

# Infección del sistema nervioso por el coronavirus SARS-CoV-2

Laura Escobar Pérez<sup>a,\*</sup>, Sandra Martínez del Sobral Sinitsyna<sup>a,‡</sup>,  
Manuel Alejandro del Río Quiñones<sup>b,†</sup>, Luis Vaca Domínguez<sup>c</sup>

## Resumen

El síndrome respiratorio agudo severo es ocasionado por los coronavirus SARS-CoV. Los coronavirus SARS-CoV y SARS-CoV-2 se unen al receptor de angiotensina 2 (ECA2), que se localiza en el tejido epitelial y el endotelio vascular del cuerpo humano. Los efectos devastadores de la COVID-19 incluyen los vasos sanguíneos, el cerebro, el tracto gastrointestinal, los riñones, el corazón y el hígado. La tromboembolia, la coagulación intravascular diseminada, el daño cardíaco y la falla multiorgánica son complicaciones que aparecen de forma directa o indirecta con la COVID-19. Como otros coronavirus, el SARS-CoV-2 produce manifestaciones neurológicas. El epitelio olfatorio es la vía principal de acceso del virus al cuerpo, razón por la cual la pérdida del olfato y

gusto es frecuente en la COVID leve. Sin embargo, la infección por el SARS-CoV-2 no cursa con rinorrea o congestión nasal, a diferencia de los coronavirus endémicos. Los síntomas nerviosos de la COVID-19 son variados e incluyen dolor de cabeza, mareos, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, trastornos psiquiátricos, encefalitis, neuropatía, embolia y manifestaciones asociadas al sistema nervioso periférico como hiposmia/anosmia, hipoageusia/ageusia, dolor muscular, desmielinización y síndrome de Guillain-Barre, entre otros. A la fecha, no se han encontrado respuestas definitivas que expliquen el amplio espectro de los efectos del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso. En esta revisión se abordan los mecanismos fisiopatológicos principales que se han propuesto hasta la fecha, con la finalidad de entender mejor las posibles causas de las manifestaciones neurológicas a corto y largo plazo de los pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** Coronavirus SARS-CoV-2; COVID-19; receptor de angiotensina 2; sistema nervioso; inflamación.

## Nervous system infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus

### Abstract

Severe acute respiratory syndrome is caused by SARS-CoV coronaviruses. SARS-CoV and SARS-CoV-2 bind to angiotensin receptor 2 (ECA2), which is located in the epithelial tissue and vascular endothelium of the human body. The devastating

<sup>a</sup> Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

<sup>b</sup> Subdirección de Consulta Externa. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México, México.

<sup>c</sup> Departamento de Biología Celular y del Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

ORCID ID:

<sup>‡</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6849-7074>

<sup>†</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5237-0976>

\* Autor para correspondencia: Laura I Escobar Pérez.

Correo electrónico: laurae@unam.mx

Recibido: 20 de mayo 2021. Aceptado: 26-julio-2021.

effects of COVID-19 affect the blood vessels, lung, brain, gastrointestinal tract, kidney, heart and liver. Thromboembolism, intravascular coagulation, heart damage and multiple organ failure are complications that appear directly or indirectly with COVID-19. Like other coronaviruses, SARS-CoV-2 provokes neurological manifestations. The olfactory epithelium is the main route of access to the body for SARS-CoV-2 and causes smell and taste loss. A SARS-CoV-2 infection does not lead to rhinorrhea or nasal congestion, unlike endemic coronavirus. The nervous symptoms of COVID-19 are varied and include headache, dizziness, acute cerebrovascular disease, epilepsy, psychiatric disorders, encephalitis, neuropathy, embolism and manifestations associated with the peripheral nervous system such as hyposmia/anosmia, hypoageusia/ageusia, muscle pain, demyelination and Guillain-Barre syndrome, among others. Currently, no definitive answers have been found to explain the broad spectrum of effects of SARS-CoV-2 on the nervous system. This review addresses the main pathophysiological mechanisms that have been proposed in order to better understand the causes of short and long term of the neurological manifestations of COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus SARS-CoV-2; COVID-19; angiotensin receptor 2; nervous system; inflammation.

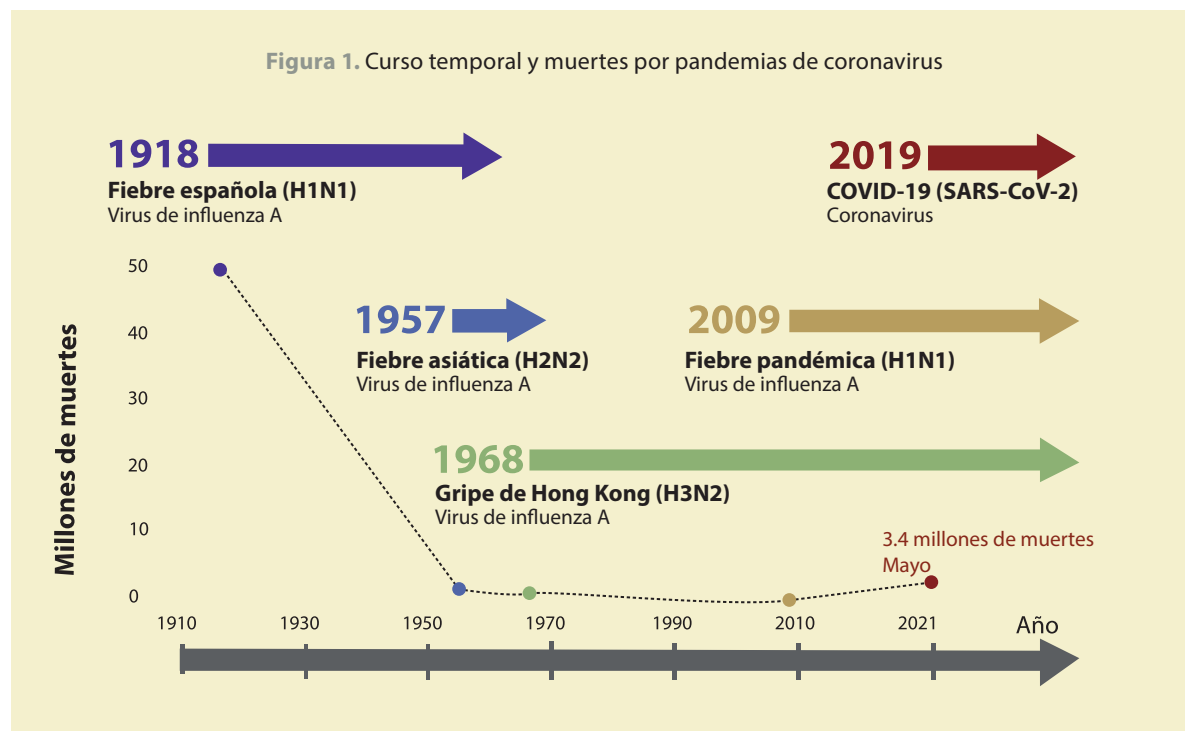
## INTRODUCCIÓN

En menos de 20 años, la humanidad ha presenciado varias epidemias por coronavirus: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en 2002<sup>1-3</sup>, el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS-CoV) en 2012<sup>4</sup> y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) de finales del 2019<sup>5</sup>.

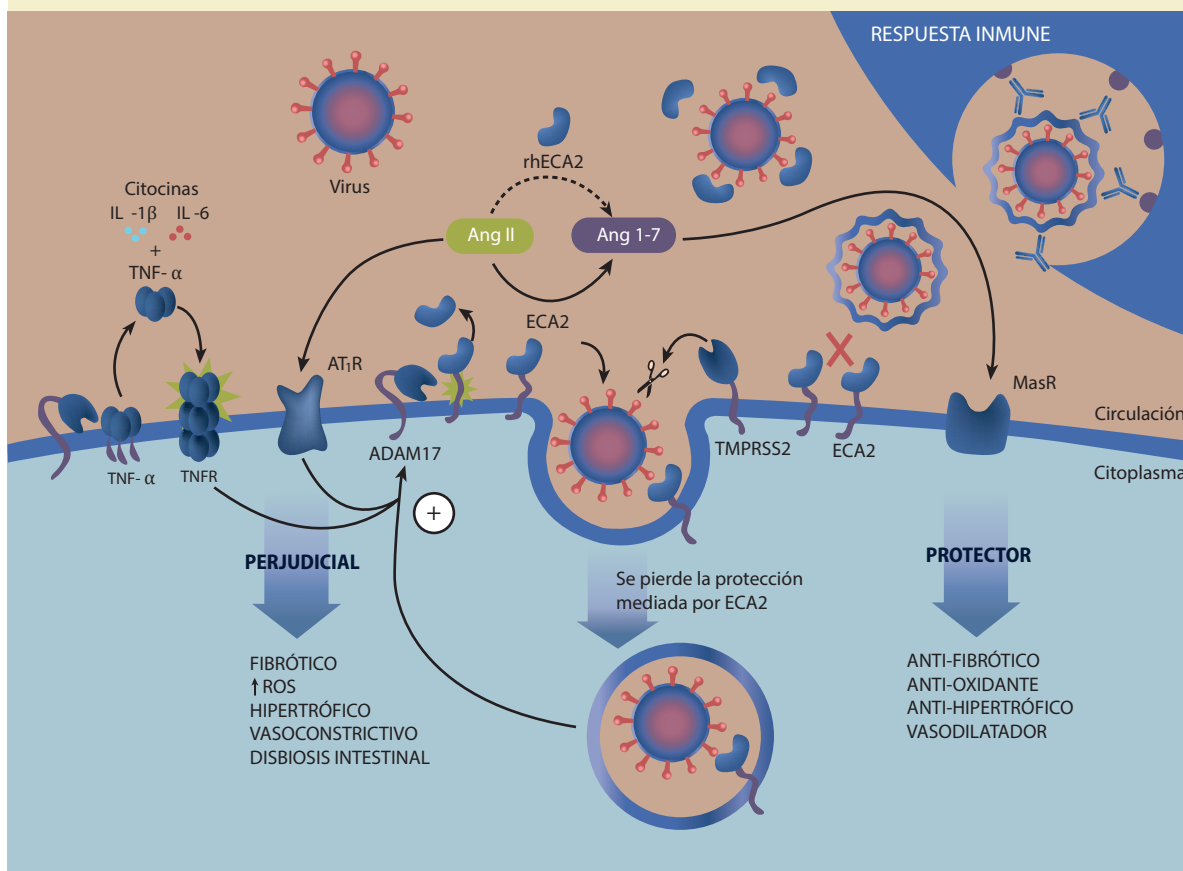
La familia de los coronavirus abarca 4 géneros: alfa, beta, gamma y delta. Los alfa y beta coronavirus infectan mamíferos, mientras que el gamma infecta a aves y el delta a mamíferos y aves. El origen del brote de neumonía atípica causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se atribuye a la transmisión zoonótica de murciélagos a un animal intermediario, probablemente el pangolín<sup>6</sup>.

La COVID-19 es la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 y es menos letal (0.7%) que el SARS (10%) y MERS-CoV (30%) (**figura 1**). Los hombres son más susceptibles a la infección; la severidad y mortalidad son mayores en individuos de la tercera edad<sup>8,9</sup>. Sin embargo, el SARS-CoV-2 se dispersó en pocos meses por todo el mundo, ha infectado a 162 millones y provocado más de 3.36

**Figura 1.** Curso temporal y muertes por pandemias de coronavirus



**Figura 2.** Papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en la patogénesis de la enfermedad COVID-19 y la respuesta inflamatoria



La protección cardiovascular mediada por la ECA2 se pierde al endocitarse la enzima junto con el virus SARS-CoV-2. Se elevan los niveles de la angiotensina II (Ang II) y la actividad de los receptores de angiotensina 1 (AT1R) a expensas de las vías de ECA2/Ang 1-7, lo cual conduce a fibrosis, hipertrofia, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), vasoconstricción y disbiosis del intestino. La metaloproteasa ADAM17, el cual provoca la liberación de  $\alpha$ -TNF el cual activa al receptor TNFR. El  $\alpha$ -TNF, las citocinas en conjunto con algunas comorbilidades tales como la diabetes y la hipertensión, favorecen la tormenta de citocinas.

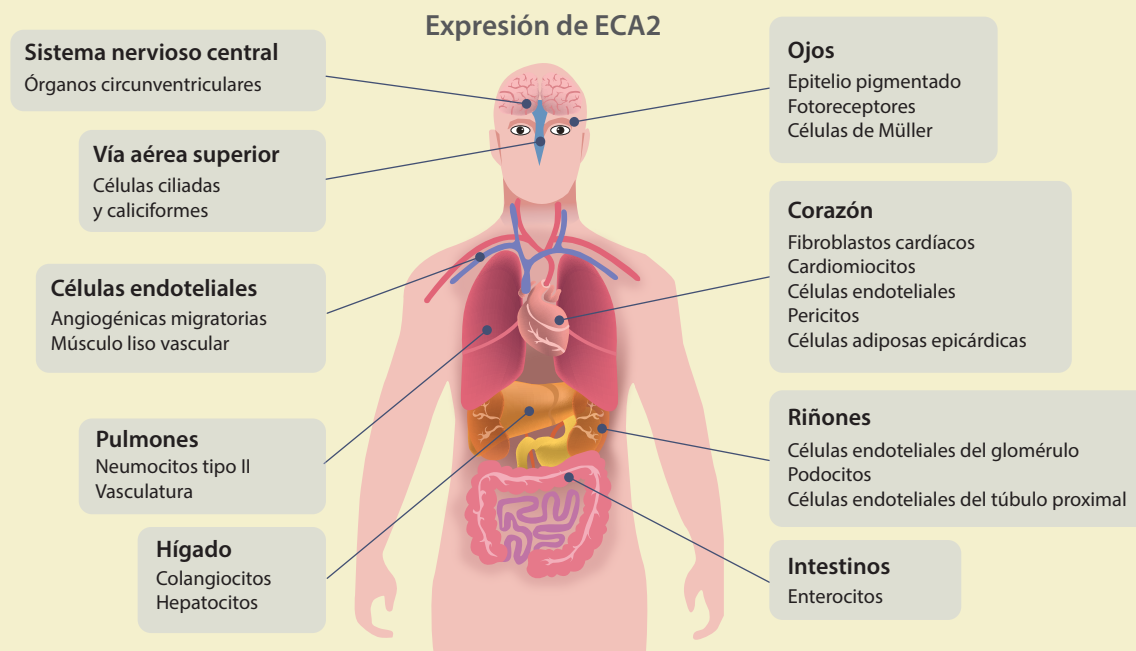
millones de muertes, hasta mayo del 2021 (<https://bit.ly/2ShWo1f>).

El SARS-CoV-2 es un virus respiratorio cuya principal forma de contagio es a través de la inhalación de aerosoles los cuales son gotas de saliva contaminadas con el virus suspendidas en el aire.

#### ENTRADA DEL SARS-CoV-2 A LAS CÉLULAS

Como su antecesor el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 se une al receptor de angiotensina 2 (ECA2) (figura

2<sup>8-10</sup>). Una vez que la subunidad S1 de la espícula (proteína S) del virus se une al receptor ECA2, la proteasa TMPRSS2 hace un corte en la proteína S, lo que expone su dominio de fusión celular (subunidad S2) y se internaliza en la célula<sup>11</sup>. Existen otras proteínas del huésped que pueden facilitar la entrada del virus, como son la neuropilina-1 (NRP-1), la catepsina y la basigina<sup>12</sup>. En consecuencia, los tejidos susceptibles a ser infectados son aquellos que tienen receptores ECA2 y proteasas específicas, lo

**Figura 3.** Distribución de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)

Los receptores ECA2 se localizan en el sistema vascular (endotelio, músculo liso), corazón (cardiofibroblastos, cardiomiocitos, endotelio, pericitos y células adiposas epicardiales) y riñones (células endoteliales del glomérulo, podocitos y túbulo proximal). El ECA2 se expresa también en el sistema RAS del hígado (colangiocitos y hepatocitos), retina (epitelio pigmentado, conos, bastones y células de Müller), enterocitos del intestino, órganos circunventriculares del sistema nervioso central, vías aéreas superiores (células caliciformes y ciliadas), células alveolares tipo II y vasculatura de los pulmones (Modificado de Gheblawi M 2020).

que se conoce como tropismo celular (**figura 3<sup>13</sup>**). Cabe señalar que la expresión de ECA2 en los tejidos puede variar durante los cuadros inflamatorios o sépticos<sup>14</sup> e incluso en enfermedades crónicas, como la demencia y la hipertensión<sup>13</sup>.

### ÓRGANOS AFECTADOS

El pulmón es el órgano más afectado en la COVID-19<sup>15,16</sup>. Cerca del 80% de los pacientes COVID tiene síntomas respiratorios transitorios que no requieren de hospitalización por neumonía o hipoxemia<sup>17,18</sup>. La mayoría de los enfermos experimentan síntomas leves que incluyen fiebre, tos, garganta irritada, congestión nasal, diarrea, mareo, debilidad muscular, anosmia, ageusia y dolor de cabeza<sup>19</sup>. Después de una semana, hasta una tercera parte de los pacientes llega a presentar fallo respira-

torio, y cerca del 26% necesita de cuidados intensivos<sup>9</sup>. Los efectos devastadores de la COVID-19 también se observan en los vasos sanguíneos, el cerebro, el tracto gastrointestinal, los riñones, el corazón y el hígado (**figura 3<sup>19</sup>**). La tromboembolia, la coagulación intravascular diseminada, el daño cardíaco y la falla multiorgánica son complicaciones que aparecen de forma directa o indirecta con la COVID-19<sup>20</sup>.

### MANIFESTACIONES NERVIOSAS

Los síntomas neurológicos varían desde malestar, mareos, cefalea, anosmia y ageusia, hasta encefalopatía y crisis convulsivas<sup>21</sup>. De los pacientes que requieren hospitalización (30%) más del 50% de ellos tienen problemas neurológicos<sup>22-24</sup>. La pérdida del olfato y del gusto son síntomas frecuentes en la in-





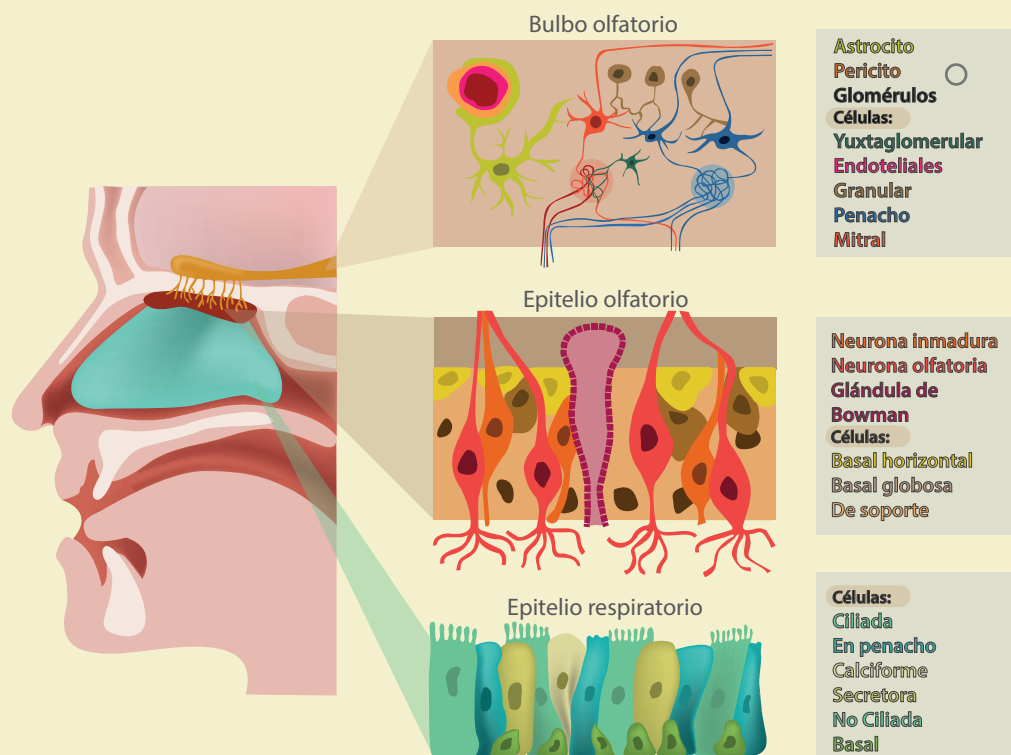
fección por el SARS-CoV-2, sobre todo en los casos leves de la enfermedad<sup>25,26</sup>. Los pacientes presentan anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia o cambios en la capacidad de percibir irritantes químicos<sup>27</sup>.

A la fecha, no se han encontrado respuestas definitivas que expliquen el amplio espectro de los efectos del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso. En esta revisión se abordan los mecanismos fisiopatológicos principales que se han propuesto hasta la fecha, y así entender mejor las posibles causas de las manifestaciones neurológicas de los pacientes con COVID-19.

#### **Pérdida del olfato**

La disminución o pérdida del olfato es un signo común en la mayoría de las infecciones virales. La hiposmia se asocia con la dificultad respiratoria grave y progresiva, lo que disminuye la cantidad de aire inhalado en el epitelio olfatorio. Sin embargo, a diferencia de otras infecciones virales, la anosmia en la COVID-19 no se acompaña de inflamación nasal o rinitis, por lo que los mecanismos involu-

El pulmón es el órgano más afectado en la COVID-19. Cerca del 80% de los pacientes tiene síntomas respiratorios transitorios que no requieren de hospitalización por neumonía o hipoxemia. La mayoría experimenta síntomas leves que incluyen fiebre, tos, garganta irritada, congestión nasal, diarrea, mareo, debilidad muscular, anosmia, ageusia y dolor de cabeza. Después de una semana, hasta una tercera parte llega a presentar fallo respiratorio, y cerca de 26% necesita cuidados intensivos. Los efectos devastadores de la COVID-19 también se observan en los vasos sanguíneos, el cerebro, el tracto gastrointestinal, los riñones, el corazón y el hígado. La tromboembolia, la coagulación intravascular diseminada, el daño cardíaco y la falla multiorgánica son complicaciones que aparecen de forma directa o indirecta.

**Figura 4.** Distribución de receptores ECA2 en el epitelio respiratorio nasal y olfatorio y en el bulbo olfatorio

Las neuronas olfatorias detectan los odorantes y se regeneran continuamente a partir de las células globosas. Se describen las células de soporte y otras que no son neuronas; las células progenitoras basal horizontal responden al estrés y pueden regenerar las células del epitelio olfatorio. Los receptores ECA2 se expresan en el epitelio respiratorio y en el epitelio olfatorio, pero no existen en el bulbo olfatorio.

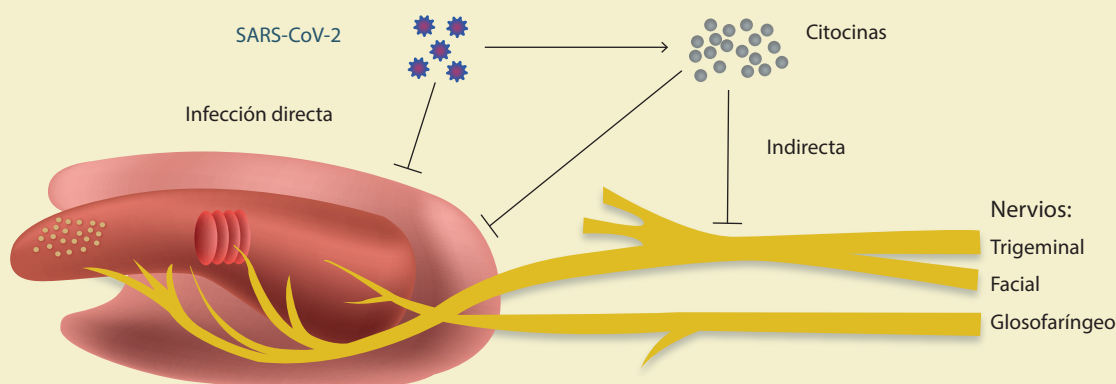
crados en la pérdida del olfato van más allá de la obstrucción mecánica al flujo de aire<sup>28</sup>. De todo el aparato respiratorio, las células ciliadas y las células calciiformes del epitelio nasal tienen la mayor densidad de receptores ECA2, lo cual hace al epitelio nasal un reservorio de SARS-CoV-2. Esta distribución se asocia con una mayor infectividad del virus, comparado con aquellos coronavirus cuyos receptores están en la vía aérea inferior<sup>29</sup>.

En el epitelio olfatorio se lleva a cabo la percepción de los olores. Este se compone por neuronas, varios tipos de células con tejido conectivo subyacente, glándulas de Bowman, terminales nerviosas y vasos sanguíneos. Las neuronas olfatorias proyectan sus dendritas hacia la cavidad nasal, mientras que sus axones atraviesan la lámina cribosa hacia el

bulbo olfatorio (figura 4<sup>30</sup>). La pérdida del olfato por efecto del SARS-CoV-2 se explica por la presencia del receptor ECA2 y la proteasa TMPRSS2 en las células de soporte, las glándulas de Bowman y las células horizontales<sup>30,31</sup>; no se han encontrado receptores ECA2 en las neuronas olfatorias<sup>32,33</sup>. El daño a las células de soporte provoca la liberación de citocinas proinflamatorias que ocasionan daño y muerte neuronal<sup>14,27,32</sup>. Por otra parte, las citocinas proinflamatorias disminuyen la expresión de receptores olfativos, lo que explica en parte los cambios en la percepción de los olores<sup>32</sup>. La anosmia por COVID-19 que perdura varios meses puede deberse a un daño de las células encargadas de la regeneración del epitelio olfatorio: las células basales horizontales (figura 4<sup>25</sup>).



**Figura 5.** La falta de gusto podría ser el resultado de la infección directa de las células, por un efecto secundario de la inflamación, por el daño celular ocasionado por las citocinas inflamatorias, y por la pérdida del olfato



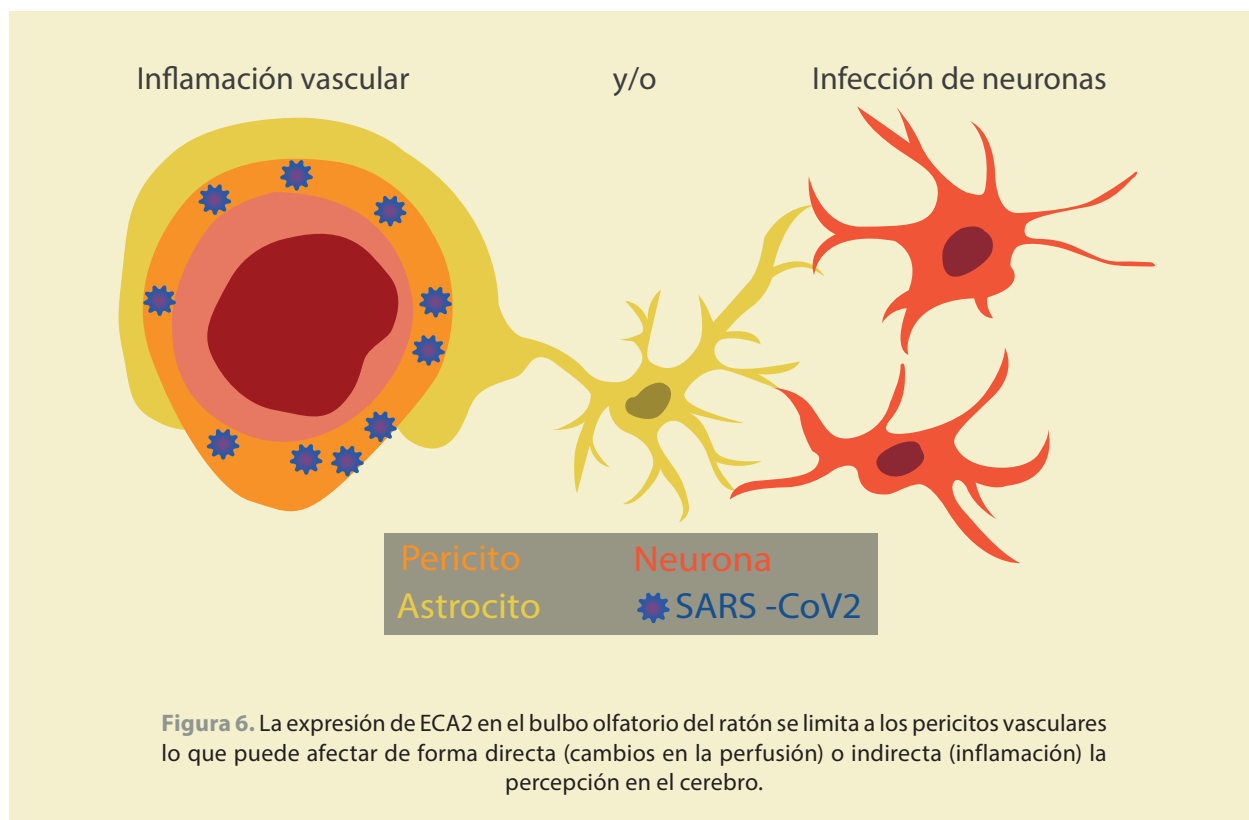
La cavidad nasal está muy vascularizada por lo que no se puede descartar que el SARS-CoV-2 se propague de la mucosa olfatoria al bulbo olfatorio a través de la vasculatura, como sucede con el virus de la hepatitis MHV<sup>32</sup>. Esta hipótesis se plantea al detectar a la proteína S en las neuronas de la mucosa olfatoria de algunos pacientes fallecidos de COVID-19. De igual forma, se ha detectado al SARS-CoV-2 así como su RNA en la mucosa olfatoria y en áreas del cerebro que reciben proyecciones del tracto olfatorio, lo que sugiere que puede existir infección del virus por transporte axonal<sup>14</sup>. Sin embargo, pocos investigadores sostienen que el SARS-CoV-2 infecta a las neuronas olfatorias<sup>34</sup>.

La capacidad de saborear está fuertemente ligada a nuestra capacidad de oler. La pérdida del gusto en la COVID-19 se explica por la pérdida del olfato, porque el sistema gustativo no suele verse afectado de forma selectiva por las infecciones virales de las vías respiratorias superiores. Sin embargo, no se descarta que las células gustativas también se afecten de forma directa por el virus o por los procesos inflamatorios ocasionados por el SARS-CoV-2 (figura 5<sup>27</sup>).

#### Efecto del SARS-CoV-2 en el cerebro

La COVID-19 se asocia con una incidencia elevada y variada de síntomas neurológicos. A nivel





**Figura 6.** La expresión de ECA2 en el bulbo olfatorio del ratón se limita a los pericitos vasculares lo que puede afectar de forma directa (cambios en la perfusión) o indirecta (inflamación) la percepción en el cerebro.

del sistema nervioso central (SNC), las manifestaciones incluyen cefalea, mareo, disminución del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones<sup>21</sup>. Se han formulado 2 hipótesis para explicar cómo la COVID-19 afecta al SNC: a) el virus invade directamente al tejido nervioso, o b) el daño neurológico es consecuencia de la inflamación causada por la infección sistémica del coronavirus (**figura 6**<sup>11,33</sup>).

De los coronavirus que infectan a los humanos solo el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 infectan al SNC<sup>28,35</sup>. En algunas autopsias se ha podido detectar RNA de estos virus en el cerebro<sup>36</sup>.

Respecto al tropismo del SARS-CoV-2 en el SNC, el receptor ECA2 se expresa en los pericitos y en el músculo liso vascular, pero no se encuentra en las neuronas y la glía<sup>37,38</sup>. Sin embargo, hay otros receptores por los que el virus podría entrar a las células, como son la basigina (BSG, CD147) y la neuropilina 1 (NRP-1; 37) además de la acción de otras proteasas como TMPRSS11A/B, cathepsina

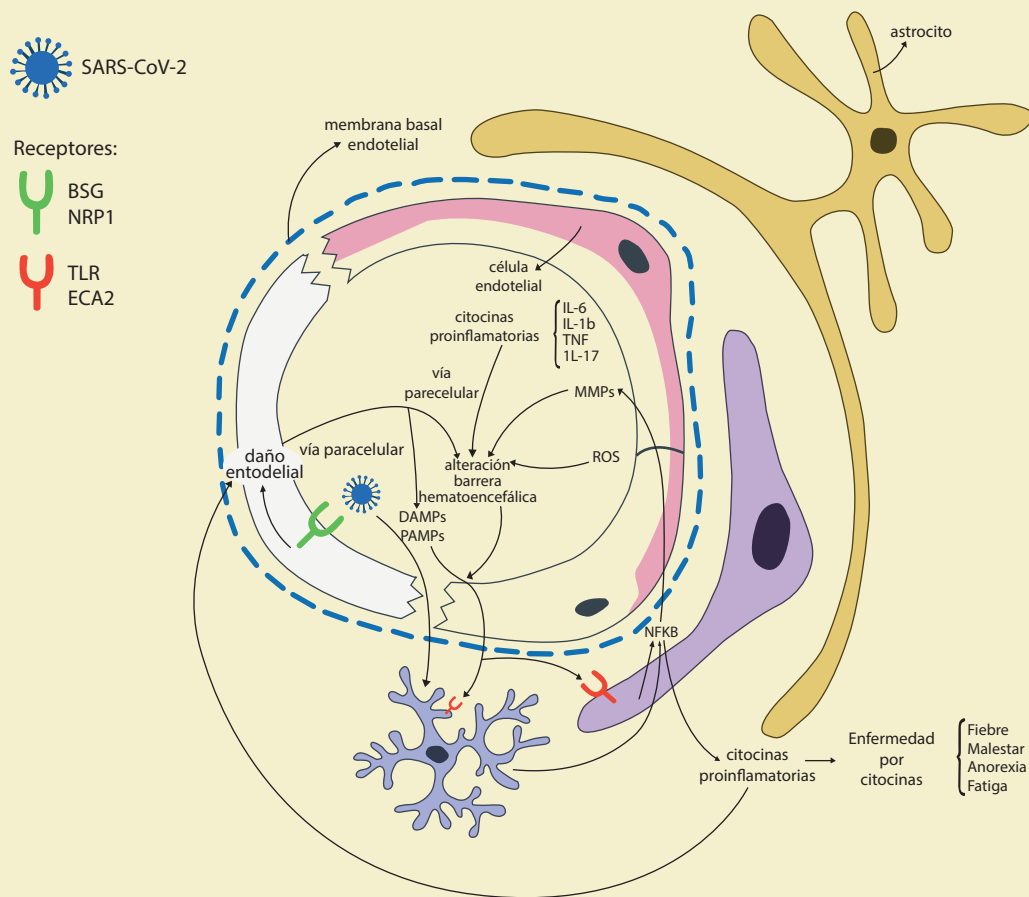
B y L y furina<sup>39</sup>. Estos receptores son llamados receptores no canónicos de SARS-CoV-2 y podrían explicar la vulnerabilidad del SNC al virus<sup>12,37</sup>. A pesar de que se ha propuesto que el SARS-CoV-2 infecta cierto tipo de neuronas<sup>40</sup>, no se ha podido detectar al virus en los cerebros de pacientes fallecidos por COVID-19 o en el líquido cerebroespinal de pacientes con encefalopatía o encefalitis, a pesar de tener evidencias de la inflamación del cerebro.

#### Barrera hematoencefálica

El cerebro está protegido de toxinas y patógenos que circulan en la sangre por 2 barreras: la barrera hematoencefálica y la barrera que separa la sangre del líquido cerebroespinal<sup>41</sup>. La barrera hematoencefálica crea una separación física y metabólica entre la circulación periférica y el SNC. La unidad neurovascular está compuesta por células endoteliales, pericitos, microglia y la matriz extracelular<sup>28,42</sup>. La impermeabilidad de esta barrera está dada por las proteínas que forman las uniones ocluyentes.



**Figura 7.** Mecanismos posibles del daño vascular y entrada del SARS-CoV-2 al cerebro



Virus circulantes, citocinas, DAMPs y PAMPs podrían actuar en las células endoteliales, producir inflamación y dañar la barrera hematoencefálica. Dentro del espacio perivascular, se induce inflamación en el endotelio vascular, microglía y macrófagos. La producción de citocinas afecta a las neuronas y causa encefalopatía.

Estas proteínas intercelulares están asociadas a los componentes del citoesqueleto, como la actina. Un daño del citoesqueleto promueve la disfunción de las uniones intercelulares y la estructura funcional de la barrera hematoencefálica. El citoesqueleto de actina se daña por estrés hipóxico y provoca cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (**figura 7<sup>43</sup>**).

La barrera hematoencefálica es una ruta común de los virus transmitidos por la sangre<sup>44</sup>. El SARS-CoV-2 provoca un aumento de citocinas proinflamatorias a nivel sistémico (IL-6, IL-1b, TNF, IL-

17), las cuales dañan la barrera hematoencefálica y facilitan la entrada del virus y de citocinas proinflamatorias<sup>12,28,33,37,38,45</sup>. Estas moléculas pueden actuar como patrones moleculares asociados a patógeno (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño molecular (DAMPs) y unirse a receptores tipo Toll (TLR) que se encuentran en los pericitos, microglia y macrófagos del cerebro (**figura 7**). La activación de los receptores TLR estimula la producción del factor nuclear kB (NF-kB), el cual acelera la producción de citocinas proinflamatorias, sobre todo IL-8 e IL-6<sup>46</sup>.



Además de la vía paracelular es posible que el virus atraviese la barrera hematoencefálica por medio de transporte transcelular en el endotelio vascular, el cual expresa receptores ECA2(15). Esta hipótesis surgió porque en una autopsia se encontraron partículas virales dentro del endotelio capilar y en neuronas del lóbulo frontal<sup>28</sup>. Sin embargo, en otros estudios no se encontraron receptores ECA2 en el endotelio<sup>47,48</sup>.

Se ha reportado que el SARS-CoV-2 infecta a las células endoteliales de la barrera que separa la sangre del líquido cerebroespinal<sup>38</sup>, la que a diferencia de la barrera hematoencefálica se forma al nivel de los plexos coroideos, por una capa de epitelio ependimario que rodea a los capilares fenestrados, los cuales permiten el movimiento paracelular de partículas pequeñas. Otra porción de dicha barrera está formada por la membrana aracnoidea que recubre al cerebro. En ambas partes, la función de la barrera está dada por las uniones ocluyentes intercelulares<sup>49</sup>. El SARS-CoV-2 y los pseudoviriones de la proteína S pueden infectar a las células epiteliales de los plexos coroideos y aumentar su permeabilidad. Estos hallazgos son consistentes con la alta expresión de ECA2 y TMPRSS2 en el endotelio de los plexos coroideos. Sin embargo, no se ha podido detectar la infección de las neuronas por el SARS-CoV-2, excepto cuando se infecta al tejido con cargas virales mucho mayores a las necesarias para infectar el plexo coroideo<sup>41</sup>.

Hay ciertas regiones del SNC que no están cubiertas por la barrera hematoencefálica, conocidas como los órganos circunventriculares, entre ellos se encuentra la eminencia media del hipotálamo. A través de esta región, el virus podría entrar al SNC<sup>50</sup>. Aunque el tamaño de los virus (80-120 nm) es mayor que el espacio de las fenestraciones del endotelio<sup>51</sup>, los capilares de la eminencia media y los tanicitos (células gliales) expresan ECA2 y TMPRSS, los cuales facilitan la entrada del virus al hipotálamo<sup>34</sup> y de ahí al resto del SNC. La importancia de esta vía de acceso a los virus se discutirá en el apartado de *Enfermedad sistémica*.

### Disfunción endotelial

Se han reportado receptores ECA2 en capilares, arteriolas y vénulas, por lo que el endotelio es susceptible a infectarse por SARS-CoV-2<sup>47</sup>, lo cual



es congruente con la presencia del virus en las células endoteliales y en los pericitos de los capilares y las neuronas de pacientes que padecieron COVID-19<sup>38</sup>. La infección del endotelio vascular aumenta el riesgo de infartos tanto hemorrágicos como isquémicos<sup>28</sup>. De hecho, el estado protrombótico que propicia la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con lesiones isquémicas en la médula espinal<sup>52,53</sup>.

En pacientes con demencia e hipertensión aumenta la expresión del receptor ECA2, lo cual puede ayudar a explicar porque estas poblaciones son más susceptibles a sufrir secuelas neurológicas por la COVID-19<sup>13</sup>. También se han detectado virus en los vasos y las neuronas del lóbulo frontal de un paciente con Parkinson y COVID-19, lo que sugiere el ingreso trans-epitelial del virus<sup>54</sup>. La autopsia de otro paciente con Parkinson, obesidad, hipertensión y diabetes, mostró daño nervioso por isquemia-hipoxia, microhemorragias, lesiones en la materia blanca y espacios perivasculares engrandecidos, pero no se encontraron virus<sup>55</sup>. Este caso, así como la afección de la médula espinal, demuestra que no tiene que detectarse la presencia del virus para explicar la disfunción endotelial que lesiona al SNC.

#### **Sistema inmunitario: caballo de Troya del SARS-CoV-2 en el cerebro**

El SARS-CoV-2 infecta a las células del sistema inmunológico que expresan ECA2<sup>28</sup>. Por esta vía, los virus atraviesan la barrera hematoencefálica dentro de monocitos, neutrófilos y células T hasta alcanzar el parénquima cerebral<sup>28,37,38</sup>. Este mecanismo también parece funcionar para otros virus como el VIH-1 o el West Nile Virus<sup>42</sup>. La respuesta inmune del huésped provoca el aumento de los mediadores proinflamatorios y moléculas de adhesión, lo que conduce a cambios estructurales de la barrera hematoencefálica que favorece la diapedesis de células del sistema inmune, así como el paso de partículas virales, lo cual agrava la disfunción endotelial<sup>12,13</sup>.

Hasta ahora hay poca evidencia sobre la infección de las células del sistema inmune por el SARS-CoV-2<sup>56</sup>; sin embargo, se ha reportado inmunoreactividad a la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en las CD68+ en órganos linfoides<sup>57</sup>.

De igual forma, se ha detectado RNA viral en los macrófagos alveolares de pacientes con COVID-19<sup>15</sup>. A pesar de estos resultados, no es claro si la presencia del RNA viral es secundario a la infección de las células o a un proceso de fagocitosis, ya que en varias autopsias se observa que no hay infiltración del virus en las células inmunitarias<sup>58-60</sup>.

#### **Enfermedad sistémica**

Además de los problemas neurológicos de la COVID-19 en el SNC, existe la posibilidad de que los efectos deletéreos de la enfermedad sean consecuencia indirecta de los efectos que el SARS-CoV-2 provoca a nivel sistémico. El SARS-CoV-2 es un virus citopático, es decir, provoca muerte celular al momento de completar su ciclo de replicación. Las células infectadas sufren una muerte celular altamente inflamatoria conocida como piroptosis. A nivel pulmonar, la infección de los neumocitos, las células endoteliales y el epitelio vascular provoca daño alveolar difuso, descamación de las células alveolares, formación de membranas hialinas y edema pulmonar. En conjunto, estos procesos provocan hipoxia que daña regiones sensibles del SNC, como la neocorteza, el hipocampo, el cerebelo<sup>37,45</sup> y la barrera hematoencefálica<sup>12</sup>. Además del efecto citopático, varias proteínas virales pueden antagonizar la respuesta antiviral del interferón (IFN), lo que favorece la replicación viral, mayores niveles de piroptosis, mayor inflamación y disregulación inmunológica<sup>45</sup>.

Un rasgo de la COVID-19 es una respuesta inmunológica exagerada acompañada de inmunosupresión<sup>57,61-63</sup>. De hecho, se ha visto que los pacientes con COVID-19 que requieren internamiento en unidades de cuidado intensivo, presentan niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias. La cantidad de IL-6 y TNF<sup>61</sup> se correlaciona con el nivel de severidad de la enfermedad<sup>45,62,64</sup>. Por si fuera poco, la respuesta inmune disregulada y los procesos de NETosis en conjunto con el daño endotelial, contribuyen a la incidencia de trombosis intravascular y conducen a eventos isquémicos del SNC<sup>12</sup>.

Como se mencionó anteriormente, las citocinas proinflamatorias circulantes pueden interactuar con el hipotálamo a través de la eminencia media, don-



de la barrera hematoencefálica no forma uniones ocluyentes. Las citocinas IL-6, IL-1b y TNF en conjunto con la disfunción de la barrera hematoencefálica circundante, son potentes activadores del eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal<sup>65</sup>. Como consecuencia, aumenta la liberación de norepinefrina y glucocorticoides, los cuales actúan de manera sinérgica en la inducción de la apoptosis de linfocitos T y la deficiencia de “células asesinas” (NK). La norepinefrina y los glucocorticoides, en conjunto con la calprotectina que se libera en el daño pulmonar, estimulan un proceso en la médula ósea conocido como mielopoyesis de emergencia<sup>66,67</sup>, el cual favorece la formación de granulocitos y disminuye la formación de linfocitos, lo que resulta en linfopenia y neutrofilia, características de los pacientes con COVID-19<sup>37</sup>.

La falla multiorgánica y la desregulación metabólica secundaria también pueden afectar al cerebro pues la insuficiencia cardíaca reduce la perfusión cerebral<sup>37</sup>.

Tanto la invasión del SNC como los procesos sistémicos asociados a la COVID-19 pueden llegar a provocar encefalopatía. La encefalopatía se refiere al conjunto de alteraciones en el estado mental que incluyen confusión, desorientación, agitación y somnolencia. La encefalopatía causada por invasión directa del virus al parénquima cerebral se conoce como encefalitis. A la fecha solo se ha confirmado por autopsia un caso de encefalopatía del lóbulo temporal de este tipo. Según la evidencia disponible, es más probable que la encefalopatía se deba a enfermedad grave asociada a hipoxia, hipercoagulabilidad, hipotensión, altas dosis de sedantes y tiempos prolongados de inmovilidad que experimentan los pacientes COVID<sup>29,37</sup>. De igual forma, el estado inflamatorio severo, la sepsis y la disfunción renal que presentan algunos pacientes con COVID-19 pueden contribuir al desarrollo de encefalopatía<sup>28</sup>.

### Lesiones de la médula espinal

Se han descrito algunos casos de lesión directa o indirecta de la médula espinal en pacientes post COVID-19. Los mecanismos hasta ahora propuestos son:

- Patrón de isquemia medular típico con dolor agudo y manifestaciones progresivas por oclusión de la arteria de Adamkiewicz y/o de las arterias espinales posteriores<sup>68</sup>. Se hipotetiza que este estado clínico es probablemente secundario al estado protrombótico observado en el SARS-CoV-2, confirmado por niveles altos de dímero-D e hiperfibrinogenemia<sup>52</sup>.
- Abscesos paraespinales probablemente ligados al tratamiento inmunosupresor con tocilizumab, por abscesos epidurales espinales relacionados con *Staphylococcus aureus*<sup>53</sup>. El tocilizumab se introdujo en las fases iniciales de la pandemia, pero recientemente ha caído en desuso.
- Fenómenos para o pos-infecciosos que ocasionan en su mayoría, pero no exclusivamente, mielitis transversa longitudinalmente extensa. En un caso se encontró asociación con anticuerpos anti-GD2/GD3 IgM<sup>69</sup>. De forma adicional, se han descrito múltiples casos de mielitis con imágenes de resonancia magnética negativas<sup>70</sup>, mielitis multifocal<sup>71</sup>, encefalomielitis diseminada aguda<sup>72</sup> y un caso mielitis necrotizante aguda<sup>20</sup>, todas con una respuesta variable a esteroides, diferentes grados de secuelas y disfunción. El mecanismo fisiopatológico no está bien dilucidado y lo más probable es que, como en la mielitis no asociada a COVID-19, existan múltiples posibilidades. En algunos casos, parece ser disímunitario de tipo humoral, principalmente en los que se demuestran autoanticuerpos específicos como epifenómeno (Anti-MOG)<sup>73</sup>. En otros pacientes, el daño parece ocurrir principalmente a través de la activación de linfocitos T y macrófagos con producción subsecuente de citocinas proinflamatorias como IL-6, la cual provoca disfunción endotelial, activación de la cascada de coagulación y complemento<sup>74</sup>. Estos mecanismos parainfecciosos se infieren del tiempo de latencia de los episodios después de la infección por SARS-CoV2, de los hallazgos inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo, así como por la detección de autoanticuerpos.

El mecanismo de daño viral directo parece poco probable, ya que no se ha logrado aislar ni demos-



trar hasta la fecha ARN viral en las punciones de pacientes con mielitis asociada a COVID, tomando en consideración que la PCR en el líquido cefalorraquídeo no es una técnica validada hasta el momento. Una hipótesis es la de daño secundario a la “tormenta de citocinas” que se ha propuesto para muchas de las manifestaciones neurológicas descritas en la COVID-19<sup>20,74,75</sup>. Esta visión del problema podría explicar los casos más graves de mielitis en los que los pacientes han fallecido; sin embargo, hay muchas descripciones de casos en los que la asociación con la enfermedad se estableció únicamente por serología o PCR y el sujeto fue asintomático.

La descripción de lesión de médula espinal asociada a COVID-19 es escasa en la literatura y parece ser un fenómeno más bien raro, probablemente subreportado, dentro del cual aun hay mucho por estudiar e implica dar seguimiento a largo plazo a los pacientes. Sabemos que una lesión de la médula espinal podría ser la primera manifestación de enfermedades como la esclerosis múltiple o neuromielitis óptica, ya que en ambas es conocida la asociación entre procesos virales y brotes de enfermedad. Se necesitan más estudios y seguimiento para confirmar estas y otras hipótesis.

### Secuelas neurológicas

Como en otras infecciones virales, la respuesta inmune puede desencadenar una respuesta autoinmune hacia la vaina de mielina, lo que provoca desmielinización de diversas regiones del sistema nervioso. A nivel del SNC, este fenómeno provoca una encefalomielitis diseminada aguda. La sintomatología suele desarrollarse en las primeras 2 semanas después del cuadro infeccioso e incluye cefalea, letargo y coma. La variante hiperaguda, conocida como encefalomielitis aguda hemorrágica necrosante o enfermedad de Weston Hurst, es una variante severa que suele afectar a niños y adultos jóvenes<sup>28,76</sup>.

A nivel del sistema nervioso periférico, se ha descrito que los pacientes pueden desarrollar Guillain Barré. Se trata de una neuropatía desmielinizante periférica caracterizada por debilidad y parálisis ascendente que empieza en la porción distal de las extremidades acompañada de arreflexia<sup>37,77</sup>.

A largo plazo, las infecciones virales del aparato respiratorio se han asociado con secuelas neurológicas y psiquiátricas, incluyendo Parkinsonismo, demencia, depresión, estrés postraumático y ansiedad<sup>78,79</sup>. Además, la inflamación y el aumento de citocinas proinflamatorias se han asociado a atro-

fía hipocampal y dificultad cognitiva en algunos supervivientes de sepsis<sup>80</sup>. Con este panorama, se espera que algunos pacientes que hayan presentado cuadros severos de COVID-19 desarrollen secuelas neurológicas y psiquiátricas a largo plazo que deben tomarse en cuenta dentro del abordaje integral del paciente<sup>37</sup>. Dentro de este enfoque, se ha comenzado a acuñar el término de “COVID largo” el cual incluye ansiedad, depresión, fatiga o debilidad muscular 6 meses después de la infección. En estos casos, la severidad de la enfermedad por COVID-19 es proporcional al riesgo de la persistencia de los síntomas, sobre todo en mujeres<sup>12</sup>.

Algunos pacientes a pesar de haber tenido inicialmente una COVID leve pueden desarrollar síntomas persistentes y debilitantes<sup>81-83</sup>, pulmonares, cardíacos y gastrointestinales lo que se conoce como el “síndrome de secuelas por infección SARS-CoV-2”<sup>84</sup>.

## CONCLUSIONES

Hasta el momento, el coronavirus SARS-CoV-2 se parece más en su fisiopatología a los virus respiratorios que a los virus neurotrópicos. La COVID-19 es más debilitante que otros virus respiratorios. Muchos síntomas como la pérdida del olfato, las lesiones a nivel del sistema nervioso y las coagulopatías no son exclusivos de la COVID-19, sino que ocurren en un porcentaje pequeño de pacientes que han tenido otras infecciones respiratorias virales. Por consiguiente, la COVID-19 brinda una oportunidad para comprender las complicaciones de muchas infecciones virales comunes.

El SARS-CoV-2 infecta al sistema nervioso a través de la mucosa olfatoria, lo cual explica la percepción distorsionada del gusto y el olfato. A pesar de múltiples esfuerzos, no se ha podido demostrar que el virus pase de la mucosa olfatoria al tracto olfatorio y de ahí a otras estructuras del cerebro. El SARS-CoV-2 puede entrar al cerebro de individuos inmunocomprometidos a través de la vasculatura, los nervios olfatorio y trigémino y el sistema linfático. Hay estudios que sugieren que el SARS-CoV-2 puede invadir primero las terminales de los nervios periféricos y luego entrar al cerebro por una transferencia sináptica.

A nivel del encéfalo, la respuesta inflamatoria, la disfunción de la barrera hematoencefálica y los efectos sistémicos (tormenta de citocinas, hipoxia) parecen ser los principales causantes de las manifestaciones neurológicas. Sin embargo, no se descarta que un subgrupo de pacientes padece la infección del SARS-CoV-2 en el SNC.

Los problemas neurológicos producidos por el SARS-CoV-2 pueden dividirse en 3 categorías con base en los mecanismos de infección conocidos: las consecuencias neurológicas de la enfermedad pulmonar y enfermedades sistémicas asociadas (síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, y falla multiorgánica), esta categoría incluye encefalopatía y enfermedad cerebrovascular hemorrágica. Segundo, manifestaciones neurológicas causadas por la invasión directa del SNC por el virus, incluyendo la encefalitis. Por último, las manifestaciones neurológicas causadas por post-infección, las complicaciones mediadas por la respuesta inmunológica, incluyendo la mielitis en todas sus formas, el síndrome de Guillain-Barré y algunas de sus variantes.

Es importante dar seguimiento al paciente COVID, no solo durante la fase aguda de la enfermedad, sino también vigilar si desarrolla el síndrome de COVID largo. Un abordaje integral temprano es crucial para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Lourdes Márquez Villanueva y Sandra Romero Carrillo por las ilustraciones (Servicio Social clave DGOAE 2020-12/28-4336, Diseño y Comunicación Visual Facultad de Artes y Diseño, UNAM). Proyecto CV200320. "Desarrollo de una vacuna basada en nanopartículas genéticamente codificadas termoestables contra SARS-CoV-2". UNAM-DGAPA-PAPIIT. ●

## REFERENCIAS

1. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* [Internet]. 2003 Oct 25 [citado 15 de mayo de 2021];362(9393):1353-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585636/>
2. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus



- in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 15 [citado 15 de mayo de 2021];348(20):1967-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12690091/>
3. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 May 15 [citado 15 de mayo de 2021];348(20):1953-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12690092/>
4. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Nov 8 [citado 15 de mayo de 2021];367(19):1814-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075143/>
5. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [citado 15 de mayo de 2021];395(10223):514-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986261/>
6. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 9 [citado 16 de mayo de 2021];583(7815):282-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
7. Harb JG, Noureldine HA, Chedid G, Eldine MN, Abdallah DA, Chedid NF, et al. SARS, MERS and COVID-19: Clinical manifestations and organ-system complications: A mini review. *Pathogens and Disease* [Internet]. 2020 [citado 18 de mayo de 2021];78(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633327/>
8. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 11 [citado 18 de mayo de 2021];382(24):2372-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302078/>
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Mar 17 [citado 16 de mayo de 2021];323(11):1061-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
10. Li W, Moore MJ, Vaslieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 2003 Nov 27 [citado 16 de mayo de 2021];426(6965):450-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647384/>
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8.
12. Erickson MA, Rhea EM, Knopp RC, Banks WA. Interactions of sars-cov-2 with the blood-brain barrier. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG [Internet]. 2021 [citado 16 de mayo de 2021];22:1-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800954/>
13. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, McGary H, Razmpour R, Galie PA, et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier. *bioRxiv Prepr Serv Biol* [Internet]. 2020 Jun 15 [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32587958>
14. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* [Internet]. 2021 Feb 1 [citado 16 de mayo de 2021];24(2):168-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
15. Bost P, Giladi A, Liu Y, Bendjelal Y, Xu G, David E, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. *Cell* [Internet]. 2020 Jun 25 [citado 16 de mayo de 2021];181(7):1475-1488.e12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479746/>
16. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 1 [citado 16 de mayo de 2021];20(10):1135-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526193/>
17. Bergquist SH, Partin C, Roberts DL, O'Keefe JB, Tong EJ, Zrelloff J, et al. Non-hospitalized Adults with COVID-19 Differ Noticeably from Hospitalized Adults in Their Demographic, Clinical, and Social Characteristics. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2020 Sep 14 [citado 16 de mayo de 2021];2(9):1349-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00453-3>
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];323:1239-42. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
19. Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2020 May 1 [citado 16 de mayo de 2021];119(5):982-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302078/>
20. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 17 de mayo de 2021];7(5):803. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302078/>
21. Norouzi M, Miar P, Norouzi S, Nikpour P. Nervous System Involvement in COVID-19: A Review of the Current Knowledge. *Mol Neurobiol*. 2021;
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al.

- Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1 [citado 16 de mayo de 2021];77(6):683-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
23. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* [Internet]. 2020 Aug 25 [citado 16 de mayo de 2021];95(8):e1060-70. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/95/8/e1060>
  24. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2020 Nov 1 [citado 16 de mayo de 2021];7(11):2221-30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.51210>
  25. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 16 de mayo de 2021];26(7):1037-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393804/>
  26. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med* [Internet]. 2021 [citado 16 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33403772/>
  27. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron Cell Press* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];107(2):219-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328585/>
  28. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurology* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];77(8):1018-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469387/>
  29. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M. SARS-CoV-2 entry genes are most highly expressed in nasal goblet and ciliated cells within human airways. *arXiv* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];26:681-7. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/2003.06122>
  30. Morrison EE, Costanzo RM. Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microsc Res Tech*. 1992;23(1):49-61.
  31. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circulation Research* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];126(10):1456-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264791/>
  32. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van Den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 16 de mayo de 2021];6(31):5801-32. Disponible en: <http://advances.sciencemag.org/>
  33. Chen M, Shen W, Rowan NR, Kulaga H, Hillel A, Ramnathan M, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: Implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J*. 2020;56(3):19-22.
  34. Nampoothiri S, Sauve F, Ternier G, Fernandois D, Coelho C, Imbernon M, et al. The hypothalamus as a hub for SARS-CoV-2 brain infection and pathogenesis. *bioRxiv* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021]. p. 2020.06.08.139329. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.139329>
  35. Cyranoski D. Profile of a killer: the complex biology powering the coronavirus pandemic. *Nature* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];581(7806):22-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367025/>
  36. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19):8913-21.
  37. Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell Press* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];183:16-27.e. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32882182/>
  38. Lima M, Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, Mentis AFA, Tsouris Z, et al. Unraveling the Possible Routes of SARS-CoV-2 Invasion into the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2020 [citado 16 de mayo de 2021];22(11):37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32994698/>
  39. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 May 26 [citado 18 de mayo de 2021];117(21):11727-34. Disponible en: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2003138117](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2003138117)
  40. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu P, Weizman O El, Liu F, et al. Neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 revealed in a human brain organoid model. *bioRxiv* [Internet]. 2020 [citado 18 de mayo de 2021];6:9. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.169946>
  41. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, et al. SARS-CoV-2 Infects the Brain Choroid Plexus and Disrupts the Blood-CSF Barrier in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2020 Dec 3 [citado 17 de mayo de 2021];27(6):951-961.e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.001>
  42. Spindler KR, Hsu TH. Viral disruption of the blood-brain barrier. *Trends in Microbiology* [Internet]. 2012 [citado 17

- de mayo de 2021]. p. 282-90. Disponible en: /pmc/articles/PMC3367119/
43. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Nov 13 [citado 16 de mayo de 2021];370(6518). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082293/>
44. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 Apr 21 [citado 18 de mayo de 2021];369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136>
45. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. *Nature Research*. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];20:363-74. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/>
46. Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-KB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res* [Internet]. 2009 Jun [citado 17 de mayo de 2021];142(1-2):19-27. Disponible en: /pmc/articles/PMC2699111/
47. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 Jun [citado 17 de mayo de 2021];203(2):631-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>
48. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 May 1 [citado 17 de mayo de 2021];26(5):672-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296168/>
49. Larterra J, Keep R, Betz LA, Goldstein GW. Blood—Brain—Cerebrospinal Fluid Barriers. 1999 [citado 17 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20434/>
50. Kaur C, Ling EA. The circumventricular organs. *Histology and Histopathology* [Internet]. 2017 [citado 17 de mayo de 2021];32:879-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177105/>
51. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res* [Internet]. 2010 [citado 17 de mayo de 2021];2(1):14. Disponible en: /pmc/articles/PMC2928191/
52. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 17 de mayo de 2021];18(7):1747-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14854>
53. Sampogna G, Tessitore N, Bianconi T, Leo A, Zarbo M, Montanari E, et al. Spinal cord dysfunction after COVID-19 infection. *Spinal Cord Ser Cases* [Internet]. 2020 Dec 1 [citado 17 de mayo de 2021];6(1):1-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41394-020-00341-x>
54. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];92:699-702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314810/>
55. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnenen O, Paetau A, Andersson N, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathology*. 2020;30:1012-6.
56. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Research* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];20:355-62. Disponible en: [www.nature.com/nri](http://www.nature.com/nri)
57. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.
58. Kantonen J, Mahzabin S, Mäyränpää MI, Tynnenen O, Paetau A, Andersson N, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathology* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];30:1012-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bpa.12889>
59. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 17 de mayo de 2021];140(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449057/>
60. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 — the story so far. *Nature Reviews Neurology* [Internet]. 2021 [citado 17 de mayo de 2021];17:65-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00453-w>
61. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* [Internet]. 2020 May 1 [citado 17 de mayo de 2021];11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425950/>
62. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [citado 17 de mayo de 2021];71(15):762-8. Disponible en: /pmc/articles/PMC7108125/?report=abstract
63. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 Mar 28 [citado 17 de mayo



- de 2021];395(10229):1054-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/>
64. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ* [Internet]. 2020 Feb 1 [citado 17 de mayo de 2021];368. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606>
  65. Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiological Reviews* [Internet]. 2018 [citado 17 de mayo de 2021];98:477-504. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351513/>
  66. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Suppressive myeloid cells are a hallmark of severe COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];19:2020.06.03.20119818. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.06.03.20119818>
  67. Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet AG, Dubuisson A, Derosa L, et al. Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020 Sep 17 [citado 17 de mayo de 2021];182(6):1401-1418.e18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480310/>
  68. Eissa M, Abdelhady M, Alqatami H, Salem K, Own A, El Beltagi AH. Spinal cord infarction in a 41-year-old male patient with COVID-19. *Neuroradiol J* [Internet]. 2021 [citado 17 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601756/>
  69. Rodríguez de Antonio LA, González-Suárez I, Fernández-Barriuso I, Rabasa Pérez M. Para-infectious anti-GD2/GD3 IgM myelitis during the COVID-19 pandemic: Case report and literature review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2021 Apr 1 [citado 17 de mayo de 2021];49:102783. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601756/>
  70. Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *Journal of Neurology* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];267:3459-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601756/>
  71. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *Journal of Neurology* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];267:2196-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001220/>
  72. de Miranda Henriques-Souza AM, de Melo ACMG, de Aguiar Coelho Silva Madeiro B, Freitas LF, Sampaio Rocha-Filho PA, Gonçalves FG. Acute disseminated encephalomyelitis in a COVID-19 pediatric patient. *Neuroradiology* [Internet]. 2021 Jan 1 [citado 17 de mayo de 2021];63(1):141-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001220/>
  73. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 17 de mayo de 2021];40(3):398-402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843475/>
  74. Chakraborty U, Chandra A, Ray AK, Biswas P. COVID-19-associated acute transverse myelitis: A rare entity. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2020 Aug 25 [citado 2021 May 17];13(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32843475/>
  75. Baghbanian SM, Namazi F. Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)—a case report. *Acta Neurologica Belgica* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];1:1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678460/>
  76. Kumar V, Abbas AK, Aster J. Patología estructural y funcional. España: Elsevier; 2018. p. 121-188.
  77. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle and Nerve* [Internet]. 2020 Oct 1 [citado 17 de mayo de 2021];62(4):485-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678460/>
  78. Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D, Kozubski W. Infectious etiologies of Parkinsonism: Pathomechanisms and clinical implications. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2019 [citado 17 de mayo de 2021];10:652. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678460/>
  79. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 17 de mayo de 2021];7(7):611-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437679/>
  80. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2010 Oct 27 [citado 17 de mayo de 2021];304(16):1787-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20978258/>
  81. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 17 de mayo de 2021];324:603-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129/>
  82. Callard F, Perego E. How and why patients made Long COVID. *Soc Sci Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [citado 17 de mayo de 2021];268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129/>
  83. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* [Internet]. 2020 Oct [citado 17 de mayo de 2021];6(4):00542-2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129/>
  84. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 “long COVID” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [citado 17 de mayo de 2021];20(1):1-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-020-06001-y>