

Mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 sobre el sistema nervioso Pathophysiological mechanisms of COVID-19 on the nervous system

*^IDr. Erie Rafael Roche González  

^{II}Dra. Judith Cabrera González  

^{III}Dra. Yissel Ameijeiras Galbán  

^IMédico General. Instructor. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de I y II grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora e Investigadora Auxiliar. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". Facultad de Ciencias Médicas Mayabeque. San José de Las Lajas, Cuba

^{III}Especialista de I grado en Neurología. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". San José de Las Lajas, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Dr. Erie Rafael Roche González 

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, se conoce con claridad que las manifestaciones de la COVID-19 abarcan una amplia gama de trastornos neurológicos, aún no bien comprendidos. **Objetivos:** Exponer los principales tipos de alteraciones neurológicas y cognitivas asociadas a la COVID-19. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PubMed y Google Académico. Se incluyeron artículos con acceso gratuito al texto completo, publicados en español o inglés. Fueron excluidos estudios duplicados y cuya calidad científica fue baja, se evaluó a través de la lectura crítica y especializada. Fueron referenciados 48 artículos. **Conclusiones:** Las vías de invasión del SARS-CoV-2, postuladas hasta el momento son la hematogena y la transneuronal. Las teorías fisiopatológicas involucran diferentes mecanismos. Existen varias alteraciones neurológicas y cognitivas asociadas a la COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, fisiopatología, manifestaciones neurológicas y cognitivas

Descriptor: SARS-CoV-2/ fisiología; COVID-19/fisiopatología; manifestaciones neurológicas

ABSTRACT

Introduction: Currently, it is clearly known that the manifestations of COVID-19 cover a wide range of neurological disorders, which are not yet well understood. **Objectives:** Exposing the main types of neurological and cognitive alterations associated with COVID-19. **Methods:** A systematic review was carried out in the PubMed and Google Scholar databases. Articles with free access to the full text, published in Spanish or English, were included. Duplicate studies and those with low scientific quality were excluded; they were evaluated through critical and specialized reading. 48 articles were referenced. **Conclusions:** The invasion routes of SARS-CoV-2, postulated so far, are hematogenous and transneuronal. Pathophysiological theories involve different mechanisms. There are several neurological and cognitive alterations associated with COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, pathophysiology, neurological and cognitive manifestations

Descriptors: SARS-CoV-2/ physiology; COVID-19/ physiopathology; neurologic manifestations

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ocasiona enormes problemas de salud pública mundial, debido a su vertiginosa expansión, es declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia y se cataloga como pandemia el 11 de marzo de 2020.⁽¹⁻⁴⁾

A partir de entonces, se han confirmado más de 19 millones de casos de la COVID-19, con más de 700 000 muertes en todo el mundo.⁽²⁾ Esta enfermedad ha generado gran interés entre el personal dedicado a las ciencias de la salud y la investigación científica, da lugar a la publicación de cuantiosa de literatura, permite tener información nueva de aspectos como las manifestaciones de la enfermedad, fisiopatología, transmisión, prevención y manejo.

En el pasado, otros miembros de la familia coronavirus, del género beta (β) como el caso de los virus del síndrome respiratorio agudo severo SARS-CoV-1 y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), han reportado compromiso a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC).² La COVID-19 afecta el sistema respiratorio y cardiovascular, varios pacientes han cursado con síntomas neurológicos. En las etapas iniciales de la infección por la COVID-19, los síntomas sobre el sistema nervioso central y periférico, pueden ser inespecíficos, esto lleva a un gran retraso en el diagnóstico clínico de las afecciones de este sistema.⁽³⁾

A pocas semanas de la llegada del coronavirus los estudiosos del tema advierten de las posibles complicaciones en el sistema nervioso central y periférico que puede generar el SARS-CoV-2. En una de las áreas más afectadas por las infecciones, en el norte de Italia, un grupo de neurólogos observa que las secuelas de la COVID-19, no se limitan a los pulmones y al corazón, los pacientes presentan signos neurológicos como cefaleas, anosmia o dolores musculares.⁽⁵⁾

Para hacer un seguimiento más exhaustivo de las secuelas neurológicas se abre una planta "Neuro-Covid" que permite investigar con profundidad el impacto clínico del virus, se hace un llamado internacional a la comunidad científica, para monitorizar las complicaciones neurológicas, en las personas que están infectadas por coronavirus.⁽⁵⁾

En abril, la Sociedad Española de Neurología, publica un manual con las indicaciones clínicas

neurológicas del SARS-CoV-2 y la información sobre los mecanismos de acción del virus a nivel del sistema nervioso central periférico y activa un "Registro COVID-19" para recopilar todos los casos.⁽⁵⁾ Desde estas primeras acciones de la comunidad clínica y científica, el interés crece, se estudian de manera sistemática las afectaciones neurológicas y neuropsicológicas causadas por la COVID-19.⁽⁶⁾

A pesar de que ha transcurrido algún tiempo, no se conocen todos los efectos secundarios a largo plazo del coronavirus. Con este artículo se persigue exponer los principales tipos de alteraciones neurológicas y cognitivas asociadas a la COVID-19.

MÉTODOS

Se realiza una revisión integradora; para la búsqueda en la literatura se tiene en cuenta: la identificación del tema y la formulación de las siguientes preguntas orientadoras, ¿Cuáles son las evidencias científicas actuales acerca de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 y su explicación fisiopatológica? Se realiza un análisis crítico de los estudios incluidos; interpretación de los resultados y síntesis del conocimiento.

La búsqueda bibliográfica se realizó en febrero del 2021, en la base de datos: PubMed y Google Académico. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda y operadores booleanos: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, neumonía severa, manifestaciones neurológicas, COVID-19 AND neurología, SARS-CoV-2 AND neurología, donde se encuentran más de 100 publicaciones relacionadas con la entidad. Se referencian 46 fuentes los criterios de selección son artículos con acceso gratuito al texto completo, publicados en español o inglés. Son excluidos estudios duplicados y cuya calidad científica es baja, se evalúan a través de la lectura crítica y especializada y la confrontación entre fuentes.

Se concretan los términos a utilizar en la búsqueda bibliográfica, a través de una consulta al vocabulario estandarizado y trilingüe (español, inglés y portugués) disponible en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de la Biblioteca Virtual en Salud y de los Medical Subjects Headings (MeSH) de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos. Esta investigación facilita la formulación de conclusiones globales basadas en las investigaciones analizadas, reflexiones sobre la realización de investigaciones futuras y las implicaciones prácticas de los conoci-

mientos identificados.

DESARROLLO

El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género betacoronavirus, subfamilia orthocoronavirinae y familia coronaviridae. Los SARS-CoV y MERS-CoV, pueden causar enfermedad grave, mientras que otros miembros de esta familia, como los HKU1, NL63, OC43 y 229E, están asociados a síntomas leves.⁽⁷⁻⁹⁾

Los coronavirus tienen una diversidad genética notable y una capacidad de recombinarse elevada, esto explica el salto interespecie de este grupo emergente que ha afectado al ser humano en las últimas décadas,⁽¹⁰⁾ estos son virus encapsulados y tienen uno de los genomas más grandes de los que están en el ácido ribonucleico (ARN) de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kb.⁽⁹⁾

El término coronavirus se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus, visible por microscopía electrónica, la cual está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula.⁽⁹⁾ En la actualidad, a la luz de los avances científicos y tecnológicos se han postulado varios mecanismos que se proponen explicar los efectos neurológicos de la COVID-19.

Los coronavirus no son virus neurotrópicos, su diana principal es el epitelio respiratorio y el endotelio vascular.⁽³⁾ El SARS-CoV-2, se transmite por vía respiratoria, mediante pequeñas gotitas que se dispersan a uno o dos metros al hablar o toser. La entrada del virus a las células hospederas depende de la proteína S (del inglés spike) que conforma las espículas en la envoltura viral. Estas se fijan al receptor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina dos (ECA2) a través de su dominio de unión al receptor; pero la fusión de membranas requiere de una activación proteolítica de la proteína S garantizada por la proteasa celular de transmembrana 2 (por su sigla en inglés TM-PRSS2).^(3,11,12)

Como se plantea el receptor funcional del virus es la enzima ECA-2, se trata de una metaloproteína. Esta enzima fisiológica se contrapone al sistema renina-angiotensina-aldosterona, regula la presión arterial y el volumen sanguíneo.⁽¹⁰⁾ Su distribución en el organismo humano es amplia, está presente en la superficie del epitelio de alveolos, intestino, arterias y venas, así como otros sectores de la economía corporal y existen evidencias de su presencia

en neuronas y células gliales.^(10,12) En el cerebro humano se ha identificado en el córtex, núcleos grises de la base, hipotálamo y tronco encefálico.^(10,3)

Vías de neuroinvasión:

Los coronavirus llegan al SNC mediante dos vías probables: hematogena y transneuronal.⁽¹⁰⁾

•Vía hematogena: El proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19 compromete la barrera hematoencefálica y desencadena una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías.⁽¹²⁾ La disrupción de la barrera hematoencefálica puede estar asociada a la tormenta de citoquinas, la lentitud de la circulación a nivel capilar, la infección de las células mieloides y su posterior diseminación al SNC.⁽¹²⁻¹⁵⁾

•Transneuronal: Varios virus como el herpesvirus tipo uno o el de la gripe han confirmado su capacidad de llegar al SNC a través de la vía olfatoria.⁽¹²⁾ Esta vía está favorecida por evidencia de que la inoculación transnasal ha manifestado diseminación viral al encéfalo y médula espinal en modelos de infección, en ratas.⁽¹³⁾

Por otro lado, la propagación del virus entre neuronas por transporte axonal se ha señalado en un modelo experimental en coronavirus humano OC43. El virus primero invade las neuronas periféricas y avanza hacia el SNC, través de un mecanismo denominado transporte axonal retrógrado.⁽¹⁶⁾

Una secuencia de una invasión probable puede darse de la siguiente forma:

La presencia extensa de la ECA-2, en el endotelio vascular justifica la lesión inflamatoria a la red vascular en el epitelio nasal que se extiende a través de la lámina cribiforme del etmoides y alcanza a su pazo las fibras nerviosas olfatorias, la acción de leucocitos e interleucinas favorece la invasión neural del virus, los que por transporte axoplásmico alcanzan las estructuras nerviosas centrales. En algunos pacientes con la COVID-19 se ha reportado la presencia del coronavirus en el líquido cefalorraquídeo.^(16,17) Este mecanismo a través de la placa cribiforme ha sido apoyado por la presencia del virus, en el epitelio nasal bulbo olfatorio y por el desarrollo de hiposmia.⁽¹⁷⁾

Queda por esclarecer puntos claves en esta teoría, las neuronas olfativas no expresan los receptores ECA-2 y no se han reportado datos que demuestren la asociación entre las manifestaciones del COVID-19, en el SNC y anosmia⁽¹⁶⁾ A su vez, sí existen datos de que el virus pue-

de infectar las células epiteliales y de sostén del neuroepitelio olfatorio que sí expresan ECA-2.⁽¹⁸⁾

Si bien cualquier célula que exprese esta enzima está en riesgo de infectarse con SARS-CoV-2, la escisión de la proteína S por la proteasa del huésped TMPRSS2 es un paso crítico para inducir la fusión de membrana y la internalización viral por endocitosis con ECA – 2 en el epitelio pulmonar, hecho este que se desconoce en el tejido nervioso.^(19,20)

Resulta tentadora la vía transneuronal olfatoria de invasión para explicar la llegada del virus al SNC, dado su carácter de transmisión respiratoria, puede darse una coexistencia de ambas vías en diferentes contextos y condiciones individuales.

Mecanismos de lesión sobre el Sistema Nervioso.

Se han planteado los siguientes mecanismos de daño neuropatológico:

Lesión hipóxica.

La neumonía severa puede resultar en hipoxia sistémica que resulta en daño cerebral. Los factores contribuyentes incluyen vasodilatación periférica, hipercapnia, hipoxia y metabolismo anaeróbico, estos logran un edema cerebral que trae como consecuencia, un daño neurológico.^(15,20,21)

Otros autores,^(19,20) postulan que al menos en parte, la lesión primaria de neuronas del centro respiratorio bulbar puede explicar la insuficiencia respiratoria, mortal, en los pacientes afectados. De esta manera se evoca un componente central a la insuficiencia respiratoria, basada en el hecho de que las neuronas de los centros bulbares cardiorrespiratorios son más afectadas y mueren más en comparación con neuronas de otras localizaciones del encéfalo en modelos experimentales. Esta argumentación fisiopatológica es conocida como “hipótesis del tronco encefálico”.

Lesión inmunomediada general: efecto cerebral de la tormenta de citoquinas.

El mecanismo inmunitario de lesión cerebral se atribuye al fenómeno conocido como “tormenta de citoquinas”, que implica una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, caracterizada por una liberación excesiva de factores proinflamatorios tales como: interleucina (IL)6, IL 12, IL 15 y factor de necrosis tumoral alfa que parece ser común a varios de los coronavirus,

al SARS-CoV-2.^(19,21) Lo anterior, a su vez, causa una mayor activación de macrófagos, linfocitos y células endoteliales que conducen a una hiperactivación del sistema del complemento y la cascada de coagulación, esto da como resultado una hipercitoquinemia mortal y coagulación intravascular diseminada posterior, en última instancia conduce a una falla multiorgánica.⁽²²⁾

Lesión inmunomediada local: respuesta inflamatoria en encéfalo infectado.

A nivel del propio encéfalo humano, los virus neurotrópicos son capaces de activar a los macrófagos, microglia y astrocitos e inducir un estado proinflamatorio. Primero se da la diferenciación de la microglia en macrófago, la activación del astrocito; el reclutamiento de linfocitos TCD8, lo que conduce a apoptosis mediada por perforinas (respuesta citotóxica).

Luego sobreviene la activación del oligodendrocito y del linfocito B y su diferenciación en célula plasmática apta para la liberación de inmunoglobulinas (respuesta humoral específica).⁽²³⁾ Se ha observado que en cultivos primarios de células gliales infectadas con coronavirus, secretan factores como las interleucinas (IL- 6, IL- 12, IL- 15) y factor de necrosis tumoral alfa, esto conduce a un estado de inflamación responsable del daño cerebral.⁽²⁴⁾

Lesión cerebrovascular.

El aumento en la presión luminal de los vasos cerebrales debido a la unión del virus a los receptores ECA -2, en los vasos sanguíneos, pueden conducir a hemorragia intracerebral.⁽²⁴⁾ Disfunción en el sistema de coagulación como trombocitopenia y aumento de niveles de dímero D, se observan como otros factores de alto riesgo para hemorragia intracraneal que se ha visto con frecuencia en pacientes graves, con infección de SARS-CoV-2.⁽²³⁾

Manifestaciones neuropsiquiátricas de la COVID-19.

Varias han sido las manifestaciones neurológicas identificadas en diferentes contextos, en el curso de la infección por SARS-Cov 2 y durante la convalecencia. Aún resulta insuficiente la evidencia científica que respalde y explique la patogenia de estas.⁽²⁵⁾ No obstante, grupos de investigadores⁽²⁶⁾ han encontrado con cierta regularidad un cortejo de trastornos que hoy, la comunidad científica por consenso, acepta como “manifestaciones neurológicas y complicaciones de la COVID-19”. Una aproximación desde las series de cinco estudios, cuadro 1.

Cuadro 1. Signos, síntomas y complicaciones neurológicas reportadas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 en varias casuísticas

	Mao et al. (n = 214)	Helms et al. (n = 58)	Toscano et al. (n = 5)	Li et al. (n = 221)	Moriguchi et al. (n = 1)
Presencia de manifestaciones sobre el sistema nervioso, n (%)	78 (36.4)	49 (84)	5 (100)	13 (5.8)	1 (100)
Síntomas y signos, n (%)					
Cefalea	28 (13.1)	-	-	-	1 (100)
Mareo	36 (16.8)	-	-	-	-
Anosmia/hiposmia	11 (5.1)	-	2 (40)	-	-
Ageusia, hipogeusia	12 (5.6)	-	2 (40)	-	-
Parálisis/paresia	-	-	5 (100)	-	-
Parestesias	-	-	4 (80)	-	-
Ataxia	1 (0.5)	-	2 (40)	-	-
Neuralgia	5 (2.3)	-	-	-	-
Alteración de conciencia	16 (7.5)	-	-	-	1 (100)
Crisis epilépticas	1 (0.5)	-	-	-	1 (100)
Agitación	-	40 (69)	-	-	-
Confusión	-	26/40 (65)	-	-	-
Arreflexia	-	-	4 (80)	-	-
Signos meníngeos	-	-	-	-	1 (100)
Síndrome disejecutivo	-	15/45 (33)	-	-	1 (100)
Complicaciones neurológicas, n (%)					
Encefalitis/meningitis	-	-	-	-	1 (100)
Síndrome de Guillain-Barré	-	-	5 (100)	-	-
Miopatía	23 (10.7)	-	-	-	-
Enfermedad cerebrovascular isquémica/hemorragica	6 (2.8)	3/13 (23)	-	12 (5.5)	-
Trombosis venosa cerebral	-	-	-	1 (0.5)	-

Fuente: Orozco-Hernández J.P, Marin-Medina D.S, Sánchez-Duque J.A. Semergen. Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 2020 Aug; 46: 106–108. Published online 2020 May 11. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2020.05.004 PMCID: PMC7211628, PMID: 32439269

Se defiende el criterio, en aras de realizar una sistematización didáctica de los principales signos, síntomas, complicaciones sobre el sistema nervioso, provocadas por la COVID- 19, de que estas sean descritas según la porción anatómica que involucran: central o periférica (esta última abarca los trastornos de la unión neuromuscular y del músculo). Este acápite reviste particular interés, dado el valor de su contenido, en la rápida identificación de estas manifestaciones durante el manejo en el medio institucional o ambulatorio del paciente con COVID – 19.

Trastornos del SNC.

Encefalopatía.

Varios estudios^(26,27) reportan encefalopatía como una manifestación de la COVID 19. Un autor y su equipo, obtienen esta condición en 40 % de los pacientes, aunque no se describen

los criterios utilizados. En un estudio⁽²⁷⁾ retrospectivo de las características clínicas de 113 pacientes con COVID-19, en China, se alcanzan 20 pacientes con encefalopatía hipóxica. A su vez, en otra investigación⁽²⁷⁾ y colaboradores informan el primer caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda asociada a COVID-19, en un paciente adulto en Estados Unidos.⁽²⁸⁾ Los autores citados proponen que el mecanismo se deba a la tormenta de citoquinas, lo que resulta en la interrupción de la barrera hematoencefálica y el daño al parénquima cerebral.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Encefalitis y meningitis.

Se han reportado casos de adultos con encefalitis por SARS-CoV-2, los cuales describen manifestaciones clínicas, como alteración del estado de alerta, signos meníngeos como: rigidez de nuca, signo de Kerning y Brudzinski

presentes; alteraciones del tono muscular, hiperreflexia y clonus.⁽²⁹⁾ En los casos reportados se realizan estudios de Líquido Cefalorraquídeo LCR, estos son negativos para SARS-CoV-2, sin embargo el diagnóstico se efectúa por las manifestaciones clínicas y apoyo en imágenes por resonancia magnética cerebral, en estos se muestran cambios o alteraciones ventriculares, en la densidad a nivel temporal mesial e hipocampal, inespecíficas.⁽³⁰⁾

Enfermedad Cerebrovascular (ECV).

La fisiopatología del COVID-19, indica que la alteración pulmonar con subsecuente hipoxia es un factor de riesgo independiente para un evento vascular cerebral agudo.⁽²²⁾ Por otro lado, los factores hematológicos que suceden al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica como las lesiones vasculares endoteliales y tromboembólicas, existen factores de riesgo a considerar para el desarrollo de hemorragias o lesiones isquémicas en el parénquima cerebral.^(31,32) Un estudio⁽³³⁾ retrospectivo de series de casos de Wuhan, China, informa seis casos de ECV en su cohorte de 214 pacientes, de estos cinco son isquémicos y uno hemorrágico. Una cohorte francesa tiene, por su parte, tres casos de accidente cerebrovascular isquémico, detectados en neuroimagen.⁽³⁴⁾

Trastornos desmielinizantes.

Otra alteración frecuente, entre los procesos posinfecciosos virales es el desarrollo de trastornos desmielinizantes,⁽³⁵⁾ esto se manifiesta por alteraciones en el estado de alerta, signos focales y crisis epilépticas en algunos casos,⁽³⁶⁾ las explicaciones al desarrollo de este tipo de alteraciones pueden ser por producción de auto anticuerpos contra células gliales⁽³⁵⁾ y otra explicación puede ser debido al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el proceso proinflamatorio en este síndrome y la tormenta de citoquinas, puede ser también responsable de la activación y lesión de células gliales y su posterior desmielinización.⁽³⁶⁾ A pesar de lo expuesto, no existen evidencias que aseveren una relación entre la esclerosis múltiple, ni la neuromielitis óptica, a consecuencia de la enfermedad.

Mielitis aguda.

Se presenta como una parálisis flácida aguda, con alteraciones sensitivas, según el nivel de localización de la afección,⁽³⁷⁾ es un trastorno pos o para infeccioso,^(36,37) no existe un microorganismo específico causante de esta y puede ocurrir como una enfermedad de causa autoinmune, ante cualquier agente infeccioso, más frecuente virales. En el caso de COVID-19, los reportes médicos existentes son escasos

y atribuyen esta, a la tormenta de citoquinas y a la respuesta inflamatoria sistémica incrementada y demostrada por marcadores como niveles de ferritina, proteína C reactiva, dímero D e IL-6.⁽³⁷⁾

Epilepsia/crisis epilépticas.

Muchos virus, pueden desempeñar un papel en el desarrollo de crisis epilépticas y en la causa de estas. Logratener relación con una infección primaria del sistema nervioso, como parte de la etiología infecciosa descrita en la clasificación más reciente de las epilepsias.^(34, 36,37)

La incidencia y el riesgo de crisis epilépticas sintomáticas agudas, en personas con COVID-19, es evaluada en un estudio, en 42 hospitales de la provincia de Hubei, epicentro de la epidemia, en China. Un total de 304 personas, eran estudiadas, de las cuales 108 tenían una afección grave. Ninguno en esta investigación, tenía historia anterior de epilepsia, ni de crisis epilépticas sintomáticas agudas, como tampoco de estatus epiléptico. Dos personas tenían crisis epilépticas durante la hospitalización, debido a una reacción aguda por estrés e hipocalcemia y el 27 % poseían lesiones cerebrales o desequilibrios metabólicos durante el curso de la enfermedad, hechos que aumentan el riesgo de crisis epilépticas.^(21,22)

No hay evidencia concluyente que sugiriera un riesgo adicional de ataques agudos sintomáticos, en personas con COVID-19.⁽³⁷⁾ Ni el virus ni los posibles factores de riesgo de crisis epilépticas, parecen ser riesgos significativos para la aparición de estas, en el curso de la COVID-19.^(36,37) El análisis hecho por varios autores^(36,38,39) apunta a que la COVID-19 presenta un riesgo mínimo para la crisis epilépticas durante la enfermedad aguda aunque la proporción de individuos enfermos, tiene factores de riesgo que pueden aumentar la propensión a experimentar las crisis epilépticas, por todo ello, deben abordarse de inmediato, para minimizar el riesgo.

Ataxia.

Los reportes de ataxia, asociada a la COVID-19, son raros, esto puede obedecer a la escasa expresión del receptor viral en el cerebelo y su baja invasión en modelos animales.⁽⁴⁰⁾ En el estudio reportan un solo paciente con ataxia y realizan una detallada interpretación descriptiva del sustrato anatómico de ese signo particular.⁽⁸⁾

Cefalea y mareos.

Han sido reportados como síntomas menores asociados con la presentación de COVID-19,

en diferentes informes.⁽²¹⁻²⁹⁾ La incidencia oscila entre el tres y el 12.1 %.⁽²⁶⁾ El mecanismo detallado y la fisiopatología, no se ha discutido en ninguno de estos informes, sin embargo, puede estar asociado, al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el efecto de la acción de citosinas proinflamatorias.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Se coincide con el planteamiento, acerca de que la porción más afectada del sistema nervioso es la central. La gran variedad de estructuras que pueden lesionarse, se justifica el cortejo sintomático y su severidad e impacto, en las funciones neuropsicológicas.

Trastornos del Sistema Nervioso Periférico.

Síndrome de Guillain Barré.

Se sugiere una posible asociación etiológica porque esta neuropatía autoinmune, consigue ser desencadenada por varios procesos infecciosos, entre estos virales y el coronavirus no es una causa ajena a este tipo de enfermedades autoinmunes.⁽⁴¹⁾ En otra investigación⁽⁴²⁾ y colaboradores, se describe la asociación del síndrome de Miller Fisher, una variante del síndrome de Guillain Barré, como manifestaciones neurológicas, en dos pacientes con la COVID-19 positivos, ambos con evolución favorable al tratamiento inmunológico.

Trastornos del gusto y el olfato.

Los trastornos del gusto y del olfato son comunes, son referidos por los pacientes con la enfermedad.⁽²⁰⁻³⁷⁾ Los trastornos del olfato, ya sea una disminución o la pérdida transitoria de este, constituyen una queja clínica frecuente, en diversas afecciones de causa viral del sistema respiratorio.⁽²¹⁾ La evidencia clínica sugiere que la anosmia se asocia con la infección, debido a los receptores ECA - 2 expresados en la mucosa nasal.⁽⁴²⁾

Un estudio⁽⁴²⁾ previo demuestra que las neuronas sensoriales olfatorias no expresan el receptor viral, en contraposición a las células epiteliales de soporte y las células basales, en las que el receptor de la ECA – 2 es abundante. De esta manera, se sugiere que el déficit olfatorio en pacientes con la COVID-19, es causado por la infección directa de células inmediatas que sostienen una constante interrelación morfofuncional, con las neuronas sensoriales.

Otro autor⁽³²⁾ y colaboradores, encuentran en su casuística que la anosmia o hiposmia se precisa en el 30 % de los pacientes. Un autor⁽⁴³⁾ y colaboradores, afirman en su investigación que en pacientes con COVID-19, la anosmia no se acompaña de obstrucción nasal u otros sínto-

mas de rinitis, lo que se debe al daño directo del virus en los receptores olfativos.⁽⁴³⁾ Refieren que en la actualidad, no es posible determinar si hay una recuperación completa del olfato o cuánto tiempo tarda en recuperarse. Se expone que en un número no despreciable de pacientes, la ageusia y la anosmia, pueden representar la primera o la única manifestación sintomática.^(39,40)

La presentación de la anosmia se torna sutil y se ha observado en pacientes que han resultado positivos para el coronavirus, sin otros síntomas. Se espera que con la recuperación de la enfermedad, la mayoría de los pacientes recobren de forma gradual, el sentido del olfato.⁽⁴⁴⁾

Alteraciones neuromusculares.

Los datos sobre la actual pandemia de la COVID-19, con relación al riesgo e impacto para pacientes con la enfermedad neuromuscular, son desconocidos.⁽⁴⁴⁾

Los estudios anatomopatológicos de pacientes con SARS-Cov-2, ponen de manifiesto la presencia de necrosis y atrofia, en el músculo esquelético.^(43,44) En general estos hallazgos se han relacionado con miopatía del enfermo crítico y miopatía esteroidea.⁽⁴⁴⁾ En animales, la activación de la ECA – 2, induce alteraciones del músculo esquelético y reduce la capacidad de ejercicio, con disfunción mitocondrial y disminución del número de filamentos contráctiles que se manifiestan temprano, con posterior atrofia muscular.⁽⁴²⁾

Un estudio⁽⁴⁴⁾ en Wuhan reporta que el daño muscular, está presente en 23 pacientes y que predomina en quienes presentan infección severa. Las mialgias se refieren en la serie de un autor y colaboradores entre el 3.4 % y el 35.8 %, en este, los investigadores encuentran que los pacientes con síntomas musculares tienen cifras más elevadas de la creatincinasa y lactato deshidrogenasa y a su vez, estas son más elevadas, en pacientes con infección severa. Esto puede estar en relación con la presencia de ECA – 2, en el músculo esquelético; sin embargo, el SARS-CoV-2, usa el mismo receptor, no es detectado en el músculo esquelético, en el examen postmortem.⁽⁴³⁻⁴⁶⁾

En la serie de autores⁽⁴⁶⁾, el 15 % de los pacientes relata que presentan mialgias, un 13.7 % mostraba niveles elevados de creatincinasa, el 19 % en los casos graves y se citan dos casos de rabdomiólisis, 0.2 %, en pacientes con COVID-19, no graves. También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la creatincinasa y

fallo múltiple de órganos, como complicación tardía de la COVID-19.

CONCLUSIONES

Las vías de invasión del SARS-CoV-2, postuladas hasta el momento son la hematogena y la transneuronal. Las teorías fisiopatológicas involucran diferentes mecanismos. Existen varias alteraciones neurológicas y cognitivas asociadas a la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*[Internet]. 2005[citado 1 Ago 2023];14 (3):113–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252612/>
2. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol*[Internet]. 2017[citado 1 Ago 2023];13(3):227–33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532318/>
3. 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*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];11(7):995–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094171/>
4. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];94:55–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195378/>
5. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 382:2268–70. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>
6. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 382(26):2574–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/>
7. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];5(3):279–84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371480/>
8. Carod-Artal J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];70:311–22. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2020179>
9. Lippi A, Dominguez R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Movement Disorders*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 35(5):716–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262312/>
10. Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus*[Internet]. [citado 1 Ago 2023];12(4):e7889. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255551/>
11. Accinelli Roberto A, Zhang Xu CM, Ju Wang JD, Yachachin-Chávez JMI, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2020 [citado 1 Ago 2023]; 37(2):302–11. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000200302&lng=es
12. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Publishing Group*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];19(3):149–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127666/>
13. Bagheri SH, Asghari AM, Farhadi M, Shamschiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 34: 62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7500422/>
14. 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*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 92(6):552–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228394/>
15. León-Castellón R, Bender-del-Busto J, Ve

lázquez-Pérez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. [citado 1 Ago 2023]; 10 (2) :[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760>

16.Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 579:265-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>

17.Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. Global Health Research and Policy [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 5(1):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7050133/>

18.Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 77(6):683-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362/>

19.Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO.Ginebra: WHO; c2020[actualizado 1 Ene 2020, citado 1 Ago 2023]. Novel Coronavirus(2019-nCoV)Situation Report-1. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4

20.World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [08.04.2020].

21.Marc D, Dominique JF, Élodie B, Desjardins J, Meessen-Pinard M, Jacomy H, et al. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent agents. ReserchGate [Internet]. 2013[citado 1 Ago 2023]; S/V,SN:93-122. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/243457712_Human_coronavirus_respiratory_pathogens_revisited_as_infectious_neuroinvasive_neurotropic_and_neurovirulent_agents

22.Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and manage-

ment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. Stroke Vascular Neurology [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 5(2):146-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32385132/>

23.AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidanceto US Stroke Centers V Duringthe COVID-19 Pandemiconbehalf Of The AHA/ASA Stroke Council Leadership. Stroke [Internet]. 2020 [citado 1 Ago 2023]; 51(6):1910-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233972/>

24.Ezpeleta D, García D. Manual COVID-19 para el neurólogo general [Internet]. Fuerteventura(Madrid): Sociedad Española de Neurología; 2020. [citado 1 Ago 2023] Disponible en: https://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf

25.Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2019[citado 1 Ago 2023]; 17: 181-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>

26.Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. J Virology [Internet]. 2003[citado 1 Ago 2023]; 77(16): 8801-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC167208/>

27.Velázquez-Pérez L, Vázquez-Mojena Y, Rodríguez-Labrada R. Ataxias hereditarias y COVID-19: posibles implicaciones fisiopatológicas y recomendaciones. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2020 [citado 1 Ago 2023]; 10 (2) Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/801>

28.Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 63(3): 457-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089049/>

29. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 382(6):1-4.

Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2004973?articleTools=true>

30. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng O, Auerbach A, Li F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings National Academy Sciences*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];117(21):11727-34. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2003138117>

31. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 9: 45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186534/>

32. 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*[Internet]. 2004[citado 1 Ago 2023];203(3):740-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167902/>

33. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];20(2): 124-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7081812/>

34. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 382:1708-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>

35. 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*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];80(4):394-400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102535/>

36. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 395 (10229):1033-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>

37. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019

novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];323(11):1061-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>

38. Federación Mundial de Hemofilia[Internet]. Montréal : Federación Mundial de Hemofilia, © 2023[actualizado 2 Abr 2020, citado 1 Ago 2023]. Riesgos específicos del COVID-19 para la comunidad de trastornos de la coagulación. Disponible en: <https://wfh.org/es/article/riesgos-especificos-del-covid-19-para-la-comunidad-de-trastornos-de-la-coagulacion/>

39. Medscape[Internet]. New York: Medscape, © 1994-2023 [actualizado 30 Abr 2020, citado 1 Ago 2023]. COVID-19 y coagulopatía, ¿qué sabemos hoy? Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905365>

40. Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];229(3):e13473. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228251/>

41. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];9:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20035105v2.full.pdf+html>

42. 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 Behavior Immunity*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023]; 87:18-22 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146689/>

43. The protein atlas[Internet]. Uppsala (Suecia):The Human Protein Atlas project is funded by the Knut & Alice Wallenberg foundation; c2020. [actualizado 13 May 2020, citado 1 Ago 2023] Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue/cerebellum>

44. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*[Internet]. 2020[citado 1 Ago 2023];94(22):959-69. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/94/22/959.long>

45. Association of British Neurologists [Internet]. London: Association of British Neurologists, 2020 [actualizado 22 Mar 2020, citado 1 Ago 2023] Association of British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Published March 22, 2020. Disponible en: <https://www.theabn.org/news/495261/ABN-Guidance-on-COVID-19-for-people-with-neurological-conditions.htm>

46. Nikhra V. Exploring pathophysiology of COVID-19 infection: faux espoir and dormant the-

rapeutic options. Int J Clin Virol [Internet]. 2020 [citado 1 Ago 2023];4: 34-40. Disponible en: <https://www.heighpubs.org/hjcv/ijcv-aid1013.php>

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Citar como: Roche González ER, Cabrera González J, Amaeijeiras Galbán Y. Mecanismos fisiopatológicos de la COVID–19 sobre el sistema nervioso. Medimay [Internet]. Jul-Sep [citado: fecha de citado];30(3):332-42. Disponible en: <https://revcmh-bana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1965>

Contribución de autoría.

Participación según el orden acordado por cada uno de los autores de este trabajo.

Autor	Contribución
Dr. Erie Rafael Roche González	Conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, validación, visualización, redacción (borrador original, revisión y edición).
Dra. Judith Cabrera González	Conceptualización, investigación, metodología, recursos, visualización, supervisión, redacción (borrador original, revisión y edición).
Dra. Yissel Ameijeiras Galbán	Conceptualización, investigación, visualización, redacción (borrador original, revisión y edición).



Este artículo se encuentra protegido con una [licencia de Creative Commons Reconocimiento- No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos, siempre que mantengan el reconocimiento de sus autores.