

SARS-CoV2: Insuficiencia Respiratoria y su Relación con la Infección del Sistema Nervioso

Es importante conocer la capacidad neuroinvasiva del sistema nervioso central del SARS-CoV2 para prevenir la insuficiencia respiratoria.



Fuente: Journal of Medical Virology 1-4

Título original: The Neuroinvasive Potential of SARS-CoV2 May Play a Role in the Respiratory Failure of COVID-19 Patient

Autores: Li Y y colaboradores

Institución: Jilin University, ChangChun, China

Introducción

Los coronavirus (CoV) son un grupo de virus ARN encapsulados, no segmentados y de cadena positiva, que causan enfermedades respiratorias e intestinales en animales y seres humanos. La mayoría, como hCoV-229E, OC43, NL63 y HKU1, genera enfermedades respiratorias leves, pero la diseminación mundial de dos CoV no reconocidos previamente, el causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), llamaron la atención por el potencial de letalidad de los CoV humanos.

Mientras que el MERS-CoV todavía no fue eliminado, otro CoV altamente patogénico, denominado en la actualidad SARS-CoV2 (previamente conocido como 2019-nCoV), apareció en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Este virus generó un brote nacional de neumonía grave (coronavirus 2019 [COVID-19]) que se diseminó rápidamente al resto del mundo. El análisis genómico demuestra que SARS-CoV2 está en el mismo subtipo de coronavirus beta, como MERS-CoV y SARS-CoV, y comparte secuencias altamente homólogas con SARS-CoV.

La información demuestra que COVID-19 comparte una patogénesis similar a la de SARS-CoV y MERS-CoV. Se ha demostrado que el mismo receptor que utiliza SARS-CoV también es empleado por SARS-CoV2 para su ingreso al huésped humano. La mayoría de los CoV comparten una estructura viral y una vía de infección; por lo tanto, los mecanismos de infección previamente hallados para otros CoV parecen aplicables a SARS-CoV2.

También se verificó el aumento sobre el neurotropismo de los CoV como una característica común. Por lo tanto, debe comprenderse si el SARS-CoV2 puede acceder al sistema nervioso central e inducir daño neuronal que derive en distrés respiratorio agudo.

Características clínicas de la infección por SARS-CoV2

El SARS-CoV2 genera neumonía aguda, altamente mortal, con síntomas clínicos similares a los del SARS-CoV y el MERS-CoV. El diagnóstico por imágenes demostró que la mayoría de los pacientes con fiebre, tos seca y disnea presentó opacidades pulmonares bilaterales, como vidrio esmerilado, en las tomografías computarizadas de tórax. Sin embargo, a diferencia del SARS-CoV, los pacientes con SARS-CoV2 rara vez presentan signos y síntomas en la vía respiratoria superior, lo que parece indicar que las células objetivo de SARS-CoV2 se hallan en la vía respiratoria inferior.

Según la información de primera fuente de los hospitales de Wuhan, los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad por COVID-19 fueron fiebre (83% a 99%) y tos seca (59.4% a 82%), en tanto que el síntoma característico más habitual fue el distrés respiratorio (aproximadamente, en el 55% de los casos). Más de la mitad de los pacientes con disnea requirió de internación en terapia intensiva. Aproximadamente, el 46% a 65% de los pacientes en terapia intensiva empeoraron en un período corto y fallecieron por insuficiencia respiratoria. Dentro los casos de la terapia intensiva informados, el 11.1% recibió oxigenoterapia de alto flujo, el 41.7% fue tratado con ventilación no invasiva y el 47.2%, con ventilación invasiva. Estos datos sugieren que aproximadamente el 89% de los pacientes en terapia intensiva no logra respirar de manera espontánea.

Actualmente, es sabido que los CoV no siempre se limitan a la vía respiratoria y que, además, pueden invadir el sistema nervioso central y causar enfermedades neurológicas. Esta capacidad neuroinvasiva de los CoV se ha documentado para los subtipo beta, incluso SARS-CoV y MERS-CoV, entre otros. En relación con la similitudes entre SARS-CoV y SARS-CoV2, todavía falta conocer si el potencial de neuroinvasión de SARS-CoV2 puede desempeñar un papel en la insuficiencia respiratoria de los pacientes con COVID-19.

Potencial neuroinvasivo de SARS-CoV2

El ingreso de SARS-CoV en las células del huésped humano está mediado principalmente por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que está expresada en el epitelio respiratorio humano, el parénquima pulmonar, el endotelio vascular, las células renales y el intestino delgado. A diferencia de SARS-CoV, MERS-CoV ingresa a las células del huésped humano a través de la dipeptidil peptidasa-4 (DDP-4), presente en las vías respiratorias inferiores, el riñón, el intestino delgado, el hígado y otras células del sistema inmunitario. Sin embargo, la presencia de ECA2 o de DDP-4 no es factor suficiente para lograr la susceptibilidad de las células del huésped a la infección. Es decir, algunas células endoteliales que expresan ECA2 y células del intestino delgado no son infectadas por SARS-CoV, mientras que otras células sin un nivel detectable de ECA2, como los hepatocitos, sí fueron infectados. De la misma manera, la infección por SARS-CoV y MERS-CoV se informó en el sistema nervioso central, mientras que la expresión de ECA2 y DDP-4 en general es muy baja. A inicios de 2002 y 2003, los estudios en pacientes con SARS demostraron la presencia

de partículas de SARS-CoV en el cerebro, casi exclusivamente en las neuronas. Algunos estudios experimentales en ratones revelaron que tanto SARS-CoV como MERS-CoV, al administrarse por vía intranasal, pueden ingresar al cerebro, posiblemente por los nervios olfatorios y, a partir de allí, diseminarse a algunas partes específicas del cerebro, como el tálamo y el tallo cerebral. En ratones infectados con dosis bajas de MERS-CoV se detectaron partículas virales solamente en el cerebro, pero no en el pulmón, lo que parece indicar que la infección en el sistema nervioso central fue mayor en relación con la alta mortalidad observada en estos ratones. En las zonas involucradas del cerebro, el tallo ha demostrado verse particularmente infectado por SARS-CoV y MERS-CoV.

Aún no se demostró la ruta exacta por la que SARS-CoV y MERS-CoV ingresan al sistema nervioso central. Sin embargo, parece imposible la vía hematológica y linfática, especialmente en las etapas tempranas de la infección. Además, se ha demostrado que los CoV pueden invadir las terminales nerviosas periféricas y, luego, ingresar al sistema nervioso central a través de una ruta sináptica. La transmisión transináptica ha sido bien documentada para otros CoV, como el HEV67 y el virus de la bronquitis infecciosa aviar.

HEV67 fue el primer CoV que demostró su invasión en el cerebro porcino y que comparte más del 91% de la homología con el HCoV-OC43. HEV primero infecta la mucosa oronasal, las amígdalas, el pulmón y el intestino delgado en porcinos lactantes y, luego, de manera retrógrada, los nervios periféricos y las neuronas medulares a cargo de la función peristáltica del tracto digestivo, lo que resulta en enfermedades eméticas. La transmisión transináptica también se informó en el virus de la bronquitis infecciosa aviar.

Con la inoculación intranasal con virus de influenza infecciosa aviar se ha demostrado que existe infección neural, además de bronquitis o neumonía. Se detectaron antígenos virales en el tallo cerebral, donde las regiones infectadas están en el núcleo del tracto solitario y en el núcleo ambiguo. En el primero, los núcleos reciben información sensorial de los mecanorreceptores y quimiorreceptores del pulmón y la vía respiratoria, mientras que las fibras eferentes del núcleo ambiguo y el núcleo solitario proveen inervación al músculo liso respiratorio de las glándulas y los vasos de sangre. Estas interconexiones neuroanatómicas indicarían que la muerte de los animales infectados o los pacientes puede deberse a la disfunción del centro cardiorrespiratorio del tallo cerebral.

Se ha demostrado que la capacidad neuroinvasiva es un factor común en los CoV. Dada la alta similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV2, es probable que SARS-CoV2 posee un potencial similar.

Según una encuesta epidemiológica sobre COVID-19, el tiempo medio desde el primer síntoma hasta la disnea es de 5.0 días; el ingreso al hospital, de 8 días, y a terapia intensiva, de 8.0 días. Por ello, el período de latencia puede ser suficiente para que el virus ingrese y destruya las neuronas medulares. En estudios previos se informó que algunos pacientes infectados por SARS-CoV2 mostraron signos neurológicos, como cefaleas (aproximadamente, el 8%), náuseas y vómitos (1%).

Un estudio realizado en 214 pacientes con COVID-19 halló que cerca del 88% de los casos graves presentaron manifestaciones neurológicas que incluyeron enfermedades cerebrovasculares agudas y trastornos del nivel de conciencia.

Conclusiones

Los autores concluyen que debe conocerse esta posible neuroinvasión, dado que parece tener valor para guiar la prevención y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria por SARS-CoV2.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020