

REVISIÓN

LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN COVID-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

NEUROLOGICAL DISORDERS IN COVID-19: CLINICAL INVOLVEMENT AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Juan Carlos García-Moncó

Jefe de Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao

Palabras clave:

COVID-19;
Coronavirus;
Complicaciones
neurológicas;
Pandemia.

Keywords:

COVID-19;
Coronavirus;
Neurological
complications;
Pandemic.

Resumen

La pandemia reciente de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 condiciona una enfermedad grave pulmonar con afectación multisistémica. Recientemente se han observado una serie de problemas neurológicos asociados a esta infección, que incluyen la falta de olfato (anosmia) y gusto (ageusia), cefalea, mialgias, estados confusionales (encefalopatías), mareo, crisis epilépticas, Ictus, y parálisis de nervios craneales y periféricos. Tanto un daño directo viral como diversos por mecanismos inflamatorios e inmunológicos secundarios a la infección pueden ser responsables de dichas alteraciones del sistema nervioso. El acceso del virus al sistema nervioso puede tener lugar tanto desde el torrente sanguíneo como a través de los propios nervios periféricos (mediante transporte retrógrado). No existe una terapia específica para estos problemas, por lo que el tratamiento es sintomático o de apoyo en las diversas condiciones. Con frecuencia se produce una tendencia a la trombosis arterial y venosa, por lo que la anticoagulación ha de ser considerada con frecuencia en estos pacientes.

Abstract

The recent COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has conditioned a severe pulmonary disease with multi-system involvement. Recently, a variety of neurological disorders has been associated with this infection, including lack of smell (anosmia), lack of taste (ageusia), headache, myalgias, confusional states (encephalopathies), dizziness, seizures, strokes, and cranial and peripheral nerve palsies. A direct damage by the virus as well as secondary inflammatory and immune mechanisms triggered by the viral infection may be responsible for the nervous system abnormalities. The virus can gain access to the nervous system from the bloodstream and/or through the peripheral nerves in a retrograde transport. There is no specific therapy for these problems, thus treatment is symptomatic and supportive. Oftentimes a prothrombotic state is created during the infection; hence, anticoagulation should be considered in those patients.

INTRODUCCIÓN

El brote de infección por coronavirus originado en diciembre del 2019 en la provincia china de Wuhan representa la tercera epidemia por este tipo de virus en el siglo 21, sobrepasando en el número de afectados a las conocidas como SARS (*severe acute respiratory syndrome*) y MERS (*Middle East respiratory syndrome*), que ocurrieron en el 2012 y el 2002, respectivamente. La enfermedad se conoce como COVID-19 y está causada por un coronavirus denominado SARS-Cov-2.

Desde el principio de la pandemia quedó patente que el coronavirus ataca fundamentalmente a las vías respiratorias bajas y da lugar a una neumonía inters-

ticial bilateral grave que pueda acabar con la vida del paciente. En paralelo con esta afectación se produce una serie de fenómenos sistémicos inflamatorios, en parte mediados por una liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios que acaban produciendo un fallo multiorgánico. El sistema nervioso no escapa a esta afectación y se han descrito un número de complicaciones neurológicas asociadas a la COVID-19 que describimos a continuación.

Los coronavirus son virus con ARN que se dividen en 3 géneros: alfa-, beta-, y gama-coronavirus. Afectan a diversas especies animales y varios de ellos pueden afectar además al ser humano. Entre los beta-coronavirus se encuentran los responsables del SARS inicial (virus SARS CoV-1), el virus del MERS (MERS-CoV), y el virus SARS-CoV-2.

Autor para la correspondencia

Juan Carlos García-Moncó

Hospital Universitario de Basurto

Avda. Montevideo, 18 · 48013 Bilbao · Bizkaia

E-Mail: hospit05@sarenet.es

MECANISMOS DE ACCESO VIRAL AL SISTEMA NERVIOSO

El virus del SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) para penetrar en las células de los mamíferos. Por tanto, el daño será mayor en aquellas células y órganos con mayor expresión del receptor ECA-2, como es el caso de las vías respiratorias inferiores, lo que explica la frecuente neumonía intersticial en esta infección viral. Además, el receptor ECA-2 está presente en el endotelio vascular (incluido el del Sistema Nervioso), el intestino delgado, y el riñón. Dentro del sistema nervioso se ha sugerido una expresión de este receptor en la sustancia negra, los ventrículos, el giro temporal medial, la corteza del cíngulo, y el bulbo olfatorio (1), pero estos hallazgos requieren confirmación. Por el momento, los problemas neurológicos como veremos más adelante no se ajustan a dicha distribución anatómica (por ejemplo, el parkinsonismo no es un cuadro clínico típico como se hubiera esperado de una afectación de la sustancia negra).

Aunque en el momento actual hay dudas sobre el neurotropismo de este virus, existen varios mecanismos posibles para su acceso al sistema nervioso central:

- a La vía trans-sináptica a través de neuronas infectadas. Según esta teoría, el virus infectaría las terminales de los nervios periféricos, propagándose retrógradamente a lo largo de las sinapsis hasta alcanzar el sistema nervioso. Este mecanismo se ha implicado en la disfunción de las neuronas de los centros cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo que daría lugar al fallo respiratorio de estos pacientes.
- b A través del nervio olfatorio. El virus penetraría a través del bulbo olfatorio (el área más precozmente infectada) y se extendería a las áreas cerebrales relacionadas (corteza piriforme e infralímbica, ganglios basales, y rafe medio mesencefálico). Todas estas regiones tienen conexiones de primer o segundo orden con el bulbo olfatorio.
- c Por infección directa del endotelio vascular que compone la barrera hematoencefálica (BHE) y que permitiría su paso hasta el sistema nervioso.
- d Por migración a través de la BHE en el interior de los leucocitos infectados, en un mecanismo conocido como “caballo de Troya”.

MECANISMOS DE DAÑO NEUROLÓGICO

Tanto la infección viral directa en el tejido nervioso como los mecanismos inflamatorios indirectos pueden estar implicados en la patogenia de las manifestaciones neurológicas de esta infección.

La evidencia de infección directa como en otras infecciones virales es escasa hasta el momento. La

detección de genoma viral en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante prueba de PCR (reacción de polimerasa en cadena) ha sido negativa en la mayoría de casos en los que se ha practicado esta prueba, incluyendo pacientes con síndrome de Guillain-Barré, crisis epilépticas y encefalitis (2-4). Por otro lado, los estudios anatomopatológicos de series de autopsias han sido también negativos al respecto, sin encontrar evidencia de encefalitis o vasculitis (5, 6). En un caso aislado de autopsia se encontraron partículas virales en el endotelio capilar y en algunas neuronas del lóbulo frontal (7).

Los mecanismos indirectos parecen más implicados en la génesis de los problemas neurológicos asociados a COVID-19. En los diferentes estadios de la infección se produce una importante liberación de mediadores inflamatorios sistémicos que incluyen citocinas como IL-6, que pueden contribuir a la disfunción neurológica que ocurre a diferentes niveles del sistema nervioso. Así, por ejemplo, la liberación de dímero-D, una proteína pro-trombótica contribuye a la génesis de trombos arteriales que dan lugar a un Ictus isquémico en determinados pacientes. Esta teoría es consistente con el lapso de tiempo (días-semanas) que ocurre entre la infección y la aparición de los síntomas neurológicos.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A COVID-19

A medida que la pandemia se la desarrollado ha sido evidente que muchos pacientes desarrollaron diversas manifestaciones neurológicas. Inicialmente se comunicaron problemas neurológicos en las series generales de pacientes con problemas respiratorios y posteriormente han ido apareciendo series que específicamente se han focalizado en la descripción de dichas manifestaciones neurológicas. Un estudio realizado en China describió alteraciones neurológicas en un 36.8% de una serie de 214 pacientes ingresados en 3 hospitales de Wuhan (8). Un estudio español en pacientes hospitalizados por COVID-19 en Albacete detectó algún problema neurológico en un 57,4% y en otro llevado a cabo en Bilbao en un 88% de los pacientes (9).

Es muy importante destacar la dificultad para practicar pruebas complementarias en pacientes con COVID-19 dada su elevada contagiosidad que afecta a los aparatos de exploración y a las personas que realizan las mismas. Estas dificultades justifican que en ocasiones no se disponga de la misma información complementaria de la que se dispone en los pacientes no infecto-contagiosos.

A continuación, describimos por separado cada uno de dichos problemas neurológicos.

a) Alteración del olfato: anosmia

Desde el inicio de la pandemia fue patente que determinados pacientes aquejaban una falta de olfato repentina acompañada en algunos de ellos por falta

de gusto (ageusia). Si bien es cierto que la anosmia ocurre en otras infecciones virales de las vías respiratorias altas, incluyendo la gripe, el contexto en el que se estaba produciendo, así como su frecuencia orientaban claramente al virus SARS-CoV-2 como el responsable. Esto se pudo confirmar en estudios posteriores, tanto europeos como asiáticos (10, 11). La anosmia ha sido descrita entre un 5.6 y un 85.6% de los pacientes. El amplio intervalo está justificado por el método de detección, que ha ido desde la queja espontánea del paciente al uso de cuestionarios específicos de una forma sistematizada. La anosmia es reversible en la mayoría de los pacientes en varias semanas, aunque queda como secuela en un número de ellos.

b) Cefalea

El dolor de cabeza está presente entre un 13 y un 44% (8, 9, 12) de los pacientes con infección COVID-19 y puede ser persistente incluso una vez superada la infección pulmonar. Suele ser un dolor opresivo, de mediana intensidad y holocraneal. En un porcentaje elevado de los pacientes no había antecedentes previos de cefalea, por lo que se puede hablar de una cefalea de reciente comienzo atribuida a la infección.

c) Mialgias

Los dolores musculares difusos son frecuentes en los pacientes con COVID-19 y se describieron como parte del espectro clínico en las series iniciales de pacientes respiratorios en China. Aparecen en un 10-40% de los pacientes (8, 9, 12) y no se asocian a valores elevados de creatin fosfokinasa (CK), por lo que no parece que su origen sea la necrosis muscular, sino más bien el efecto de los mediadores inflamatorios sistémicos.

d) Mareo inespecífico – inestabilidad

En torno a un tercio de los pacientes presenta una sensación de inestabilidad y mareo sin características vertiginosas y que no responden aparentemente a lesiones estructurales en el aparato vestibular. Esta inestabilidad mejora a lo largo de semanas.

e) Encefalopatía

Se trata de un problema menos frecuente pero que aparece en pacientes con enfermedad grave. El término encefalopatía se refiere a una disfunción cerebral difusa, con desorientación y confusión, y que responde a un origen multifactorial. Puede estar causado por problemas metabólicos tales como fallo renal o hepático, alteraciones de los electrolitos, hipoxemia, y daño mediado por citocinas y otros mediadores inflamatorios. El daño viral directo parece poco probable, y en los pacientes a los que se ha practicado una punción lumbar el LCR ha sido consistentemente normal y con una PCR negativa para el virus. Algunos pacientes presentan crisis epilépticas no convulsivas que pueden contribuir a la encefalopatía y que requieren un tratamiento específico.

f) Ictus

La infección por SARS-CoV-2 se asocia a un daño endotelial difuso y a la producción de marcadores inflamatorios, algunos de los cuales facilita la producción de trombosis venosa y arterial, lo que origina un Ictus cerebral que en algunos pacientes es particularmente grave (13). Un fenómeno peculiar que ha ocurrido durante la pandemia actual es que los pacientes con un Ictus de menor gravedad han sido reticentes a acudir a las Urgencias de los hospitales, por lo que el número de ingresos por esta causa ha disminuido con respecto al año anterior, aunque su gravedad ha sido superior. Aunque la mayoría de los Ictus han sido secundarios a una obstrucción arterial, también han ocurrido Ictus venosos en el contexto de esta infección (14), así como hemorragias cerebrales. La frecuencia del Ictus se sitúa en torno a un 5% de los pacientes con COVID-19 (15).

g) Síncope

Algunos pacientes (< 10%) presentan una pérdida de conciencia de características sincopales en el contexto de la infección (8, 9). Su aparición obliga a descartar una causa cardiológica, dado que estos pacientes pueden presentar problemas cardíacos asociados, tales como miocarditis o arritmias.

h) Crisis epilépticas

La aparición de crisis epilépticas en pacientes con COVID-19 no es frecuente, pero ocurre en pacientes con enfermedad grave (16, 17). En algunos casos se produce un estatus epiléptico, una condición de elevada gravedad en sí misma y que requiere una actuación inmediata. Algunos pacientes diagnosticados de encefalitis por SARS-CoV-2 presentaron crisis epilépticas como parte de su cuadro clínico. En tres de ellos la PCR viral fue positiva en el LCR (2-4). La resonancia magnética cerebral fue normal, excepto en un caso en el que había una hiperintensidad de señal en el lóbulo temporal derecho.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A COVID-19

A falta de tratamientos específicos antivirales, el manejo de los pacientes con las complicaciones mencionadas es sintomático y va dirigido a cada una de las causas que lo producen. Así, los pacientes con encefalopatía han de ser tratados mediante la corrección de las situaciones asociadas subyacentes, en particular cuidando la aparición de hipoxemia.

Los pacientes con Ictus isquémico deben ser valorados en particular con respecto a la necesidad de anticoagulación dada la tendencia hipercoagulable que se establece en esta infección. Pueden ser tratados en su fase aguda mediante el uso de trombolíticos y trombectomía mecánica en una forma similar a los pacientes no infectados, aunque teniendo en cuenta que las precauciones para esta última técnica han de ser extremadas para evitar

contagios. Es importante, y así se ha establecido como protocolo en los hospitales de nuestro país, que cuando se realiza el estudio diagnóstico mediante TAC cerebral a un paciente con ictus se practiquen cortes a nivel torácico para descartar una posible afectación pulmonar que indique enfermedad COVID-19 asociada.

Las crisis epilépticas requieren un tratamiento anticonvulsivo que además debe tener en cuenta otras terapias que el paciente pueda estar recibiendo; en este sentido, el levetiracetam es un fármaco seguro en estos pacientes.

El resto de problemas requiere un manejo sintomático y la tan ansiada vacuna hará que la infección llegue a controlarse, y por ende que estos problemas desaparezcan.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *bioRxiv*. 2020;10.1101/2020.04.07.030650:2020.04.07.030650.
2. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun*. 2020;10.1016/j.bbi.2020.04.024.
3. Hung EC, Chim SS, Chan PK, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 2003;49(12):2108-2109.
4. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;10.1016/j.ijid.2020.03.062.
5. Schaller T, Hirschbuhl K, Burkhardt K, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8907.
6. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2019373.
7. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25915.
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;10.1001/jamaneurol.2020.1127.
9. García-Moncó JC, Cabrera Muras A, Erburu-Iriarte M, et al. Neurological Manifestations in a Prospective Unselected Series of Hospitalized COVID-19 patients. *Neurol Clin Practice*. 2020 DOI: 10.1212/cpj.0000000000000913.
10. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;1(10):28692.
11. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.8391.
12. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The AL-BACOVID registry. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.0000000000000937.
13. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385-389.
14. Hughes C, Nichols T, Pike M, Subbe C, Elghenzai S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis as a Presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691.
15. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;10.1136/svn-2020-000431.
16. Karimi N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020;22(3):e102828.
17. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Moncó J.C.

La afectación del sistema nervioso en Covid-19

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 209-212

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev14