

SARS-CoV-2 en el adulto mayor con enfermedad neurodegenerativa

SARS-CoV-2 in older adult with neurodegenerative disease

Johanna Lizeth González Devia¹, Myriam Leonor Torres Pérez², Diana María Cuartas Méndez³

Resumen

A pesar de la gran cantidad de complicaciones neurológicas relacionadas con la infección por SARS-CoV-2, aún no está claro si estos síntomas son el resultado de una lesión neural directa o se deben a alguna otra razón. Actualmente, parece que la mayoría de los síntomas neurológicos del COVID-19 son inespecíficos y secundarios a la enfermedad sistémica.

Hasta la fecha no se cuenta con suficiente evidencia científica que confirme que el virus del SARS-CoV-2 afecta de forma directa al sistema nervioso central o periférico en los seres humanos. En el presente artículo corto se presentan las implicaciones de SARS-CoV-2 en el adulto mayor con enfermedad neurodegenerativa, así como los mecanismos de acción relacionados en sistema nervioso.

Palabras claves: Sars-CoV2, covid-19, sistema nervioso, enfermedad neurodegenerativa, adulto mayor.

Abstract

Despite the many neurological complications associated with SARS-CoV-2 infection, it isn't still clear whether these symptoms are the result of direct neural injury or due to some other reason. Currently, it appears that most of the neurological symptoms of COVID-19 are nonspecific and secondary to systemic disease.

1. Bacterióloga, M.Sc. Bioquímica. Investigadora, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y docente investigadora, Universidad Santo Tomás.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4162-6678>

2. Decana Escuelas Ciencias de la Salud UNAD.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-5754>
Google Scholar: <https://scholar.google.es/citations?user=30r0Mn8AAAAJ&hl=es>

3. Bióloga, M.Sc. Ciencias Biológicas. Docente investigadora, Universidad Santo Tomás.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5647-4537>

Correo electrónico de correspondencia: lizi-91@hotmail.com

► <https://doi.org/10.22490/24629448.4196>

Recibido: 30/06/2020
Aceptado: 22/07/2020

To date, there is not enough scientific evidence to confirm that SARS-CoV-2 virus directly affects the central or peripheral nervous system in humans. This short article presents the implications of SARS-CoV-2 in the elderly with neurodegenerative disease, as well as the related mechanisms of action in the nervous system.

Keywords: Sars-CoV2, covid-19, nervous system, neurodegenerative disease, older adult.

Introducción

En el mes de diciembre de 2019, fue identificado en la ciudad de Wuhan, en China, un nuevo virus perteneciente a la familia *Coronavirae* que provoca un síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Su alta capacidad de infección llevó a su dispersión rápida, y ocasionó que la Organización Mundial de la Salud declarara una pandemia en el mes de marzo de 2020 producida por SARS-CoV-2 (1).

Para superar la pandemia, investigadores de todo el mundo se propusieron estudiar los diferentes aspectos que atañen al COVID-19. Dentro de la sintomatología frecuente del virus se reporta: tos, mialgia, fiebre, fatiga diarrea, disnea, aunque también se reportaron pacientes completamente asintomáticos y positivos para el virus (2). Dentro de las estrategias más urgentes y efectivas que se establecieron al principio de la pandemia se encontró el aislamiento de los pacientes con síntomas de la enfermedad (1).

SARS-CoV-2 y sistema nervioso

La expresión clínica de la infección por SARS-CoV presenta tres fases. La fase ini-

cial se caracteriza por replicación viral, con fiebre, tos y quebrantamiento general que se prolonga durante varios días. La segunda fase presenta fiebre alta, hipoxemia y progresión de la sintomatología respiratoria hasta llegar a neumonía bilateral, donde se observa una disminución en la carga viral al final de la fase.

Durante la tercera fase, se ha observado que aproximadamente un 20 % de los pacientes progresan a un síndrome respiratorio agudo grave (SARS), que en la mayoría de los casos es mortal. Como durante esta fase hay también una progresiva caída de carga viral, se cree que la patogenia de esta fase es causada por una exacerbada respuesta inflamatoria por parte del huésped a la que se ha denominado “tormenta de citoquinas”, y que, al producir daño alveolar difuso e hipoxemia grave, facilita la aparición de sepsis secundarias letales (3). En este sentido, aunque es bien conocido el efecto negativo que produce a nivel de sistema respiratorio, la denominada tormenta de citoquinas no es claro si esta tormenta molecular puede provocar afectación aguda o subaguda en el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, varios estudios han sugerido relación entre la neuroinflamación asociada a altos niveles de citoquinas y las enfermedades

neurodegenerativas como esclerosis múltiple, párkinson, alzhéimer, de Huntington o esclerosis lateral amiotrófica (3, 4).

Además de los síntomas manifestados en la fase de infección, de acuerdo con algunas investigaciones realizadas, más del 35 % de los pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas neurológicos relacionados con el sistema nervioso central y periférico (5). Algunos de los síntomas neurológicos asociados a COVID-19 incluyen mareos, confusión, anosmia, ageusia, dolores de cabeza, epilepsia, entre otros (2).

Los síntomas más comúnmente reportados y que se encuentran asociados al sistema nervioso central son mareos, dolores de cabeza, confusión, epilepsia, ataxia o falta de control muscular, enfermedad cerebrovascular aguda, y encefalitis. Por otra parte, los síntomas presentados durante la infección de COVID-19 asociados al sistema nervioso periférico suelen ser menos agresivos. Dentro de estos se destacan la pérdida total o parcial del olfato, pérdida total o parcial del gusto, dolores musculares y el síndrome de Guillain-Barre (caso atípico) (5).

La anosmia y ageusia han sido reportados como las manifestaciones más comunes asociadas a SARS-CoV-2. Estas por lo general están acompañadas de otros síntomas como obstrucción y excesiva secreción nasal. Estos síntomas pueden presentarse en pacientes asintomáticos; sin embargo, el sentido del gusto y olfato se recuperan una vez superada la infección por COVID-19.

Mecanismos de infección en sistema nervioso y repercusiones neurológicas en el adulto mayor causadas por el SARS-CoV-2

El envejecimiento fisiológico se caracteriza por presentar neuroinflamación y pérdida de neuronas, lo que conlleva a una decaída motora, sensorial y cognitiva, al disminuir la regulación de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) (6). En personas mayores, el SARS-CoV-2 induce una elevada producción de citoquinas que promueven la inflamación, que se transportan a través de la barrera hematoencefálica, iniciando una respuesta neuroinflamatoria (7).

Dentro de los posibles mecanismos involucrados, se encuentran la denominada neuroinvasión, que puede presentarse a través de las siguientes vías (6):

Invasión directa

Mecanismo mediante el cual la diseminación se realiza a través de la lámina cribosa del hueso etmoides durante la infección

Vía neuronal

Movimiento del virus al cerebro mediante el bulbo olfatorio, lo que permite que el virus llegue y afecte al cerebro.

Vía sanguínea, ACE2

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 para ingresar a la célula. Este receptor se en-

cuentra en células gliales y neuronas, lo que permite el virus dañe la barrera hematoencefálica e ingrese a sistema nervioso central. Por otra parte, también se encuentran los mecanismos relacionados a efectos Indirectos en el SNC, como los que se presentan a continuación(6).

Hipoxia

El virus prolifera, se replica en los neumocitos y causa difusión alveolar e inflamación intersticial. Esto conlleva a un intercambio de gas alveolar causando hipoxia en el SNC.

Hipertensión

Dentro de las funciones de ACE2 se encuentran la regulación de la presión arterial y mecanismos antiarterioesclerosis. La unión entre ACE2 y SARS-CoV-2 puede causar presión arterial alta y aumento del riesgo de hemorragia cerebral.

Daño inmune

La familia de los coronavirus tiene la capacidad de infectar macrófagos y células gliales. Estas pueden segregar factores proinflamatorios como las interleucinas 6, interleucina 12 e interleucina 15. Todos estos factores causan desórdenes neurológicos que pueden agravar enfermedades preexistentes o desarrollar nuevas enfermedades neurológicas, con tres posibles salidas: infección crónica y complicaciones a largo plazo, la recuperación del paciente o fallecimiento.

Varias investigación han reportado que la neuroinflamación crónica, asociada a elevados niveles de citoquinas/quimioquinas, están relacionadas con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END), como esclerosis múltiple, enfermedad de Párkinson (EP), enfermedad de Alzhéimer, enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica (6, 8-11).

En este sentido, para el caso de la enfermedad de Alzhéimer, por ejemplo, se ha reportado que en presencia de citoquinas proinflamatorias (IL1 o IL6 fundamentalmente), la microglía pierde capacidad para fagocitar la proteína A β , responsable de los agregados proteicos en esta enfermedad (11). De la misma forma, otra serie de estudios han confirmado la presencia de mediadores inflamatorios (como TNF, IL-1 β , IL-6, e IFN γ) en el LCR de pacientes con enfermedad de Párkinson así como en el cerebro de pacientes en estudios *posmortem* (8, 12).

En el caso de la esclerosis múltiple, se ha descrito la existencia de un incremento en la expresión de citoquinas proinflamatorias (IFN γ , TNF, IL2, e IL22) y de moléculas relacionadas con la actividad mantenida de linfocitos B y con neogénesis linfoide en líquido cefalorraquídeo (LCR) de casos con esclerosis múltiple *posmortem* y altos niveles de inflamación meníngea (13).

Por otra parte, existe evidencia de que los coronavirus humanos, como el SARS-CoV-2, pueden presentar síntomas gastrointestinales que, junto con los demás síntomas rela-

cionados con la pérdida de gusto y olfato, sugieren al sistema gastrointestinal como una posible ruta de invasión y transmisión al sistema nervioso entérico (ENS). En este sentido, el virus invade el cuerpo a través de las cavidades nasales y orales y puede transmitirse al cerebro a través del bulbo olfatorio y el sistema nervioso entérico (ENS). En el cerebro, el virus puede causar neuroinflamación por activación microglial y también aumento de alfa sinucleína (proteína neuronal aumentada en EP) en circulación desde el cerebro a otras regiones, a través del nervio vago (14).

Por otra parte, también se ha descrito incidencia indirecta sobre el SNC y más concretamente sobre el desarrollo de END. Por esto, en los últimos años se ha discutido una estrecha relación entre la microbiota intestinal y la neuroinflamación con enfermedades del SNC, pues es bien conocido que el SARS-CoV-2 invade las células de la mucosa intestinal y provoca fenómenos inflamatorios y disbiosis intestinal. Esto puede alterar la microbiota tanto a corto como a largo plazo y se contribuiría a la neuroinflamación, por ende, facilitar la neurodegeneración y la aparición de END (14).

Otro aspecto completamente desconocido que habrá que vigilar es la posibilidad de que la infección, aparentemente leve en niños y adolescentes, pueda modificar a largo plazo tanto las capacidades cognitivas, como facilitar la aparición de cuadros psiquiátricos, pues, la alteración del sistema inmunológico ocasionado por el virus podría dar lugar

a modificaciones de tipo sináptico/celular durante la infancia y adolescencia, lo que ocasiona problemas que solo se pondrán de manifiesto en edad adulta.

Se han descrito en la literatura factores de predisposición en las END. En este sentido, las personas diagnosticadas con alguna END tienen comorbilidades significativamente asociadas, incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cerebrovascular y diabetes, las cuales predisponen a formas más severas de COVID-19. Adicionalmente, es bien conocido que el SARS-CoV-2 produce graves problemas respiratorios que pueden requerir ventilación. Este es un factor importante para tener en cuenta, pues las personas con END presentan en su mayoría alguna forma de enfermedad pulmonar restrictiva, rigidez y distonía del tronco.

Además, el virus tiene el potencial de inhibir el reflejo de la tos y potenciar la disfunción de la deglución en estos pacientes, con lo que se los predispone a la aspiración y a la neumonía por aspiración (3). De la misma forma, casi un 40-50 % de los pacientes con END presentan ansiedad y depresión clínicamente significativas, que pueden empeorar, ya sea al recibir un diagnóstico de COVID-19 o incluso al autoaislamiento (10).

De acuerdo con lo anterior, es esencial tener en cuenta varias recomendaciones importantes en el adulto mayor, como animar a practicar ejercicio o actividades cognitivas

que contribuyan a su bienestar. Como resultado del distanciamiento social, la inmovilización y el confinamiento que requiere la actual pandemia, el ejercicio, así como la fisioterapia u otros servicios de rehabilitación pueden estar interrumpidos para los pacientes con END. Esta disminución en la actividad física y cognitiva puede llevar a un empeoramiento de los síntomas motores y no motores de estas patologías (10, 12, 15).

Conclusiones

Aunque hasta la fecha no se cuenta con suficiente evidencia científica que confirme que el virus SARS-CoV-2 afecta de forma directa al SNC o al SNP en los seres humanos, la neuroinflamación crónica asociada a elevados niveles de citoquinas/quimioquinas se han asociado con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END).

En muchas ocasiones, los mecanismos inmunológicos detonantes de la tormenta de citoquinas, típica de los síndromes SARS severos, juegan un papel relevante en el inicio de numerosas END, así como en su progresión. Será necesaria la vigilancia posterior a la infección para identificar los posibles síndromes neurológicos post-COVID-19. De la misma forma, es importante incentivar la actividad física y cognitiva de los adultos mayores con enfermedad neurodegenerativa, así como guardar todas las medidas preventivas, de distanciamiento social e higiene.

Referencias

1. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) 2020 [cited 2020 15 de julio]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1206-9.
3. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezu-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*. 2020;35(4):245-51.
4. Asad AS, Zuccato CF, Candia AJN, Gottardo MF, Ayala MAM, Theas MS, et al. Papel del péptido mitocondrial humana como blanco terapéutico en cáncer y neurodegeneración. *Nova*. 2019;17(32):9-24.
5. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020:1-5.
6. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg*. 2020;140:49-53.
7. Hascup ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *Geroscience*. 2020:1-5.
8. Boika AV. A Post-COVID-19 Parkinsonism in the Future? *Mov Disord*. 2020;10.1002/mds.28117.
9. Monteiro-Junior RS. COVID-19: Thinking about further mental and neurological disorders. *Med Hypotheses*. 2020;143:109894-.
10. Salari M, Zali A, Ashrafi F, Etemadifar M, Sharma S, Hajizadeh N, et al. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (CO-

- VID-19) Pandemic. *Mov Disord.* 2020;10.1002/mds.28116.
11. Singh AK, Bhushan B, Maurya A, Mishra G, Singh SK, Awasthi R. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther.* 2020:e13591-e.
 12. Garg D, Dhamija RK. The Challenge of Managing Parkinson's Disease Patients during the COVID-19 Pandemic. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(Suppl 1):S24-S7.
 13. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine.* 2020;56:102799-.
 14. Pereira A. Long-Term Neurological Threats of COVID-19: A Call to Update the Thinking About the Outcomes of the Coronavirus Pandemic. *Front Neurol.* 2020;11:308-.
 15. Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: At the Crossroad Between Aging and Neurodegeneration. *Mov Disord.* 2020;35(5):716-20.