes con COVID-19 tienen síntomas similares a las infecciones intracraneales, como dolor de cabeza, epilepsia y alteración de la conciencia. Además, un número creciente de pacientes con COVID-19 informan una pérdida repentina del olfato o del sabor. Por lo tanto, es probable que se observe anosmia y disgeusia en pacientes con COVID-19. De hecho, algunos pacientes incluso desarrollan síntomas relacionados con COVID-19 solo después de mostrar síntomas neurológicos. Recientemente, el Hospital Ditan de Beijing reportó por primera vez un caso de encefalitis viral causada por el nuevo CoV que ataca el SNC. Los investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante secuenciación del genoma, agregando apoyo a la teoría de que este nuevo virus de la neumonía también puede causar daño al sistema nervioso. Por lo tanto, es probable que otros patógenos, como las bacterias, puedan destruir la barrera hematoencefálica, y las infecciones intracraneales secundarias pueden causar dolores de cabeza, vómitos en chorro, pérdida visual y convulsiones de extremidades en pacientes con síntomas graves de COVID-19.

## 3. Enfermedades del sistema nervioso relacionadas con infecciones por CoV

### 3.1 Encefalitis viral

La encefalitis se refiere a lesiones inflamatorias en el parénquima cerebral causadas por agentes patógenos, incluido el daño neuronal y las lesiones del tejido nervioso. Se caracteriza por un inicio agudo, y los síntomas comunes incluyen dolor de cabeza, fiebre (principalmente fiebre alta), vómitos, convulsiones y trastornos de la conciencia. El diagnóstico precoz de la encefalitis viral es crítico. En la epidemia de neumonía en curso, el equipo de tratamiento del Hospital Ditan de Beijing confirmó la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19 por secuenciación del genoma, verificando clínicamente la encefalitis viral. Esto proporcionó una base sólida para el CoV que causa la encefalitis.

### 3.2. Encefalopatía tóxica infecciosa

La encefalopatía tóxica infecciosa, también conocida como encefalitis tóxica aguda, se refiere a un tipo de síndrome de disfunción cerebral reversible causado por factores como toxemia sistémica, trastornos metabólicos e hipoxia durante el proceso de infección aguda. Los cambios patológicos básicos en esta enfermedad incluyen edema cerebral, sin evidencia de inflamación en el análisis del líquido cefalorraquídeo. Sus síntomas clínicos son complejos y diversos. Los pacientes con un curso leve de la enfermedad pueden desarrollar dolor de cabeza, disforia, trastorno mental y delirio. Los pacientes gravemente afectados pueden experimentar desorientación, pérdida de conciencia, coma y parálisis. La infección viral aguda también es una causa importante de esta enfermedad, ejemplificada por una infección respiratoria causada por CoV. Los pacientes con COVID-19 a menudo sufren de hipoxia severa y viremia, que tiene el potencial de causar encefalopatía tóxica. Además, casi el 40% de los pacientes con COVID-19 desarrollan dolor de cabeza, alteración de la conciencia y otros síntomas de disfunción cerebral, y un estudio de autopsia informó que se ha detectado edema en el tejido cerebral de pacientes con COVID-19. **En conjunto, estos hallazgos proporcionan la evidencia de que COVID-19 podría causar encefalopatía tóxica infecciosa, aunque se requieren estudios detallados**

### 3.3. Enfermedad cerebrovascular aguda

Una cantidad considerable de evidencia indica que la infección relacionada especialmente con las vías respiratorias es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular aguda. Los datos del uso de modelos experimentales de ratones sugieren que el virus de la influenza

puede agravar la lesión cerebral isquémica al desencadenar una cascada de citocinas y aumentar el riesgo de hemorragia cerebral después del tratamiento con activador de plasminógeno de tipo tisular. Se ha informado ampliamente que la infección de CoV, especialmente el SARS-CoV-2, causa síndrome de tormenta de citoquinas, que pueden ser uno de los factores que causan la enfermedad cerebrovascular aguda. Además, los pacientes críticos con infecciones graves por SARS-CoV-2 a menudo muestran niveles elevados de dímero D y reducción plaquetaria severa, lo que puede hacer que estos pacientes sean propensos a eventos cerebrovasculares agudos. Por lo tanto, es probable que durante las infecciones por CoV, los pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular sean alertados con respecto a la ocurrencia de eventos cerebrovasculares agudos.

## **4. Mecanismos de las infecciones por CoV sobre el daño del sistema nervioso.**

### **4.1. Lesión por infección directa**

El material genético e incluso las proteínas de varios virus a menudo se pueden detectar en muestras de tejido del sistema nervioso (como el líquido cefalorraquídeo o el cerebro), lo que sugiere que los virus pueden invadir directamente el sistema nervioso y causar daño neurológico.

#### **4.1.1 Vía de circulación de la sangre**

Un virus típico que ingresa al SNC a través de la circulación sanguínea es el virus JE, que se multiplica en las células vasculares del área de la piel afectada por la picadura del mosquito. Posteriormente se libera en la sangre para reproducirse en macrófagos mononucleares en todo el organismo. La liberación secundaria a la sangre puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a través de las citocinas producidas, promoviendo así que el virus ingrese al cerebro y causando encefalitis viral. Aunque existen pruebas poco frecuentes de que el CoV, especialmente el SARS-CoV-2, invada el sistema nervioso a través de la vía de circulación sanguínea, se esperan estudios posteriores.

#### **4.1.2. Vía neuronal**

La vía neuronal es un vehículo importante para que los virus neurotrópicos ingresen al SNC. Los virus pueden migrar infectando las terminaciones nerviosas sensoriales o motoras, logrando el transporte neuronal retrógrado o anterógrado a través de las proteínas motoras, la dineína y las

kinesinas. Un ejemplo de una vía neuronal es la del transporte neuronal olfatorio. La organización anatómica única de los nervios olfativos y el bulbo olfatorio en la cavidad nasal y el prosencéfalo lo convierten efectivamente en un canal entre el epitelio nasal y el SNC.

Como consecuencia, el CoV puede ingresar al cerebro a través del tracto olfativo en las primeras etapas de infección nasal. Por ejemplo, después de que el CoV infecta las células nasales, puede alcanzar todo el cerebro y el líquido cefalorraquídeo a través del nervio olfativo y el bulbo olfatorio en 7 días y causar inflamación y reacción desmielinizante. Sin embargo, la eliminación del bulbo olfativo en los ratones resultó en una invasión restringida de CoV en el SNC. Gu y col. también detectaron partículas del virus del SARS y secuencias del genoma en neuronas cerebrales. Las observaciones mencionadas aquí indican que CoV puede invadir el SNC desde la periferia a través de las vías neuronales.

## 4.2. Lesión por hipoxia

Cuando el virus prolifera en las células del tejido pulmonar, causa exudación inflamatoria alveolar e intersticial difusa, edema y la formación de membranas transparentes. Esto, a su vez, conduce a trastornos del intercambio de gases alveolares 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 las células cerebrales, edema intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral e incluso dolor de cabeza debido a isquemia y congestión. Si la hipoxia continúa sin cesar, el edema cerebral y el trastorno de la circulación cerebral pueden empeorar bruscamente. Con la hipertensión intracraneal, la función cerebral se deteriora gradualmente y se puede observar somnolencia, edema conjuntival bulbar e incluso coma. Además, para pacientes con un riesgo particular de desarrollar enfermedad cerebrovascular, la hipoxia también puede inducir la aparición de enfermedad cerebrovascular aguda, como accidente cerebrovascular isquémico agudo. Debido al hecho de que los pacientes con COVID-19 a menudo sufren de hipoxia severa, la lesión por hipoxia puede causar daños posteriores en el sistema nervioso

## 4.3. Lesión inmune

El daño del sistema nervioso causado por la infección viral puede estar mediado por el sistema inmune. La patología de las infecciones virales graves está estrechamente relacionada con el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El SIRS podría iniciarse de manera anormal en la neumonía severa causada por la infección por CoV, mientras que la intervención antiinflamatoria temprana previene eficazmente el daño inmune y reduce el riesgo de

lesiones en el sistema nervioso. Además, el SARS y COVID-19 han provocado una gran cantidad de muertes, la mayoría de las cuales se han debido a fallas en múltiples órganos (MOF) causadas por SIRS inducidos por virus o trastornos inmunes similares a SIRS. La persistencia de las infecciones por CoV y su capacidad para infectar macrófagos, microglia y astrocitos en el SNC son particularmente importantes. Un virus neurotrópico puede activar las células gliales e inducir un estado proinflamatorio. La interleucina (IL) -6, un miembro importante de la tormenta de citoquinas, se correlaciona positivamente con la gravedad de los síntomas de COVID-2019. Además, los experimentos 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- $\alpha$  después de ser infectados con CoV. Además, la activación de las células inmunes en el cerebro causará inflamación crónica y daño cerebral.

#### **4.4. Enzima convertidora de angiotensina 2**

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un factor de protección vascular cardio-cerebral que existe en una variedad de órganos, incluidos el sistema nervioso y los músculos esqueléticos, y desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial y los mecanismos de lucha contra la aterosclerosis. Mientras tanto, ACE2 también es un objetivo importante para varios CoV y virus de la influenza. Al unirse a los receptores ACE2, los virus mencionados anteriormente pueden causar presión arterial anormalmente elevada y aumentar el riesgo de hemorragia cerebral. Además, dado que la proteína espiga de SARS-CoV-2 podría interactuar con ACE2 expresada en el endotelio capilar, el virus también puede dañar la barrera hematoencefálica e ingresar al SNC al atacar el sistema vascular.

#### **4.5. Otros**

Las propiedades biológicas del SNC pueden facilitar la exacerbación del daño neurológico causado por las infecciones por CoV. El SNC tiene una estructura parenquimatosa densa y la falta habitual de permeabilidad de sus vasos sanguíneos es una barrera para la invasión de virus. Sin embargo, si un virus obtiene acceso al SNC, es difícil eliminarlo. Debido a la falta de antígenos complejos de histocompatibilidad importantes en las células nerviosas, la eliminación de virus en las células nerviosas depende únicamente del papel de las células T citotóxicas; Sin embargo, la apoptosis de las neuronas maduras después de la infección por el virus también tiene un efecto relativamente protector. Además, las características de la homeostasis de las células en el SNC también contribuyen a la existencia continua del virus.

## 5. Conclusión

Las infecciones por CoV pueden afectar el sistema nervioso, y actualmente se cree que el CoV junto con los mecanismos inmunes del huésped puede convertir estas infecciones en afecciones persistentes que pueden conducir a enfermedades neurológicas. Por lo tanto, los pacientes con infección por CoV deben ser evaluados temprano para detectar síntomas neurológicos, como dolor de cabeza, trastorno de la conciencia, parestesia y otros signos patológicos. El análisis oportuno del líquido cefalorraquídeo y el conocimiento y manejo de las complicaciones neurológicas relacionadas con la infección son claves para mejorar el pronóstico de los pacientes críticos.

Artículo completo aquí:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120303573>