

TRABAJO FIN DE GRADO

BIOLOGÍA

IMPACTO NEURODEGENERATIVO DEL COVID-19



Ana Álvarez Vincelle

DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

Julio/2021

**UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE BIOLOGÍA**



Resumen/Abstract

Español: El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, identificado a finales de 2019 en Wuhan (China), ha llevado a nuestra sociedad a una pandemia mundial. Anteriormente, otros virus de la familia de los coronavirus, más concretamente de los β -coronavirus, ya habían causado brotes epidémicos. El SARS-CoV y MERS-CoV, los cuales se dieron a conocer en 2002 y 2012, respectivamente, provocaron síndromes respiratorios similares a los ocasionados por el SARS-CoV-2. COVID-19 ingresa en el organismo mediante la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) y produce síntomas asociados al tracto respiratorio y gastrointestinal. Sin embargo, se han observado también cuadros neurológicos en muchos pacientes infectados, manifestando síntomas como hipogeusia, hiposmia, cefalea, evento cerebrovascular y mareos. Esto ha dado a conocer la capacidad neurotrópica y neuroinvasiva del virus COVID-19. La expresión del receptor de ACE2 en el Sistema Nervioso Central, muestra que el COVID-19 ingresa en el sistema a través de dos posibles rutas, la vía hematogénea/linfática y la vía transneuronal. Una vez en el SNC, el virus es capaz de desencadenar diversos mecanismos patológicos que, a largo plazo, podrán llegar a producir neurodegeneración y la consecuente aparición de enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad de Parkinson y Esclerosis Múltiple.

English: The new SARS-CoV-2 coronavirus (COVID-19) was identified at the end of 2019 in Wuhan (China) and it is the main actor in our actual global pandemic. Previously, other viruses of the same coronavirus family, such as β -coronaviruses, had already caused epidemic outbreaks. SARS-CoV and MERS-CoV, which became known in 2002 and 2012, respectively, caused respiratory syndromes similar to those caused by SARS-CoV-2. COVID-19 enters into the body by binding to the angiotensin II-converting enzyme receptor (ACE2). Clinically, COVID-19 causes symptoms associated with the respiratory and gastrointestinal tract. However, neurological symptoms have also been observed in many infected patients, manifesting symptoms such as hypogeusia, hyposmia, headache, cerebrovascular event and dizziness. This has provided insight into the neurotropic and neuroinvasive capacity of the COVID-19 virus. The expression of the ACE2 receptor in the central nervous system (CNS) shows that COVID-19 enters the system by through two possible routes, the haematogenous/lymphatic pathway and the transneuronal pathway. Once in the CNS, the virus can trigger various pathological mechanisms, which may lead to neurodegeneration and the consequent development of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis.

Declaración de originalidad

Dña. Ana Álvarez Vincelle, estudiante del Grado en Biología en la Facultad de Biología de la Universidad de Oviedo, declaro:

La autoría y asumo la originalidad de este Trabajo de Fin de Grado que presento para su exposición y defensa, donde todos los textos, datos e ilustraciones son obra original mía, salvo aquellos procedentes de otros autores, los cuales han sido debidamente identificados y referenciados en el texto y en la bibliografía.

Y para que así conste, firmo el presente documento en Gijón, Asturias a 4 de julio de 2021

Firma:



ÍNDICE

1	Introducción	1
1.1	Coronavirus	1
1.1.1	SARS-CoV	2
1.1.2	MERS-CoV	3
1.2	COVID-19	5
2	Objetivos y justificación del trabajo	7
3	Metodología	7
4	Resultados y Discusión	9
4.1	Manifestaciones neurológicas del COVID-19	9
4.2	Neurotropismo y neuroinvasión del COVID-19	12
4.2.1	Vía transneuronal	12
4.2.2	Vía hematogénea/linfática	13
4.3	COVID-19 y neurodegeneración	14
4.3.1	La Enfermedad de Alzheimer	15
4.3.2	Enfermedad de Parkinson	16
4.3.3	Esclerosis Múltiple	17
5	Conclusiones	18
6	Bibliografía	20

1 Introducción

La actual pandemia de COVID-19, producida por una cepa mutante del coronavirus SARS-CoV-2, se inició en China a finales de diciembre de 2019, en la provincia de Hubei (Wuhan) (1). Lo que inicialmente fue un brote epidemiológico local, se ha transformado en una pandemia global de consecuencias inciertas y trágicas. En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional, y, posteriormente, como pandemia global (2).

La mayoría de los pacientes experimentan síntomas leves, mientras que aproximadamente el 25% de los mismos, presentan una mayor severidad respecto a esta enfermedad, requiriendo así cuidados intensivos. El COVID-19 se asocia con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad, que aumenta en pacientes de edad avanzada y también en aquellos con comorbilidades seleccionadas, por ello, la tasa de casos letales de esta enfermedad varía mucho entre regiones y grupos de edad (3).

1.1 Coronavirus

Los coronavirus son virus de ARN de cadena única, cuyo genoma varía entre 26kb y 32kb. Fueron descritos por primera vez en 1966 por Tyrell y Bynoe, cultivando los virus de pacientes con resfriados comunes (4). El término coronavirus proviene del aspecto distintivo, dada la forma de corona de su envoltura (5). Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y a la subfamilia *Coronavirinae*, dentro de la cual existen cuatro subgéneros conocidos: alfa, beta, gamma y delta-coronavirus. Mientras que los subgéneros tipo alfa y beta aparentemente se originan en mamíferos, los virus gamma y delta lo hacen a partir de cerdos y aves (4). Actualmente, se sabe que hay al menos siete tipos de coronavirus que son capaces de infectar al ser humano causando enfermedades respiratorias, entre ellos, los alfa-coronavirus 229E y NL63, y los beta-coronavirus HKU1 y OC43, los cuales pueden inducir enfermedad respiratoria superior leve en individuos inmunocompetentes. Sin embargo, los beta-coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV son mucho más patógenos (6).

El genoma de un coronavirus típico contiene una región no traducida (UTR) en el extremo 5', un dominio replicasa conservado (ORF 1ab), cuatro genes (S, E, M y N) comunes a todos los coronavirus para codificar proteínas estructurales de pico, envoltura, membrana y

nucleocápside, varios genes accesorios exclusivos de los diferentes coronavirus, y una región no traducida (UTR) en el extremo 3' (Figura 1) (6).

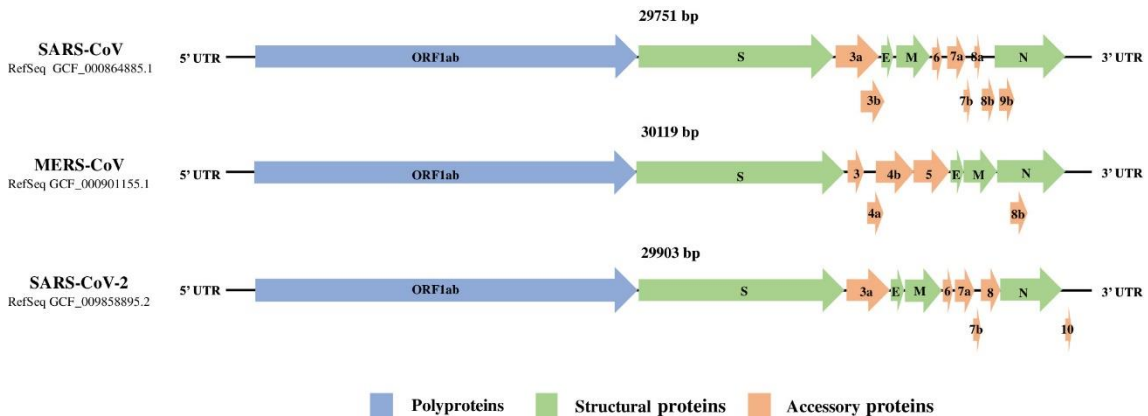


Figura 1: Estructura del genoma de SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-Cov-2. Dominio de replicasa conservado (azul); genes estructurales (verde) S, E, M y N comunes a todos y genes accesorios (naranja) exclusivos de los diferentes coronavirus. (Imagen tomada de (6))

Puesto que los coronavirus tienen una diversidad genética notable y una capacidad elevada de recombinación, estamos aún lejos de conocer todos los linajes de este virus, de ahí que en los últimos años hayan surgido nuevos tipos capaces de infectar al ser humano, como el SARS-CoV-2 que ha originado la presente pandemia.

Previamente a la actual pandemia por SARS-CoV-2, otros dos coronavirus causaron brotes epidémicos de un síndrome respiratorio grave en China, Oriente Próximo, Arabia Saudí y Corea (5). El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) fue causado por el SARS-CoV en 2002/03 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) por MERS-CoV en 2012 (7).

1.1.1 SARS-CoV

En noviembre de 2002 se dio a conocer el primer caso de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en Foshan, China. En marzo de 2003, gracias al esfuerzo global de una red de laboratorios establecida por la OMS, se consiguió identificar el coronavirus causante del síndrome, el SARS-CoV, perteneciente a la familia de los beta-coronavirus (8). Esta infección manifestó una capacidad patogénica y letalidad elevada, dado que, desde su comienzo y hasta finales de junio de 2003, produjo 8.422 casos y 916 defunciones en 29 países de los 5 continentes, y por ello fue denominada la primera pandemia del siglo XXI (9). El SARS es una neumonía viral que progresa rápidamente, con un cuadro inicial inespecífico, por lo que es difícil de diferenciar de las habituales neumonías comunitarias. Por lo general, comienza con un pico de fiebre de 38 °C o más, a veces asociado con escalofríos, espasmos musculares, cefalea, malestar general y

mialgias (10). Posteriormente, se suele manifestar a través de un síntoma o más de enfermedad del tracto respiratorio inferior (tos, dificultad respiratoria, disnea) (9).

La primera señal que indicaba la fuente de SARS-CoV fue la detección del virus en civetas de palma enmascaradas (*Paguma larvata*), perros mapache japoneses (*Nyctereutes procyonoides*) y en tejones hurón chinos (*Melogale moschata*) en un mercado de animales vivos en Shenzhen, China (8). Sin embargo, más tarde, investigaciones de civetas criadas y capturadas en la naturaleza, revelaron que las cepas de SARS-CoV encontradas en civetas de mercado habían sido transmitidas por otros animales. En 2005, y tras varias investigaciones, dos equipos informaron de forma independiente el hallazgo de nuevos coronavirus relacionados con el SARS-CoV humano, los cuales fueron nombrados como SARSr-CoV (*SARS-CoV-related viruses*) o SARS-like coronavirus, en murciélagos de herradura (género *Rhinolophus*), pudiendo ser ellos los hospedadores naturales del virus (11). Por tanto, existen importantes evidencias de que el SARS-CoV se originó a partir de la transmisión entre especies de virus SARS-like CoV, alcanzando el ser humano tras la aparición de un SARS-CoV mucho más virulento, asociado a una patología grave y a una transmisión muy eficiente entre humanos (9).

La unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, *Angiotensin Converting Enzyme*) es un determinante crucial para el virus. Estudios de microscopía electrónica han demostrado que la proteína SARS-CoV S forma un trímero en forma de trébol, con tres cabezas S1 y un tallo trimérico S2. El dominio de unión al receptor (RBD, *receptor-binding domain*), que se encuentra en el extremo de cada cabeza S1, posee dos subdominios, una estructura central y un motivo de unión al receptor (RBM, *receptor-binding motif*). Este último, se une a la superficie exterior de ACE2 (Figura 2) (11). Cabe destacar que el SARS-CoV tiene preferencia de unión en células del aparato respiratorio, como son los neumocitos tipo I (12).

2.1.2. MERS-CoV

El síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) es una enfermedad respiratoria producida por un virus de la familia beta-coronavirus conocido como MERS-CoV. Esta enfermedad fue notificada por primera vez en 2012 en Arabia Saudita. Todos los casos ocurridos fueron registrados en Oriente Medio o tuvieron relación con individuos que visitaron la zona, lo cual dio origen a su actual nombre (13). Aunque tiene una alta letalidad, entorno al 35% (14), los números muestran que, a menos que el contacto sea muy cercano, el virus no se propaga eficazmente de una persona a otra. No hay evidencias de contagio entre personas compartiendo vuelos comerciales y la transmisión entre miembros de una misma familia es muy baja. El

denominador común es el contacto con sujetos enfermos en un ambiente hospitalario, ya que, la mayoría de los casos de esta infección fueron de tipo nosocomial (13).

El alcance clínico de MERS varía desde casos asintomáticos a sintomático leve, incluyendo fiebre, tos, enfermedad del tracto gastrointestinal y dificultad para respirar, hasta enfermedades graves, pudiendo ocasionar neumonía, enfermedad respiratoria aguda y muerte (14).

Dado que las investigaciones anteriores sobre el SARS-CoV en 2002 dieron a conocer que el hospedador natural de este virus eran los murciélagos, la búsqueda del origen animal de MERS-CoV inicialmente se centró en estos individuos. Sin embargo, un estudio serológico posterior en dromedarios de Omán y las Islas Canarias mostró que la prevalencia de anticuerpos neutralizantes de MERS-CoV en estos animales era alta. Además, se detectó ARN de MERS-CoV en las fosas nasales de un dromedario en una granja de Qatar, que había estado relacionada con un caso de MERS humano (8). Por tanto, y a diferencia de lo que ocurre con el SARS-CoV, el MERS-CoV prescinde de un hospedador intermediario, siendo así, el hospedador natural, la fuente inmediata de contagio hacia la persona. También se encontraron fuentes de MERS-CoV en murciélago relacionados con coronavirus humanos, nombrados como MERSr-CoV (*MERS-CoV-related viruses*). Los MERSr-CoV de murciélago y los MERS-CoV de humanos y camellos comparten las mismas estructuras genómicas, pero difieren sustancialmente en su longitud y secuencias genómicas, lo que sugiere una importante evolución de estos genes en sus huéspedes naturales, los camellos (11).

El MERS-CoV utiliza como receptor en el organismo la dipeptidil peptidasa 4 humana (DPP4). El dominio de unión al receptor (RBD) de este virus, al igual que el SARS-CoV, contiene dos subdominios, una estructura central y un motivo de unión al receptor (RBM), siendo este último el que efectúa la unión a la DPP4 (Figura 2) (11). Los RBM de los distintos virus difieren sustancialmente en su estructura, y estas diferencias representan las múltiples especificidades hacia el receptor que utilizan. Esto se puede observar en las preferencias infectivas sobre las células del organismo, mientras que el SARS-CoV presentaba un tropismo por neumocitos tipo I, el MERS-CoV infecta neumocitos tipo II y células bronquiales no ciliadas (12).

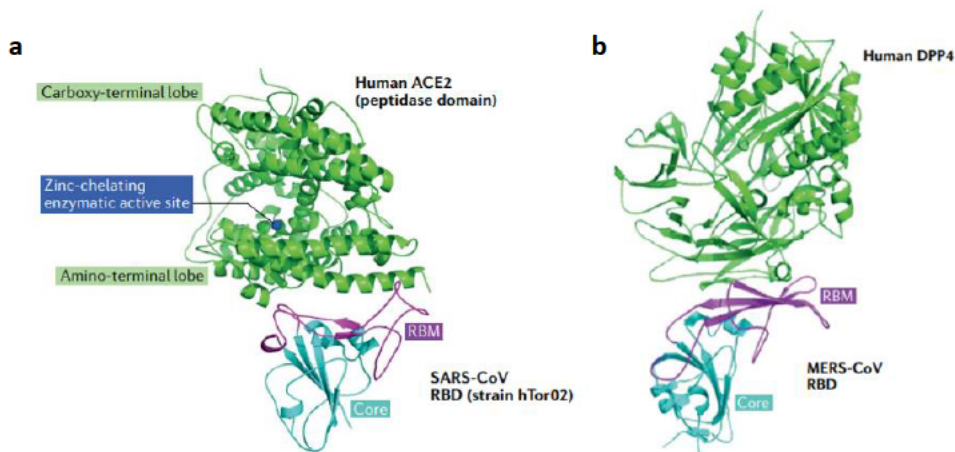


Figura 2: Reconocimiento de receptores de SARS-CoV y MERS-CoV. **a)** El SARS-CoV utiliza su dominio de receptor obligatorio (RBD) para unirse a la enzima convertidora de angiotensina humana (ACE2) **b)** El RBD del MERS-CoV (con su estructura central y RBM) se une a la dipeptidil peptidasa 4 humana (DPP4). (Imagen tomada de (11))

1.2 COVID-19

A principios del comienzo de la pandemia vigente, no se conocía el agente causal de la misma pero, actualmente, y gracias a diversos estudios, se conoce que el virus perteneciente al grupo de los coronavirus SARS-CoV-2 ha sido el desencadenante de la enfermedad por COVID-19.

El SARS-CoV-2, como se comentó anteriormente, es un beta-coronavirus dotado de envoltura, que contiene una cadena única positiva de ARN con nucleocápside en su interior (5).

El lugar donde se identificó por primera vez este tipo de SARS-CoV-2 fue en un mercado de la ciudad de Whuan (China), donde cabe la posibilidad de que se haya transmitido de animales salvajes a humanos (15). Respecto a su origen zoonótico, se sabe que la secuencia del genoma de SARS-CoV-2 es 96.2% idéntica al genoma del coronavirus RaTG13, encontrado en murciélagos de la especie *Rhinolophus affinis* (16). Esto sugiere a los murciélagos como el principal reservorio natural de este virus, que pudo haber sido transmitido al ser humano a través de algún huésped intermediario, como serpientes, visones y pangolines. En estos últimos, se ha encontrado que el 70% de ellos portan coronavirus con un 99% de similitudes con el nuevo COVID-19 (15, 17).

El mecanismo de invasión por el cual el virus invade las células humanas se realiza mediante la unión al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2). La principal diana del COVID-19 son las células de los pulmones, concretamente los neumocitos tipo II (dado que expresan dicho receptor), aunque también hay expresión en otros lugares del organismo, como las células epiteliales del tracto respiratorio superior y los enterocitos del intestino delgado (1, 5). La proteína S del COVID-19 posee dos subunidades, S1 y S2. En la subunidad S1 se localiza el

dominio RBD, el cual permite el reconocimiento y la unión al receptor específico de la célula huésped. La subunidad S2 permite la fusión de la membrana viral con la membrana celular (16). Posteriormente, la proteína S es procesada proteolíticamente por una proteasa de serina transmembrana (TMPRSS2, *Transmembrane protease serine 2*), produciéndose la separación del dominio RBD, la activación de la proteína S y la posterior fusión de ambas membranas, favoreciendo la entrada de la partícula vírica en la célula huésped y la liberación de su material genético en el citoplasma de la célula infectada (Figura 3) (18) . Recientes estudios han demostrado que la afinidad de la proteína S del COVID-19 por la ACE2 humana es la mayor dentro de los SARS-CoV, con el mismo mecanismo de infección (3).

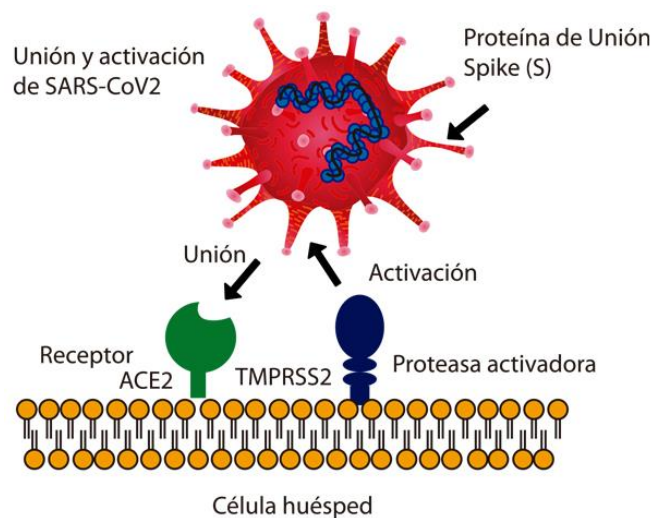


Figura 3: Unión de la proteína S del SARS-CoV-2 a la ACE2 humana y activación de ésta por acción de la proteasa TMPRSS2 (Imagen tomada de (18)).

Esta enfermedad puede presentar tanto casos sintomáticos como asintomáticos. La neumonía fue el signo clínico inicial de la enfermedad por COVID-19 en los primeros casos detectados (19). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen comenzar en menos de una semana y consisten en fiebre, tos, congestión nasal, fatiga y otros signos de infecciones del tracto respiratorio superior. También se han descrito síntomas gastrointestinales, como anorexia, diarrea, vómitos y dolores abdominales (20). En estadios más avanzados o graves, la infección puede progresar a una patología más acusada con disnea y síntomas torácicos graves correspondientes a una neumonía, en aproximadamente el 75% de los pacientes (4, 21). Todas las personas, independientemente de su grupo de edad, son susceptibles a padecer esta enfermedad. Sin embargo, hay ciertos grupos poblacionales con manifestaciones más graves, como son aquellos con comorbilidades de base (hipertensión arterial, diabetes mellitus,

enfermedades cardiovasculares y enfermedad respiratoria crónica), adultos de avanzada edad, personas fumadoras o con un uso prolongado de hormonas o inmunosupresores, así como también aquellos con un sistema inmune comprometido (17).

2 Objetivos y justificación del trabajo

La enfermedad por COVID-19, que ha provocado la pandemia en la que vivimos y ha marcado un antes y un después, es el tema de actualidad por excelencia, por tanto, muchas de las investigaciones realizadas desde el comienzo hasta ahora, han sido enfocadas hacia el estudio de esta infección, cubriendo así la necesidad de dar respuestas a la población.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, el cuadro clínico por COVID-19 es principalmente una afección respiratoria, con la posibilidad de padecer también síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal. Sin embargo, se han descrito también manifestaciones clínicas neurológicas, afectando tanto al sistema nervioso central como periférico, contribuyendo aún más a la magnitud, gravedad y complejidad en la investigación actual sobre el COVID-19.

El objetivo de este trabajo será realizar una revisión bibliográfica de la sintomatología y trastornos neurológicos, así como las afecciones neurodegenerativas, que puede causar la enfermedad por COVID-19. Para ello se tratará de abordar los siguientes puntos:

1. Identificar las manifestaciones y complicaciones neurológicas en el Sistema Nervioso Central (SNC) asociadas a la infección por COVID-19.
2. Describir los mecanismos de neurotropismo y neuroinvasión del COVID-19.
3. Profundizar en el desarrollo de procesos neurodegenerativos a largo plazo asociados a la infección por COVID-19.

3 Metodología

La información relevante que se presenta en este trabajo se ha obtenido tras una búsqueda y revisión de bibliografía mediante el uso de la plataforma científica Web of Science (WOS). Para ello, se usaron ecuaciones de búsqueda que incluían términos y palabras clave (COVID-19, SARS-COV-2, Neurodegeneration, Neurodegenerative disease, Neurological symptoms y Central Nervous System), en combinación con diferentes parámetros booleanos (AND, OR), como se detalla a continuación:

- COVID-19 **OR** SARS-CoV-2 **AND** NEURODEGENERATION
- COVID-19 **OR** SARS-CoV-2 **AND** NEURODEGENERATIVE DISEASE
- COVID-19 **OR** SARS-CoV-2 **AND** NEURODEGENERATIVE PATHOLOGY
- COVID-19 **OR** SARS-CoV-2 **AND** NEUROLOGICAL SYMPTOMS
- COVID-19 **OR** SARS-CoV-2 **AND** CENTRAL NERVOUS SYSTEM

A continuación, se procedió a la selección de aquellos artículos apropiados para el tema en base a los siguientes criterios de inclusión:

1. Artículos en acceso abierto
2. Idioma: inglés
3. Fecha de publicación reciente (2020-2021), salvo en aquellos artículos cuya información fuese adecuada utilizar para la comprensión del tema.
4. Tipo de publicación: artículo
5. Tipo de publicación: revisión (en aquellos casos en los que fuese necesario estrechar al número de publicaciones a revisar)
6. Bases de datos: Medline y Colección principal de WOS
7. Contenido e información relevante relacionada con el tema a tratar

La Figura 4 resume los resultados obtenidos en la plataforma WOS tras aplicar los criterios de búsqueda propuestos para cada ecuación de búsqueda aplicada.

Por otro lado, se aplicó una búsqueda inversa de artículos específicos sobre un determinado tema (SARS-CoV, MERS-CoV, Alzheimer, Parkinson, Esclerosis Múltiple). Finalmente, los artículos seleccionados tras aplicar los criterios de inclusión (43) y los encontrados en la búsqueda inversa (24), hacen un total de 67 artículos que fueron incluidos definitivamente en el presente trabajo.

El estilo de cita utilizado en esta revisión ha sido Vancouver

Ecuaciones de búsqueda	Artículos seleccionados	Búsquedas inversas
COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND NEURODEGENERATION	4	
COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND NEURODEGENERATIVE DISEASE	6	
COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND NEURODEGENERATIVE PATHOLOGY	4	
COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND NEUROLOGICAL SYMPTOMS	13	
COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM	16	
TOTAL	43	24

Figura 4: Tabla resumen de los resultados obtenidos en la búsqueda de información mediante la plataforma WOS.

4 Resultados y Discusión

4.1 Manifestaciones neurológicas del COVID-19

Como ya se ha visto, las manifestaciones por COVID-19, en un principio, están centradas en patologías del sistema respiratorio y gastrointestinal. Sin embargo, a medida que ha ido evolucionando el curso de la enfermedad, y la detección de nuevos casos, se han observado afecciones en otros sistemas del organismo (22). Algunos estudios han encontrado pacientes con COVID-19 que presentan síntomas neurológicos (23). El primer estudio que reporta este compromiso neurológico corresponde a 214 personas hospitalizadas por COVID-19 en Wuhan, de las cuales 78 (36,4 %) presentaron síntomas neurológicos (Figura 5), agrupándose en tres áreas: 1) alteraciones en el Sistema Nervioso Central, manifestadas por dolor de cabeza, mareos, alteración de la conciencia, ataxia, crisis epilépticas, alteraciones visuales y accidente cerebrovascular (53 pacientes, 24,8 %); 2) alteraciones del Sistema Nervioso periférico, con hipogeusia, hiposmia y neuralgia (19 pacientes, 8,9 %); y 3) síntomas neuromusculares como mialgias asociadas a la elevación de la CPK (creatina-fosfoquinasa) (23 pacientes, 10,7 %) (23, 24). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad por COVID-19 grave (25).

	Total (%)
Hipogeusia	5,6-88
Hiposmia	5,1-85,6
Mialgia	3,36-61
Cefalea	4-34
Alteración de la conciencia	7,5-16,25
Evento cerebrovascular	2,8-6
Mareo	2,4-16
Neuralgia	2,3
Alteraciones visuales	1,4
Ataxia	0,5
Crisis epilépticas	0,5

Figura 5: Manifestaciones neurológicas asociadas a la enfermedad por COVID-19 (26).

Las alteraciones del gusto y el olfato se presentan en la mayoría de los pacientes por COVID-19 que cursan la enfermedad de forma leve o moderada (88 y 85,6 % respectivamente) y se ha observado que, en uno de cada 10 pacientes, la hiposmia precede al resto de los síntomas (27). También se han descrito otros tipos de afecciones neurológicas más específicas, entre las que destacan las siguientes:

- **SNC:** encefalitis, encefalopatía, mielitis transversa aguda, encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica y enfermedad cerebrovascular aguda (2, 28).
- **SNP:** disfunción quimio sensorial, síndrome de Guillain-Barré y lesiones músculo-esqueléticas (28).

En esta revisión nos centraremos en la importancia de las complicaciones neurológicas relacionadas con el Sistema Nervioso Central.

Encefalitis

Se trata de una inflamación del parénquima cerebral, asociada a síntomas clínicos como fiebre, vómitos, cefalea, alteración del estado de la conciencia y convulsiones (28). En Wuhan, un paciente positivo en COVID-19, que presentaba los síntomas descritos, se le realizó una resonancia magnética que reveló restricción a la difusión en el lóbulo temporal derecho, atrofia hipocampal y ventriculitis. Asimismo, se detectó ARN de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo, confirmando así la sospecha clínica de encefalitis por COVID-19 (29).

Encefalopatía

Se trata de un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia (2). En un estudio, se observó que el 15% de pacientes graves con COVID-19 presentaron alteraciones de la consciencia (25). Esto se debe a que el virus se replica y prolifera en los neumocitos, provocando un exudado inflamatorio alveolar e intersticial difuso, edema y formación de membranas transparentes, por lo que el intercambio gaseoso a nivel alveolar se afecta significativamente. Este hecho conduce a hipoxia en el SNC, incrementando el riesgo de desarrollar una encefalopatía (28, 30). Un estudio realizado en China documentó encefalopatía hipóxica en pacientes con COVID-19 (31).

Mielitis transversa aguda

Esta enfermedad se caracteriza por una inflamación aguda o subaguda de la médula espinal que puede ocasionar déficits neurológicos potencialmente incapacitantes, como debilidad motora sensorial, así como disfunción anatómica (28). Se han reportado varios casos de esta afección neurológica en pacientes con inicio de enfermedad por COVID-19. Los hallazgos y pruebas realizadas sugirieron la aparición de mielitis transversa aguda a causa de un daño directo o secuelas post-infección por SARS-CoV-2, dado que todos los demás virus y trastornos inmunológicos asociados fueron excluidos (32, 33).

Encefalopatía necrotizante aguda

Se trata de una complicación neurológica rara consecuencia de una infección viral y relacionada con un incremento significativo de citocinas intracraneales, provocando la ruptura de la barrera hematoencefálica, pero sin infección viral directa o desmielinización para-infecciosa (34). Se ha planteado la existencia de un subgrupo de pacientes graves con COVID-19 que podría tener un síndrome de liberación de citocinas, causando lesiones multifocales con afección talámica (35).

Enfermedad cerebrovascular (ECV) aguda

Varios estudios demuestran que pacientes con COVID-19 pueden desarrollar ECV aguda, siendo más frecuente en formas moderadas o severas de la enfermedad, y en personas con complicaciones cardíacas. Se ha visto que la infección por SARS-CoV-2 causa una respuesta inmune exagerada con liberación de citocinas inflamatorias, siendo este uno de los factores que causan enfermedad cerebrovascular aguda (29). En un estudio retrospectivo con 221 pacientes confirmados con COVID-19, el 5,9 % de ellos llegaron a desarrollar ECV aguda, mostrando una respuesta inflamatoria aumentada y un estado hipercoagulable asociado a la infección (36). La

hipoxia severa desencadenada por la infección también puede resultar en un evento cerebrovascular agudo, como un accidente cerebrovascular isquémico (28).

4.2 Neurotropismo y neuroinvasión del COVID-19

Como se comentó anteriormente, el virus COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio, uniéndose a través de su proteína S al receptor ACE2 presente en la membrana de distintas células del tracto respiratorio. Sin embargo, este virus es también capaz de infectar otros sistemas del organismo, como el SNC, en el cual existe una alta expresión de ACE2, afectando tanto a neuronas como a células gliales en el cerebro y la médula espinal. También se ha detectado ACE2 en la sustancia negra, los ventrículos, la circunvolución temporal media, la corteza cingulada posterior y el bulbo olfatorio (37, 38, 39).

Estudios realizados en modelos animales han confirmado unas altas concentraciones de los receptores de entrada celular del COVID-19 (ACE2 y TMPRSS2) en el epitelio intestinal, neumocitos tipo II y en células del epitelio olfatorio, específicamente en las de sostén, cuya expresión se incrementa además significativamente con la edad, lo cual podría explicar la alta susceptibilidad a padecer COVID-19, y sus posibles consecuencias neurológicas, en adultos de edad avanzada (40).

Este neurotropismo y potencial neuroinvasor del COVID-19 en el SNC, junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19, pueden desencadenar diversos procesos neurológicos. A este respecto, diversos estudios sobre el potencial neurotrópico y neuroinvasivo del COVID-19 en muestras anatomopatológicas, incluyendo el endotelio cerebral, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tejido encefálico, han confirmado un daño cerebral tras infección por COVID-19, afectando diferentes funciones cerebrales (41).

Son dos los mecanismos principales mediante los cuales el COVID-19 puede acceder al SNC: vía transneuronal y vía hematológica/linfática (Figura 6).

4.2.1 Vía transneuronal

Esta ruta, sugiere que el COVID-19 invade los nervios periféricos y se disemina vía retrógrada desde los axones hacia los espacios sinápticos y los somas neuronales, alcanzando así el SNC. (40). La entrada del virus se efectúa a través del nervio olfatorio, dado que la cavidad nasal es la puerta de entrada principal para el COVID-19 (42). Esto explica la aparición de hipogeusia e hiposmia al comienzo de la infección, consecuencia de una necrosis e inflamación del epitelio olfatorio (40). Tras atravesar la vía olfativa y llegar al bulbo olfatorio, el virus ingresa al cerebro

a través de la placa cribiforme, extendiéndose rápidamente a áreas específicas, incluyendo tálamo y tronco encefálico (43, 44). Aunque el nervio olfatorio es la puerta de entrada principal del COVID-19 hacia el SNC, el virus puede utilizar otros nervios periféricos, como el nervio vago, cuyos aferentes pulmonares e intestinales llegan al tronco del encéfalo también por un transporte axonal retrógrado (Figura 6). Asimismo, dada la capacidad del virus para infectar el epitelio intestinal y el tracto respiratorio, es posible que la infección de estos sistemas conduzca a una propagación viral secundaria al cerebro a través del nervio vago (45, 46).

Esta es la ruta más plausible por la cual el virus puede acceder al SNC, donde la expresión neuronal de ACE2 facilita la infección por COVID-19 a través de su captación a nivel de dendritas y somas (42).

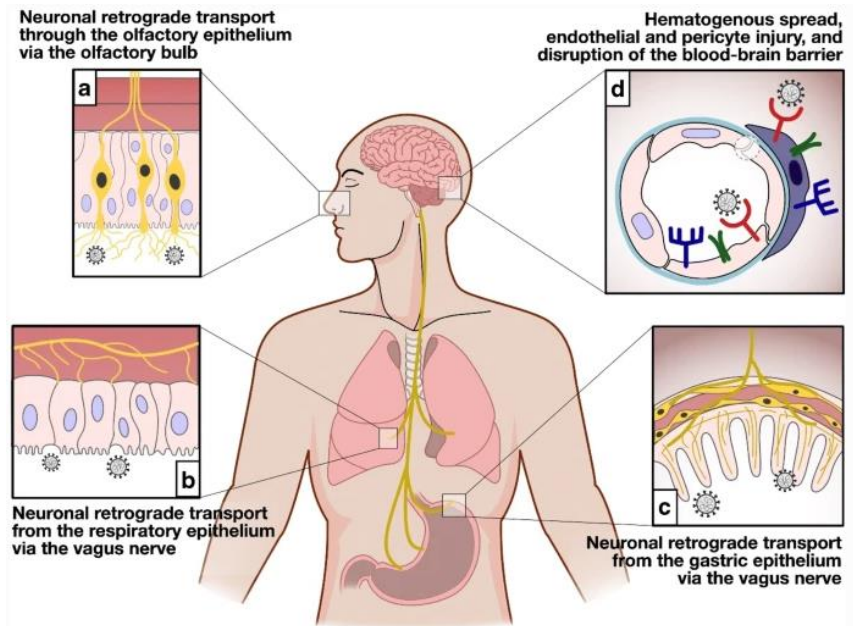


Figura 6: Mecanismos de neuroinvasión del COVID-19. a) **Ruta transneuronal**. El virus penetra a través de la mucosa olfatoria para alcanzar el bulbo olfatorio y extenderse a distintas áreas del cerebro a través de una transmisión retrógrada. b y c) **Ruta transneuronal**. El COVID-19 ingresa al SNC por medio del nervio vago a través de sus terminales ubicadas en el tracto respiratorio y gastrointestinal. d) **Ruta hematogénea/linfática**. Disrupción de la BHE (47).

4.2.2 Vía hematogénea/linfática

La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera altamente selectiva y de vital importancia para la homeostasis del SNC. A pesar de su compleja estructura, los virus han evolucionado para ser capaces de alterarla y evadirla (42). Se han propuesto dos posibles mecanismos por los cuales el COVID-19 puede atravesarla e infectar el SNC:

- 1) Puesto que el virus tiene la capacidad de dañar el tejido endotelial del sitio de infección primario (alveolos e intestino), esto provocará un aumento de la permeabilidad vascular e inflamación, accediendo así al torrente sanguíneo y linfático, desde donde podrá diseminarse a otros órganos con expresión de ACE2, como el cerebro (40). El flujo sanguíneo en la microvasculatura cerebral es bastante estático, lo que facilita la unión de la proteína viral S al receptor ACE2 en el endotelio capilar (45, 48). Una vez unido, el virus inducirá una interrupción entre las uniones estrechas de las células endoteliales de la BHE, lo que conducirá a su disfunción e incremento de su permeabilidad, ocasionando un daño vascular y, por ende, neuronal (49, 50).
- 2) El virus también podría atravesar la BHE a través de un mecanismo conocido como “Caballo de Troya”, en el que el virus infecta linfocitos periféricos y macrófagos para su uso como vehículos de diseminación (45). Para ello, la intensa respuesta inflamatoria desencadenada por el COVID-19 originará una tormenta de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral-alpha (TNF- α), que provocará una alteración en la BHE aumentando su permeabilidad y permitiendo que las células vehículo infectadas pasen hacia el SNC (51, 52). Sin embargo, aún no hay suficientes evidencias convincentes de que el COVID-19 pueda infectar las células inmunológicas (45).

4.3 COVID-19 y neurodegeneración

La asociación entre infección viral y un proceso neurodegenerativo ha sido sugerida desde hace tiempo. El virus de la hepatitis de ratón (MHV) y el coronavirus humano OC43 (HCV-OC43) son algunos de los ejemplos demostrables. En particular, el MVH es capaz de inducir apoptosis neuronal en el cerebro de ratones, mientras que la inoculación directa en el cerebro de ratón del HCV-OC43 provocó encefalitis aguda, con presencia del ARN viral durante varios meses, desencadenando así un proceso de degeneración neuronal (42, 53).

El desarrollo de encefalitis, inflamación sistémica, disfunción de órganos periféricos y cambios cerebrovasculares, pone a los pacientes enfermos por COVID-19 en riesgo de desarrollar también consecuencias neurológicas a largo plazo, ya sea agravar un trastorno neurológico preexistente o desarrollar uno nuevo. El hecho de que las células neuronales sirvan de reservorio para el COVID-19, además de la inflamación sistémica que causa la infección, puede promover un deterioro cognitivo y el desarrollo de una enfermedad neurodegenerativa, haciendo más probable que los pacientes de COVID-19 experimenten neurodegeneración en los años

posteriores a la infección (54). Los hallazgos de la expresión de receptores ACE2 en células del SNC contribuyen al potencial neurotrópico del COVID-19. La detección de virus SARS-CoV en líquido cefalorraquídeo después de diez años de la infección es uno de los datos que apoya la posibilidad de una infección neuronal persistente por COVID-19 y un riesgo de neurodegeneración. En particular, el virus puede modular diversos procesos celulares de vital importancia en las neuronas y las células de glía, como la oxidación celular y la apoptosis, obstaculizando dicho mecanismo en diferentes etapas de las cascadas de señalización, contribuyendo así al mal funcionamiento del SNC y al desarrollo de un proceso neurodegenerativo (42).

Son varios los mecanismos patogénicos por los cuales el COVID-19 puede llegar a desarrollar enfermedades neurodegenerativas, como la Enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis Múltiple.

4.3.1 La Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, caracterizada por la presencia de trastornos de memoria, que comienzan de manera insidiosa y evolucionan progresivamente. Las dos lesiones celulares características de esta enfermedad son, el depósito extraneuronal de la proteína β Amiloide (β A), formando lo que se conoce como placas seniles, y la producción de ovillos o husos neurofibrilares dentro de la neurona, cuyo componente principal es la proteína tau hiperfosforilada (55).

Una infección persistente por COVID-19 puede inducir una respuesta inflamatoria en el SNC, asociada a una activación crónica de la microglía y astrogía, incrementando la liberación de diferentes citocinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , etc.), y causando una disfunción sináptica y procesos neurodegenerativos. Esta respuesta inflamatoria puede alterar también la capacidad de las células microgliales para fagocitar los péptidos β A, favoreciendo así la acumulación de las placas seniles (56, 57). La modulación de las fosfoquinasas y fosfatasa por la IL-1 β explica, en gran medida, la formación patológica de ovillos neurofibrilares en modelos murinos de tautopatía (53), lo que plantea la probabilidad de que los pacientes con COVID-19 experimenten una inducción o agravamiento de procesos neurodegenerativos (54).

La infección por COVID-19, así como la activación microglial que esta puede provocar, incrementan también la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo puede inducir disfunción celular y causar muerte neuronal (58).

Por otro lado, cabe destacar un efecto antimicrobiano de los péptidos β A como parte de la respuesta inmune innata. Por tanto, la neuroinvasión del COVID-19 contribuiría a iniciar o acelerar una acumulación de los péptidos β A en el cerebro, favoreciendo un mayor riesgo de desarrollo de la EA (56, 57).

Asimismo, la Apolipoproteína E4 (APOE4) se asocia con un mayor riesgo de padecer la EA, de forma que el genotipo homocigoto para APOE4 puede aumentar hasta 14 veces la probabilidad de desarrollar esta enfermedad neurodegenerativa. Diversos estudios han demostrado que las personas homocigotas para APOE4 son además más susceptibles a la infección por COVID-19. Por lo tanto, APOE4 representa un factor de riesgo común para la EA y la COVID-19, promoviendo la infección viral y procesos neurodegenerativos (56, 57).

4.3.2 Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más común. Patológicamente, se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra y la acumulación de la proteína α -Sinucleína mal plegada, la cual se encuentra en unas inclusiones citoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy (59).

Como se ha mencionado anteriormente, el COVID-19 induce una respuesta inflamatoria sistémica notable. Estudios prospectivos de casos y controles mostraron que aquellos pacientes con concentraciones más altas de IL-6, TNF- α e IL-1 β tenían un mayor riesgo de desarrollar la EP (59, 60). Por otro lado, una infección persistente por COVID-19 puede desencadenar mecanismos de fosforilación anormal y agregación de α -Sinucleína, lo cual, junto con la activación microglial de la respuesta inmune, puede favorecer la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (61).

Dado que hay evidencias que sugieren que la α -Sinucleína juega un papel en los mecanismos de las respuestas inmunes a la infección, esta proteína podría funcionar también como un factor antivírico nativo dentro de las neuronas, aumentando su expresión en procesos virales, tales como el COVID-19 (59, 62).

Otros de los mecanismos por el cual una infección por COVID-19 podría favorecer el desarrollo de la EP, sería su capacidad para interactuar con proteínas humanas involucradas en los mecanismos de proteostasis, provocando un plegamiento incorrecto y una agregación de proteínas. En concreto, una de estas proteínas es la ORF8, involucrada en la regulación de la respuesta a estrés celular del retículo endoplasmático. El COVID-19 puede causar tráfico de

proteínas desregulado en este orgánulo a través de la unión a ORF8, lo que podría dar lugar a una agregación descontrolada de α -sinucleína (60, 62).

Por último, también se ha propuesto que el estrés celular bioenergético que se produce consecuencia de la neuroinvasión por COVID-19 podría ser difícil de superar para ciertas poblaciones neuronales, como las neuronas dopaminérgicas, con unos altos requerimientos de energía. El estrés celular ocasionado por la infección por COVID-19 podría llevar a estas neuronas por encima del umbral de la neurodegeneración (62).

4.3.3 Esclerosis Múltiple

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune neurodegenerativa en la que el sistema inmunitario ataca la vaina protectora de mielina que recubre las fibras nerviosas (63).

En el curso severo de la enfermedad por COVID-19, se ha visto que una hiperactividad del sistema inmunológico puede afectar al SNC, predisponiendo a los pacientes a una neuroinflamación. Cabe la posibilidad de que este estado inflamatorio crónico, ocasionado por la infección del COVID-19, desencadene la activación de Linfocitos B y la producción de anticuerpos contra las células gliales (encargadas de la síntesis de mielina), como un evento para- o post-infeccioso (64, 65). Asimismo, la inflamación asociada a una activación de los linfocitos T puede también favorecer una desmielinización indirecta (66). Por último, de nuevo el estrés oxidativo causado por una neuroinfección por COVID-19, puede favorecer también la patología neurodegenerativa de la EM (42).

La Figura 7 resumen los mecanismos comunes y específicos mediante los cuales la infección por COVID-19 puede potenciar un proceso neurodegenerativo, en general, o una patología neurodegenerativa, en particular, como la EA, la EP y la EM.

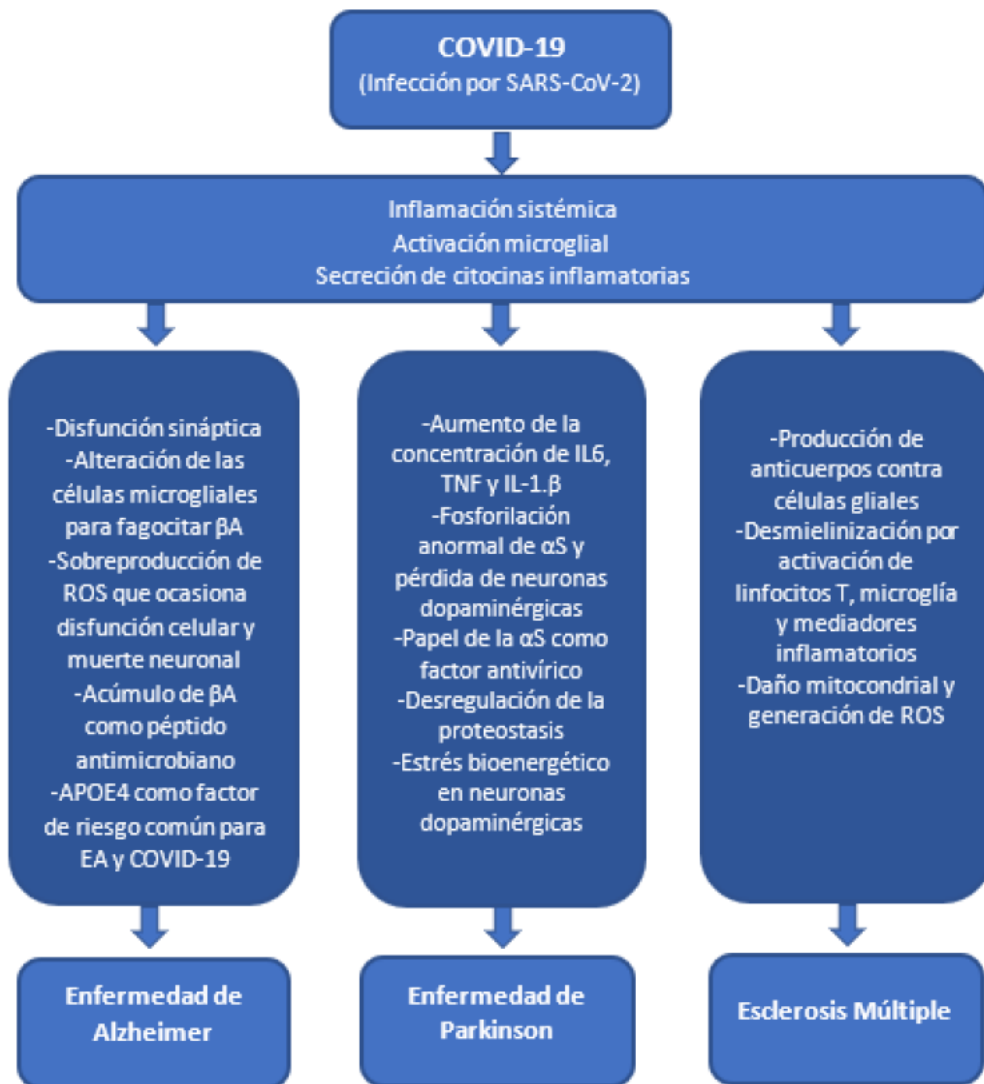


Figura 7: Esquema resumen de los procesos patogénicos por los cuales el COVID-19 puede inducir neurodegeneración

5 Conclusiones

Dadas las evidencias científicas registradas en el presente trabajo, la infección por COVID-19 presenta un riesgo relevante para el desarrollo de un proceso o patología neurodegenerativa. Aunque es necesario el paso del tiempo para poder determinarlo de forma fiable, la aparición actual de trastornos neurológicos observables nos proporciona una serie de datos sobre los que basarnos. Gracias a ellos, ha sido posible relacionar la aparición de las afecciones neurológicas observadas con los mecanismos de neuroinvasión del COVID-19, realizando una estratificación de la sintomatología según la severidad (67):

- 1) **Primera etapa.** Se correspondería a la entrada del virus en la cavidad nasal, provocando síntomas de anosmia y ageusia.
- 2) **Segunda etapa.** Se caracteriza por una inflamación sistémica y neuronal severa, asociada con fatiga, pérdida de sensación y ataxia.
- 3) **Tercera etapa.** Se corresponde con la debilitación de la BHE, facilitando aún más la entrada del virus al cerebro y provocando el consecuente daño cerebral, donde los síntomas pueden incluir desde confusión, delirio y convulsiones, hasta la pérdida de consciencia, estado comatoso e incluso la muerte.

En conclusión, el COVID-19 no es un virus que impacta solo en el sistema respiratorio o digestivo, sino que es capaz también de ingresar en el SNC causando complicaciones neurológicas, a largo plazo, y en los casos más graves de la enfermedad. Estas afecciones han despertado inquietudes entre los investigadores para desarrollar hipótesis respecto a un potencial neurodegenerativo relevante del virus COVID-19.

6 Bibliografía

1. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered.* 2020; 31(2): p. 125-131.
2. J. Carod-Atal F. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020; 70(9): p. 311-322.
3. Li Z, Xu X, Yang M, Feng J, Liu C, Yang C. Role of angiotensin-converting enzyme 2 in neurodegenerative diseases during the Covid-19 pandemic. *ANGING.* 2020; 12(23): p. 24453.
4. P. Velavan T, G. Meyer C. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020; 25(3): p. 278-280.
5. Aldámiz-Echevarría MT, Aledo Á, Carod J, Catalán P, Díez C, Erro ME, et al. Manual COVID-19 para el neurólogo general Ezpeleta D, García Azorín D, editors. San Sebastián de los Reyes: Ediciones SEN; 2020.
6. Yan Y, Chang L, Wang L. Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures. *Med Virol.* 2020; 30(3): p. e2106.
7. A. Ellul M, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 september; 19(9): p. 787-783.
8. De Wit E, Doremalen V, Farzaralano D, J. Munster V. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016 august; 14(8): p. 523.
9. Vaqué Rafart J. Síndrome respiratorio agudo grave (SARS). *An Pediatr.* 2005; 62(Supl 1): p. 6-11.
10. Bosch Á. SARS, una neumonía atípica de etiología desconocida. *Offarm.* 2004 enero; 23(1): p. 60-64.
11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(3): p. 181-192.
12. L. Graham R, F. Donaldson E, S. Baric R. A decade after SARS: strategies for controlling emerging. *Nat Rev Microbiol.* 2013; 11(12): p. 836-848.
13. Bratanich A. MERS-CoV, transmission and the role of new host species. *Rev Argent Microbiol.* 2015; 47(4): p. 279-281.
14. Kelly-Cirino C, T Mazzola L, Chua A, J Oxenford C, D Van Kerkhove M. An updated roadmap for MERS-CoV research and product development: focus on diagnostics. *BMJ Glob Health.* 2019; 4(Suppl 2): p. e001105.
15. Saltigeral-Simental P, León-Lara X. Virus SARS-CoV-2 ¿Qué se sabe hasta el momento? *Acta Pediatr. de Mex.* 2020; 41(S1): p. 3-7.

16. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Rev Alerta*. 2020 abril; 3(2): p. 79-86.
17. Solano Mora A, Solano Castillo A, Gamboa Ellis C. SARS-CoV-2: la nueva pandemia. *Rev Méd Sinerg*. 2020; 5(7): p. e538-e538.
18. Pastian Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target deSARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J. Odontostomat*. 2020; 14(4): p. 501-507.
19. Gil R, Bitar P, Deza CDJ, Florenzano M, Cristián I, Jorquera J, et al. Cuadro clínico del COVID-19. *RMCC*. 2021; 32(1): p. 20-29.
20. Quiroz Carrillo CG, Pareja Cruz A, Valencia Ayala E, Enriquez Valencia YP, De Leon Delgado J, Aguilar Ramírez P. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horiz Med (Lima)*. 2020; 20(2): p. e1208.
21. Farfán-Cano GG. Perspectiva acerca de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *INSPILIP*. 2020; 4(2): p. 1-25.
22. Vázquez LF, González IM, Florián ML, Parra D, Rivera AM, García LX, et al. Compromiso, secuelas y rehabilitación del Sistema Nervioso Central debido a infección por Coronavirus, Sars-CoV-2 (Covid-19). *Rev Col Med Fis Reahab*. 2020; 30(Supl): p. 107-129.
23. Vergara JP, Tolosa C. Covid 19: manifestaciones neurológicas. *Acta Neurol Colomb*. 2020; 36(2): p. 7-10.
24. S. Q, Vicente , O. A, Claudia. Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(4): p. 614-619.
25. 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*. 2020; 77(6): p. 683-690.
26. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibáñez R, Santibáñez-Vázquez R. Neurologic Manifestations Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Neuro-Review of COVID-19. *REN*. 2020; 29(1): p. 115-124.
27. Teresita C, Rodríguez-Violante M, Delgado-García G. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad del coronavirus 2019. *Gac Med Mex*. 2020; 156(4): p. 317-320.
28. Sáenz-López JD, Tatis-Villamizar KE, Bohórquez-Rivero JdJ, Guzmán-Sáenz RC. Aspectos fisiopatológicos y manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Cienc Biomed*. 2021; 10(1): p. 39-54.
29. Cuevas-García C, Carderón-Vallejo A, Berrón-Ruiz L. La neurología del COVID-19. *Rev Alerg Mex*. 2020; 67(4): p. 338-349.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*. 2020; 382(18): p. 1708-1720.
31. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2019; 368: p. 368.

32. Valiuddin H, Skwirsk B, Paz-Arabo P. Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: A Case-Report. *Brain Behav. Immun.* 2020; 5.
33. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, AlTalal N, Samir M, Kumar N, et al. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report an MRI findings. *Radiol Case Rep.* 2020; 15(9): p. 1591-1595.
34. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: imaging features. *Radiology.* 2020; 296(2): p. E119-E120.
35. Clavijo-Pardo CA, Abadía-Roncón ÁL, Aroca-Torres J, Vargas-Ramírez AM. Manifestaciones neurológicas COVID.19. *Salutem Scientia Spiritus.* 2020; 6(1): p. 124-131.
36. Bender del Busto JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. *Anales de la ACC.* 2020; 10(2): p. 802.
37. Bender del Busto JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD, Rodríguez Labrada R, Velázquez Pérez LC. Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a manifestaciones neurológicas. *Anales de la ACC.* 2020; 10(2): p. 855.
38. Padrón-González AA, Dorta-Contreras AJ. Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. *Rev Cub Inv Bioméd.* 2020; 39(3): p. e868.
39. Losy J. SARS-CoV-2 Infection: Symptoms of the Nervous System and Implications for Therapy in Neurological Disorders. *Neurol Ther.* 2020; 10: p. 31-42.
40. Alarco R, Hurcaya-Victoria J. Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual. *Rev Neuropsiquiatr.* 2021; 84(1): p. 25-32.
41. León Castellón R, Bender del Busto JE, Velázquez Pérez LC. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la ACC.* 2020; 10(2).
42. ElBini Dhouib I. Does coronaviruses induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. *Drug Discov Ther.* 2020; 16(4): p. 262-272.
43. Flores G. SARS-COV-2 (COVID-19) has neurotropic and neuroinvasive properties. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(2): p. e13708.
44. Ortiz-Prado E, Escobar-Espinosa C, Vásconez-González E, Paz C, Espinosa PS. Complicaciones Neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2) Revisión de la Literatura. *REN.* 2020; 29(2): p. 78-82.
45. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, Gómez-Pinedo U, Márquez-Aguirre AL, Mateos-Díaz JC, et al. Infection Mechanism of SARS-COV-2 and Its Implication on the Nervous System. *Front Immunol.* 2020; 11.
46. Shi Y, Li Z, Yang C, Liu C. The role of gut-brain axis in SARA-CoV-2 neuroinvasion: Culprit or innocent bystander? *Brain Behav. Immun.* 2021; 94: p. 476-477.
47. Pajo AT, Espiritu AI, Apor ADAO, Jamora RDG. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systemic review. *Neurol Sci.* 2021; 42: p. 1-12.

48. Dey J, Alam MT, Chandra S, Gupta J, Ray U, Srivastava AK, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. *J. Med Virol.* 2020; 93(3): p. 1296-1303.
49. Eurike Steptyaningtrias D, Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: from neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences. *Rev Neurosci.* 2021; 32(4): p. 427-442.
50. Arandia-Guzmán J, Abtezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol.* 2020; 43(2): p. 170-178.
51. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry.* 2021; 00(00): p. 000-000.
52. Franca RA, Ugga L, Guadagno E, Russo D, Del Basso de Caro M. Neuroinvasive potential of SARS-CoV2 with neuroradiological and neuropathological findings: in the brain a target or a victim? *APMIS.* 2020; 129(2): p. 37-54.
53. Arbour N, Talbot PJ. Persistent infection of neural cell lines by human coronaviruses. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 440: p. 575-581.
54. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2020; 12(1): p. 1-3.
55. Fontán L. La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. *Biomed.* 2012; 7(1): p. 34-43.
56. Abate G, Memo M, Uberti D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's Disease Risk: Viewpoint for Research Action. *Healthc.* 2020; 8(3): p. 286.
57. Ciaccio M, Lo Sasso B, Scazzone C, Gambino CM, Ciaccio AM, Bivona G, et al. COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2021; 11(3): p. 305.
58. Wang H, Quin R, Zhang J, Chen Y. Possible immunity, inflammation, and oxidative stress mechanisms of Alzheimer's disease in COVID-19 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 201.
59. Chaná-Cuevas P, Salles-Gándara P, Rojas-Fernández A, Salinas-Rebolledo C, Milán-Solé A. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* 2020; 11: p. 1044.
60. Sulzer D, Antonini A, Leta V, Nordvig A, Smeyne RJ, Goldman JE, et al. COVID-19 and possible links with Parkinson's disease and parkinsonism: from bench to bedside. *NPJ Parkinson Dis.* 2020; 6(1): p. 1-10.
61. Bouali-Benazzouz R, Benazzouz A. Covid-19 Infection and Parkinsonism: Is There a Link? *Mov Disord.* 2021.
62. Pavel A, Murray DK, Stoessl AJ. COVID-19 and selective vulnerability to Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): p. 719.

63. McAlpine LS, Fesharaki-Zadeh A, Spudich S. Coronavirus disease 2019 and neurodegenerative disease: what will the future bring? *Curr Opin Psychiatry*. 2021; 32(2): p. 177.
64. Boziki MK, Mentis AFA, Shumilina M, Makshakov G, Evdoshenko E, Grigoriadis N. COVID-19 Immunopathology and the Central Nervous System: Implication for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases with Associated Demyelination. *Brain Sci*. 2020; 10(6): p. 345.
65. Dziedzic A, Saluk-Bijak J, Miller E, Niemcewicz M, Bijak M. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on the Development of Neurodegeneration in Multiple Sclerosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(4): p. 1804.
66. Palao M, Fernández-Díaz E, García-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2020; 45: p. 102377.
67. Dávila-Marrero E, Rivera-Delpín G, Rodríguez-Mercado A, Olivo-Arroyo R, Montijo JA. Manifestaciones Cognitivas Persistentes Asociadas al COVID-19. *Psicología(s)*. 2021; 5: p. 1-24.