

## Impacto desfavorable de la COVID-19 sobre el sistema nervioso

### Adverse impact of COVID-19 on the nervous system

Yusnier Lázaro Díaz-Rodríguez  

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

**Recibido:** 20 de junio de 2020 | **Aceptado:** 01 de julio de 2020 | **Publicado:** 01 de julio de 2020

**Citar como:** Díaz-Rodríguez YL. Impacto desfavorable de la COVID-19 sobre el sistema nervioso. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado: Fecha de Acceso]; 17(3);e567. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/567>

#### Sr. Director:

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de pandemia debido al alto número de contagiados en todo el mundo por la COVID-19.<sup>(1)</sup> Con el avance en el estudio y la investigación del nuevo coronavirus, se ha puesto en evidencia su repercusión en diferentes sistemas de órganos. Esto contribuye a la alta letalidad del mismo, aspecto que justifica y marca verdaderos retos para la comunidad científica en la conducta a seguir ante los pacientes.

El cuadro clínico del COVID-19 es el de un síndrome similar a la gripe de gravedad leve en la mayoría de los casos, pero en el 15 % de estos se complica por neumonía intersticial y grado variable de insuficiencia respiratoria, con recientes descripciones de compromiso del sistema nervioso.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), el cual se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino. Sin embargo, algunas células como el hepatocito pueden estar infectadas por SARS-CoV, y éstas no tienen expresión del receptor celular de la ACE-2.<sup>(1)</sup> Por lo tanto, aquellos pacientes infectados por la COVID-19 también pueden presentar afectación multisistémica.

La infección por SARS-CoV ha sido reportada en el cerebro de animales de experimentación y de pacientes infectados. Su entrada al sistema nervioso ocurre a través de los nervios olfatorios y posterior diseminación a áreas específicas del sistema nervioso central (SNC). La vía transináptica a través de la ruta que conecta el centro cardiorrespiratorio con mecano y quimiorreceptores en el pulmón y el tracto respiratorio bajo ha sido demostrada en muchos coronavirus, lo cual podría contribuir o tener un gran impacto en la patogenia del fallo ventilatorio en pacientes con COVID-19.<sup>(2)</sup>

Por otra parte, los coronavirus son neurotrópicos, el SARS-CoV-2 no parece ser la excepción y puede infectar tanto neuronas como neuroglías. Las células neurales expresan ACE-2 y la infección directa al SNC junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19 comprometen la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías. Esto pudiera originar diversos procesos neurológicos que potencialmente inducirían trastornos ventilatorios.<sup>(2)</sup>

Cabe destacar que el producto de la insuficiencia ventilatoria desarrollada por pacientes enfermos con COVID-19 no es la lesión pulmonar por sí sola, sino que intervienen elementos de afectación del centro respiratorio en el tronco encefálico, dado por la fisiopatología de la infección.

Mao y col.<sup>(3)</sup> en su estudio evaluaron de manera retrospectiva a 214 pacientes con SARS-CoV-2. De estos el 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, donde predominó la afectación al SNC (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %). Dentro de las manifestaciones del SNC se encontraron mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y epilepsia. Se reportó que el daño muscular estuvo presente en 23 pacientes, y predominó en quienes presentaron infección severa ( $p < 0,001$ ). Los trastornos del gusto, del olfato, de la visión y las neuralgias caracterizaron a la afectación al sistema nervioso periférico.<sup>(3)</sup>

Poyiadji y col.<sup>(4)</sup> reportaron un caso de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda en una paciente con historial de tos, fiebre y trastorno agudo de las funciones mentales, quien fue positiva a SARS-CoV-2. Esto puede sugerir la existencia de una relación entre el SARS-CoV-2 o el aumento de la susceptibilidad a desarrollar complicaciones a nivel del SNC.

El primer caso con síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2 se reportó en una mujer de 61 años de edad, que inicialmente presentó debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en ambos miembros inferiores. Al octavo día del ingreso comenzó con síntomas respiratorios típicos y resultó positiva a SARS-CoV-2.<sup>(5)</sup> Este caso sugiere una posible asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por SARS-CoV-2, pero se necesitan mayores evidencias para atribuirlo a la causalidad; lo cual no resta importancia como un elemento reforzador en la evidencia de las afectaciones del sistema nervioso por el nuevo coronavirus.

La afectación neurológica por parte de la COVID-19 ha suscitado diversas opiniones en el ámbito nacional e internacional. La comunidad científica debe estar atenta ante cualquier signo neurológico relacionado con la infección por SARS-CoV-2. Los recientes hallazgos justifican la pertinencia de esta carta y marcan la relevancia del estudio del tema.

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

### CONTRIBUCIÓN DEL AUTOR

El autor redactó, revisó y aprobó el manuscrito y su versión final.

### FINANCIACIÓN

El autor no recibió financiación para el desarrollo de la presente carta.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* [Internet] 2005 [citado 20/06/2020]; 11 (8): 875-879. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm1267>
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARSCoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020]; 92 (6), 552-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
3. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* [Internet] 2020 [citado 20/06/2020]; [In Press]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>

4. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. Radiology [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020]; [In Press]. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
5. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. [Internet] 2020 [citado 20/06/2020]; 19(5): 383-384. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)

## Adverse impact of COVID-19 on the nervous system

### Impacto desfavorable de la COVID-19 sobre el sistema nervioso

Yusnier Lázaro Díaz-Rodríguez  

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

**Received:** June 20, 2020 | **Accepted:** July 01, 2020 | **Published:** July 01, 2020

**Citar como:** Díaz-Rodríguez YL. Impacto desfavorable de la COVID-19 sobre el sistema nervioso. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado: Fecha de Acceso]; 17(3);e567. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/567>

#### Mr. Director:

On March 11<sup>th</sup>, 2020 the World Health Organization (WHO) declared the coronavirus outbreak a global pandemic due to the high number of people infected by COVID-19 worldwide.<sup>(1)</sup> With the progress in the study and research of the novel coronavirus, its impact on different organ systems has become evident. This contributes to its high lethality, which justifies and marks real challenges for the scientific community regarding the medical actions to be taken with these patients.

The clinical picture of COVID-19 is that of a mild flu-like syndrome, in most cases, but in 15 % of these cases it is complicated by interstitial pneumonia and varying degrees of respiratory failure, with recent descriptions of nervous system involvement.<sup>(2,3,4,5)</sup>

Similar to SARS-CoV, SARS-CoV-2 uses the cellular receptor of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), which is expressed in the epithelium of the airway, lung parenchyma, vascular endothelium, brain, heart, and kidney, testicular and intestine tissues. However, some cells such as the hepatocyte may be infected with SARS-CoV, and these cells do not have expression of the ACE-2<sup>(1)</sup> cell receptor. Therefore, patients infected with COVID-19 may also have multisystem involvement.

SARS-CoV infection has been reported in the brains of experimental animals and infected patients. Its entry into the nervous system occurs through the olfactory nerves and subsequent spread to specific areas of the central nervous system (CNS). The transynaptic pathway through the route that connects the cardiorespiratory center from the mechanoreceptors and chemoreceptors in the lung and lower respiratory airways has been demonstrated in many coronaviruses, which may contribute to or have a large impact on the pathogenesis of respiratory failure in patients with COVID-19.<sup>(2)</sup>

On the other hand, coronaviruses are neurotrophies; the SARS-CoV-2 does not seem to be the exception and can infect both neurons and neuroglia cells. Neural cells express ACE-2 and direct infections of the CNS together with the systemic inflammatory process produced by COVID-19 compromise the blood-brain barrier and trigger a neuroinflammatory response with reactive astrogliosis and the activation of microglial cells. This could lead to various neurological processes that potentially induce respiratory disorders.<sup>(2)</sup>

It should be noted that the product of the respiratory failure developed by patients with COVID-19 is not the lung injury alone, but rather elements affecting the respiratory center in the brain stem, given the pathophysiology of the infection.

Mao y col.<sup>(3)</sup> in their retrospectively study evaluated 214 patients with SARS-CoV-2. Out of them, 36,4 % of the patients presented neurological manifestations, where CNS involvement predominated (24,8 %), followed by damage to the skeletal muscle (10,7 %) and the peripheral nervous system (8,9 %). CNS manifestations included dizziness, headache, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, ataxia and epilepsy. Muscle damage was reported to be present in 23 patients, and predominated in those with severe infection ( $p < 0,001$ ). Disorders of taste, smell, vision and neuralgia characterized the peripheral nervous system involvement.<sup>(3)</sup>

Poyiadji y col.<sup>(4)</sup> reported a case of acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy in a patient with a history of cough, fever and acute impairment of mental functions, this patient tested positive for SARS-CoV-2. This may suggest a link between SARS-CoV-2 or an increased susceptibility to develop CNS-level complications.

The first case of Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection was reported in a 61-year-old woman, who initially presented with muscle weakness and osteotendinous areflexia in both lower limbs. On the eighth day of admission she began with typical respiratory symptoms and tested positive for SARS-CoV-2.<sup>(5)</sup> This case suggests a possible association between Guillain-Barré syndrome and SARS-CoV-2 infection, but more evidence is needed to attribute it to causality; this does not diminish its importance as a supportive element in the evidence of nervous system involvement by the novel coronavirus.

Neurological involvement by COVID-19 has raised several opinions at national and international levels, and the scientific community should be thoughtful to any neurological signs related to SARS-CoV-2 infection. The recent findings justify the relevance of this letter and mark the relevance of the topic under analysis.

#### CONFLICT OF INTEREST

The author states that there is no conflict of interest..

#### AUTHOR'S CONTRIBUTION

The author wrote, reviewed and approved the manuscript and its final version

#### FINANCING

The author did not receive funding for the development of this letter.

#### BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* [Internet] 2005 [citado 20/06/2020]; 11 (8): 875-879. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm1267>
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARSCoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020]; 92 (6), 552-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
3. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* [Internet] 2020 [citado 20/06/2020]; [In Press]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
4. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 20/06/2020]; [In Press]. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

5. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* [Internet] 2020 [citado 20/06/2020]; 19(5): 383-384. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)