

“COVID-19:  
MANIFESTACIONES  
NEUROLÓGICAS  
ASOCIADAS Y EFECTOS  
SOBRE LA  
NEURODEGENERACIÓN”

Claudia Morillo García

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia





Universidad de Sevilla

Facultad de farmacia

Trabajo de fin de grado

Grado en farmacia

“COVID-19: manifestaciones neurológicas  
asociadas y efectos sobre la  
neurodegeneración”

Claudia Morillo García

Departamento de Bioquímica y Biología molecular

Tutor: Miguel Ángel Burguillos García

Revisión bibliográfica

Sevilla, febrero de 2021

# RESUMEN

El SARS-CoV2 (coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo) responsable de la enfermedad COVID-19, fue detectado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan en China. Desde entonces, el mundo entero se encuentra en un estado denominado como pandemia según la OMS (Organización Mundial de la Salud). Previo a este virus, existieron otros coronavirus como el 'SARS-CoV' y el 'MERS-CoV' que han facilitado el estudio del actual a pesar de no ser exactamente idénticos. Se sabe que el virus utiliza el receptor ACE2 como lugar de unión a la célula, dando lugar a la producción masiva de citoquinas proinflamatorias. Mayoritariamente, este virus se desarrolla con síntomas respiratorios leves, sin embargo, han comenzado a detectarse en pacientes con COVID-19 manifestaciones neurológicas tales como cefalea, anosmia o encefalitis cuyo mecanismo de desarrollo exacto se desconoce. Asimismo, esta situación supone un factor de riesgo añadido para aquellas personas que padecen enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple o enfermedad de Parkinson) o desórdenes neuromusculares previos. Por último, recientes investigaciones tratan de dilucidar si la infección por SARS-CoV2 puede contribuir al desarrollo de un proceso neurodegenerativo debido al estado de hiperinflamación sistémica causado por el virus. Esta revisión bibliográfica proporciona un análisis de las manifestaciones neurológicas descritas hasta la fecha y de cómo puede afectar el virus a individuos con enfermedades neurodegenerativas o desórdenes neuromusculares previos; además de la posibilidad de que el propio virus pueda ser considerado un factor de riesgo para estos trastornos debido al estrés (inflamación, daño vascular, aumento de factores de coagulación) al que es sometido el organismo durante la infección.

Palabras clave: SARS-CoV2, neurodegeneración, Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple.

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 3  |
| 1.1. CONTEXTO: PANDEMIA COVID-2019 .....  | 3  |
| 1.2. CORONAVIRUS ANTES DE 2019 .....  | 5  |
| 1.2.1 FAMILIA CORONAVIRIDAE .....   | 5  |
| 1.2.2. SARS-CoV .....   | 7  |
| 1.2.3. MERS-CoV .....   | 9  |
| 1.3. DESCRIPCIÓN DEL SARS-CoV2 .....  | 10 |
| 1.3.1. RECEPTOR ACE2 Y MECANISMO DE ENTRADA VIRAL.....  | 11 |
| 1.3.2. POTENCIALES MECANISMOS NEUROTROPICOS.....  | 13 |
| 2. OBJETIVOS .....  | 14 |
| 3. METODOLOGÍA.....   | 15 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....  | 15 |
| 4.1. MANIFESTACIONES Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL SARS-CoV2 ...                   | 15 |
| 4.2. DESARROLLO DEL SARS-CoV2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES<br>NEURODEGENERATIVAS PREVIAS ..... | 22 |
| 4.2.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON.....   | 22 |
| 4.2.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER .....  | 24 |
| 4.2.3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE .....  | 25 |
| 4.3. DESARROLLO DEL SARS-CoV2 EN PACIENTES CON DESÓRDENES NEUROMUSCULARES<br>PREVIOS.....       | 27 |
| 4.4. SARS-CoV2 COMO FACTOR DE RIESGO: .....   | 28 |
| 4.4.1. EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.....  | 28 |
| 4.4.2. EN DESÓRDENES NEUROMUSCULARES.....   | 29 |
| 5. CONCLUSIONES .....   | 30 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA .....   | 32 |

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. CONTEXTO: PANDEMIA COVID-2019

La Real Academia Española (RAE, 2020) define pandemia como una enfermedad epidémica que se extiende a muchos países o que ataca a casi todos los individuos de una localidad o región. Según la OMS, se denomina pandemia a la propagación mundial de una nueva enfermedad (OMS<sup>1</sup>, 2010).



Figura 1. Eje cronológico del avance del virus en los primeros meses de la pandemia.

A finales de diciembre del año 2019 (Figura 1), la OMS fue informada de varios casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan (China) que posteriormente se relacionarían con un mercado de animales y marisco de esta ciudad. El 9 de enero de 2020 (Figura 1) un nuevo coronavirus fue identificado como la causa del brote epidémico. El 11 de marzo (Figura 1) la OMS declara que este brote reúne las características necesarias para ser considerado pandemia debido a la dispersión del virus fuera de China. Para entonces, se había informado de más de 118.000 casos en 114 países con un número total de 4.291 muertes (OMS<sup>2</sup>, 2020).

Hoy en día, el número total de casos alcanza los 102.083.344 en todo el mundo con un total de 2.209.195 muertes, de las cuales 57.806 pertenecen a España (OMS<sup>3</sup>, revisado el 31 de enero de 2021).

Desde aquel momento, múltiples investigaciones se han desarrollado en torno al origen de este nuevo coronavirus, nombrado originalmente como 2019-nCoV. Filogenéticamente, se ha

teorizado que provendría del murciélago, ya que su estructura genética es similar a la de los coronavirus que infectan a esta especie. Sin embargo, no se ha podido determinar con seguridad su origen ni cómo se produjo la diseminación del virus a la especie humana. También se considera que el marisco y los animales salvajes que se encontraban en venta en el mercado de la ciudad de Wuhan habrían servido como hospedadores potenciales pudiendo favorecer dicha transmisión (Lu et al., 2020).

SARS-CoV2, como se nombraría posteriormente, es un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva con un tamaño del genoma de aproximadamente 30.000 pb perteneciente a la familia *Coronaviridae* (Ferini-Strambi y Salsone, 2020). Dentro de esta, forma parte del género betacoronavirus, al igual que otros coronavirus que han afectado con anterioridad a humanos, como son SARS-Cov y MERS-CoV, con los cuales comparte algunas características además del mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), cuya estructura y función serán comentadas en apartados posteriores (Das et al., 2020).

Al principio, se negó la posibilidad de la transmisión persona-persona, pero esto sería confirmado más tarde por las autoridades chinas tras observar cómo crecía el número de profesionales sanitarios infectados en un hospital de Wuhan en las primeras fases del brote. Actualmente, se sabe que el virus tiene varias vías de transmisión posibles incluyendo contacto directo, gotitas, transmisión aérea, a través de fómites, fecal-oral, transmisión por sangre, de madre a hijo y de animal a humano. La transmisión del SARS-CoV-2 puede ocurrir a través del contacto directo, indirecto o cercano con personas infectadas a través de secreciones respiratorias o saliva, que se expulsan cuando dicho individuo tose, estornuda, habla o canta (OMS<sup>4</sup>, 2020).

Múltiples estudios describen como manifestaciones clínicas típicas fiebre, tos seca, diarrea y fatiga, pudiendo llegar a desarrollarse una infección severa en pacientes más susceptibles o pertenecientes a grupos de riesgo que incluiría neumonía, disnea y síndrome de dificultad respiratoria aguda desembocando en un incremento de la tasa de mortalidad (Mao et al., 2020; Hascup y Hascup, 2020).

Aunque el sistema respiratorio suele ser el más afectado por esta familia de virus, existe una considerable cantidad de estudios experimentales y casos clínicos que comentan su potencial neurotropismo (Montalvan et al., 2020). Entre las manifestaciones clínicas asociadas al sistema nervioso podemos encontrar: cefalea, náuseas, vómitos, mialgia, vértigos, ageusia, anosmia y estado deteriorado de la consciencia (Mao et al., 2020; Wang et al., 2020).

Por otro lado, la investigación de como el virus afectaría a enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer, el Parkinson o la esclerosis múltiple se encuentra en vías de desarrollo, partiendo de lo previamente conocido que es que los coronavirus son detectados en el sistema nervioso central de estos pacientes (Matías-Guiu et al., 2020). Igualmente, se han realizado estudios en humanos y animales que demuestran que el SARS-Cov2 puede infectar el sistema nervioso a través de los nervios olfatorios sin provocar síntomas pulmonares (Ferini-Strambi y Salsone, 2020; Li et al., 2020).

Por último, también conviene destacar la existencia de estudios centrados en el desarrollo de enfermedades neuromusculares atribuibles a la infección viral, así como estudios que se centran en el riesgo que constituye la infección con SARS-CoV2 en pacientes con desórdenes neuromusculares previos (Guidon y Amato, 2020; Zhao et al., 2020).

En esta revisión bibliográfica vamos a tratar las manifestaciones neurológicas del virus y como afecta la infección por SARS-CoV2 a personas que padecen enfermedades neurodegenerativas, además de discutir si la infección podría resultar un riesgo para el desarrollo de estas.

## 1.2. CORONAVIRUS ANTES DE 2019

### 1.2.1 FAMILIA CORONAVIRIDAE

Los coronavirus (CoVs) son un grupo extenso de virus dentro de la subfamilia Coronavirinae que infectan a mamíferos y aves produciendo una amplia variedad de enfermedades; pertenecen, junto a la subfamilia Torovirinae, a la familia Coronaviridae que se encuentra dentro del orden Nidovirales. Los coronavirus humanos (HCoVs) son patógenos principalmente respiratorios mientras que en animales pueden causar un extenso rango de enfermedades a través de distintos mecanismos patogénicos. Además, se ha señalado su alta tasa de mutación y la posibilidad de infectar nuevas especies (McIntosh y Perlman, 2015).

Inicialmente, con la ayuda de estudios de secuenciación y antígenos, se dividió la subfamilia en tres grupos: grupo I, grupo II y grupo III (McIntosh y Perlman, 2015). Sin embargo, la taxonomía actual divide los coronavirus en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus (Hasöksüz et al., 2020).

A mediados de los años 60, se aislaron las primeras cepas de HCoVs se aislaron de pacientes que presentaban enfermedades del tracto respiratorio superior, concretamente de un niño con un resfriado común. Tyrrel y Bynoe fueron los responsables de, mediante microscopia electrónica, describir partículas que se asemejaban al coronavirus de la bronquitis infecciosa de los pollos.

Simultáneamente, Hamre y Procknow hallaban un agente citopático en un cultivo de tejidos de estudiantes de medicina con resfriado, este prototipo de coronavirus se nombraría como 229E (Desforges et al., 2019; Hamre y Procknow, 1966; Tyrrel y Bynoe, 1965; McIntosh y Perlman, 2015).

Posteriormente, se produjo la recolección de varios agentes similares a la bronquitis infecciosa de las vías respiratorias humanas por McIntosh y colaboradores, cuyo prototipo fue llamado OC43 (McIntosh et al., 2015).

El número de coronavirus animales identificados empezó a crecer rápidamente, afectando a un diverso número de especies y provocando manifestaciones clínicas en el sistema respiratorio, gastrointestinal, reproductor, e incluso en el sistema nervioso (McIntosh et al., 2015).

Seis cepas diferentes de coronavirus que infectaran a humanos y causarían enfermedades respiratorias se conocían antes de diciembre de 2019. Podemos diferenciar dos grupos:

- Aquellos que solo infectan las vías respiratorias superiores con sintomatología leve desembocando rara vez infecciones severas en niños, adultos jóvenes y personas mayores. Estos son: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 (Hasöksüz et al., 2020).
- Aquellos que infectan el tracto respiratorio inferior y desencadenan una enfermedad respiratoria severa en humanos siendo los más peligrosos. Estos son: SARS-CoV y MERS-CoV (Hartenian et al., 2020).

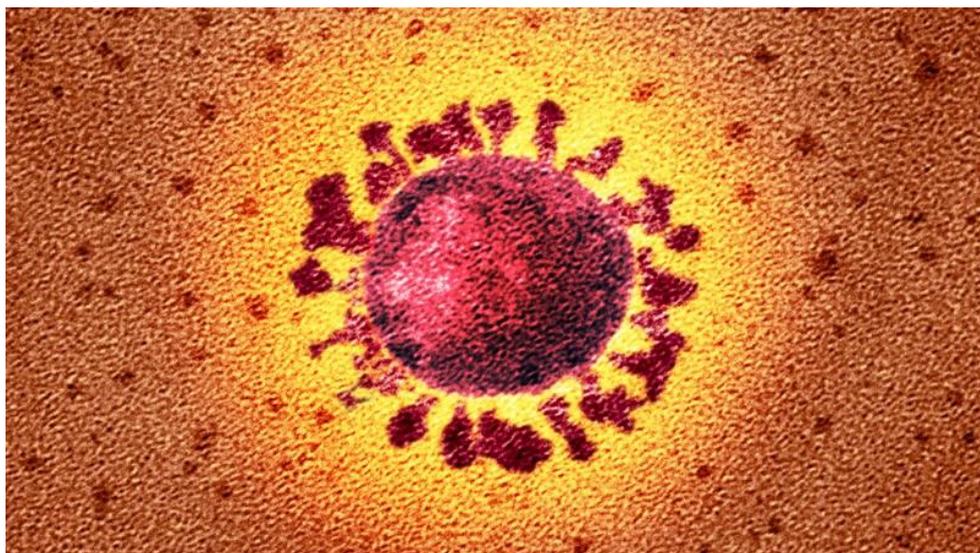


Figura 2: SARS-CoV2 visto utilizando microscopía electrónica de transmisión (Nature, 2020).

En ambos grupos de esta familia los viriones son envueltos y pleomórficos, con una nucleocápside de simetría helicoidal, y tienen una medida de 120 a 140 nm. Las características espículas de 20 nm de largo proporcionan al virión apariencia de corona al microscopio electrónico (Figura 2), otorgando el nombre de Coronaviridae a esta familia. El ARN es de cadena simple y polaridad positiva, el genoma tiene un tamaño aproximado de 30 kb, siendo el de mayor tamaño de los virus de ARN. Su maduración se produce por gemación a través de membrana intracitoplasmáticas (Carballal y Oubiña, 2014).

La envuelta del virus, con espículas glicoproteicas, proviene de la membrana de la célula hospedadora, en cuyo citoplasma se produce la replicación del ARN viral. El genoma de los coronavirus codifica para entre 4 y 5 proteínas estructurales: proteína de espícula (S), proteína transmembrana (M), proteína de cubierta (E), proteína de nucleocápside (N) y hemaglutinina-esterasa (HE), esta última solo está en los genomas de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 (Hasöksüz et al., 2020; Rabaan et al., 2020).

Tras los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV, detallados más adelante, se sugirieron la civeta y el dromedario, respectivamente, como reservorios naturales de estos coronavirus humanos. Sin embargo, una vez realizados numerosos análisis genéticos y virológicos, se determinó que estos eran solamente hospedadores intermediarios antes de la diseminación del virus a los humanos mientras que el murciélago resultó ser el verdadero reservorio (Yin y Wunderick, 2017).

El SARS-CoV2 ha sido clasificado como un betacoronavirus por la OMS. Se ha determinado una similitud genética de más del 80% con el SARS-CoV y un 50% con el MERS-CoV, ambos originados en murciélagos. Desde el principio del brote de SARS-CoV2, la transmisión ha sido principalmente persona-persona por contacto directo con individuos infectados o por gotitas expulsadas al toser o estornudar dichos individuos a corta distancia (Yamamoto et al., 2020).

---

### **1.2.2. SARS-COV**

El SARS-CoV, denominado así debido a la enfermedad que produce (síndrome agudo respiratorio severo), es un betacoronavirus cuyo origen fue descrito en un mercado de animales vivos en Guangdong, China, en el año 2002. Durante este brote, se notificaron alrededor de 8000 casos en el mundo de los cuales 774 murieron debido a la infección, resultando un índice de mortalidad mundial del 9%. Este brote afectó a un total de 29 países y tuvo un índice de mortalidad superior (50 %) en la población de más de 60 años (Rabaan et al., 2020; Yin y Wunderink, 2020).

Las civetas, consideradas punto de emergencia del virus al principio, resultaron no ser más que un hospedador intermediario, siendo el verdadero origen del virus los murciélagos herradura. Se encontraron secuencias de coronavirus similares al SARS-CoV para, más tarde, determinar que estos murciélagos estaban infectados antes del brote con un coronavirus relacionado con el SARS-CoV. Estudios posteriores descubrieron otros coronavirus en murciélagos muy similares al responsable del brote en humanos (Hasöksüz et al., 2020; Rabaan et al., 2020).

Al igual que el SARS-CoV2, este virus se transmite por contacto directo persona-persona o indirecto por secreciones respiratorias, materia fecal u otros fluidos corporales (Carballal y Oubiña, 2014). La patogenicidad del SARS-CoV es más compleja que la del resto de coronavirus, su ruta de infección se produciría a través del tracto respiratorio e incluiría una propagación sistémica. La enfermedad comenzaría tras un periodo de incubación de 4 a 7 días, que podría extenderse hasta de 10 a 14 días (McIntosh y Perlman, 2015).

Las manifestaciones clínicas iniciales fueron descritas como un síndrome inicial similar a la gripe (fiebre, cefalea, malestar y mialgia), seguido en unos días de un cuadro respiratorio con tos no productiva y disnea que, en el 20 % de los pacientes, se agravaba dando lugar al síndrome agudo respiratorio severo. En cambio, no se producían síntomas respiratorios superiores como rinorrea (Desforgues et al., 2019; McIntosh y Perlman, 2015).

Aunque los pulmones suelen ser el objetivo de esta enfermedad, existen indicios que sugieren su desarrollo en otros órganos tales como diarrea, leucopenia y trombocitopenia. Es por ello que se clasifica como una enfermedad con diseminación extrapulmonar generalizada, ya que se ha encontrado presencia del virus en secreciones respiratorias, heces, orina y probablemente sudor (Carballal y Oubiña, 2014; McIntosh y Perlman, 2015).

El SARS-CoV utiliza la proteína S para interactuar con el receptor ACE2 (angiotensin converting enzyme 2 o enzima convertidora de la angiotensina 2), provocando un cambio conformacional en la misma.

Durante este brote, la cuarentena consistió en el aislamiento de los individuos infectados; fue contenido finalmente en junio de 2003, en parte gracias a su ineficiente capacidad de transmisión persona-persona, solo podía producirse el contagio por contacto directo (Rabaan et al., 2020).

---

### 1.2.3. MERS-COV

En 2012, un hombre de 60 años muere en un hospital de Jeddah, Arabia Saudí, con un cuadro de neumonía aguda y fallo renal, siendo el primer caso confirmado de MERS (Middle East Respiratory Syndrome o Síndrome Respiratorio de Oriente Medio). Esto llevaría al rápido descubrimiento de un segundo caso en un paciente trasladado desde Qatar al Reino Unido para su tratamiento urgente. Tras esto, se confirmó que el primer grupo de personas infectadas se daría en abril de 2012 en Jordania, siendo un total de 11 casos. Finalmente, se determinaría un nuevo coronavirus como el agente causal de estos brotes. Hasta el 31 de enero de 2020, el número total de casos confirmados es de 2519 en aproximadamente 30 países, incluyendo 866 defunciones; otorgando a este virus un índice de mortalidad del 35% (Mackay y Arden, 2015; OMS<sup>5</sup>, 2019; Rabaan et al., 2017).

Se considera que el MERS-CoV fue originado en murciélagos, al igual que SARS-CoV, debido a su similitud con dos coronavirus desarrollados en esta especie: HKU4 y HKU5. Existen estudios que informan sobre la presencia de anticuerpos en dromedarios procedentes de Oriente Medio, lo que sugiere que estos animales podrían ser un hospedador secundario. La transmisión a humanos se habría producido por el contacto directo de estos con dromedarios infectados. Tras un proceso lento de investigación que duró de 2 a 3 años, se descubrió que el 90% de los dromedarios adultos en Arabia Saudí se habían infectado con este nuevo betacoronavirus. Para que se produzca la transmisión persona-persona, es necesario un contacto estrecho y prolongado con el individuo infectado (Desforges et al., 2019; Mackay et al., 2015; Rabaan et al., 2020).

El período de incubación es de 5 a 6 días normalmente, pero puede extenderse hasta ser de 2 a 16 días, pasando de 13 a 14 días hasta que se inicia su transmisión. La enfermedad comienza con el desarrollo de fiebre y síntomas gastrointestinales que, con el paso de los días, disminuyen para dar paso a síndrome respiratorio sistémico más severo (Mackay et al., 2015; Rabaan et al., 2017).

Este betacoronavirus se diferencia de otros de su mismo género en que no utiliza la ACE2 como receptor celular, sino que emplea la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) para este fin (Hasöksüz et al., 2020).

### 1.3. DESCRIPCIÓN DEL SARS-COV2

Posee las mismas características que el resto de betacoronavirus en cuanto a estructura con un genoma que posee concretamente 29.903 nucleótidos (Renu et al., 2020; Singal et al., 2020).

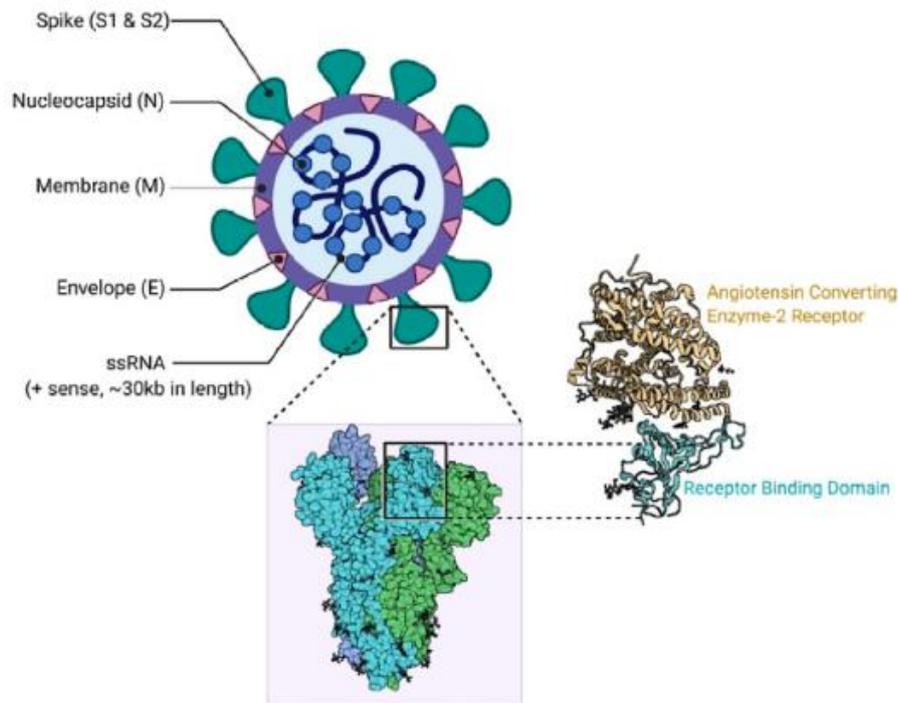


Figura 3. Estructura del virus SARS-CoV2 y la proteína ACE2 (Figura obtenida de Hasöksüz et al., 2020).

Son cuatro las proteínas que proveen al virus de su estructura: proteína S (*spike* o espícula), proteína E (*envelope* o cubierta), proteína M (membrana) y proteína N (nucleocápside) (Figura 3). De dentro hacia fuera encontraremos: el genoma viral envuelto por la nucleocápside, una membrana lipídica, y las proteínas M, E y S; todo ello dispuesto para la protección del genoma viral (Hasöksüz et al., 2020).

La proteína S es la responsable de promover la unión del virus a la célula hospedadora y la fusión de la membrana celular con la del virus durante la infección. Es una proteína trimérica que, con su forma de espícula, da lugar a la famosa estructura de corona. Estas tres partes forman un ancla transmembrana de un solo paso, constituido por una cola y un gran ectodominio. Este último está compuesto por dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene un dominio de unión al receptor (*receptor binding domain*, RBD) responsable del reconocimiento celular y unión con el receptor de superficie celular y la subunidad S2 es responsable de la fusión de la membrana (Hasöksüz et al., 2020; Yamamoto et al., 2020). Se cree que es posible la presencia

de un sitio de escisión similar a la furina que facilitaría la unión de la proteína S al receptor. Este podría ser el motivo por el que el SARS-CoV2 se propaga a mayor velocidad, diferenciándose así del resto de betacoronavirus (Rabaan et al., 2020).

La proteína N está unida al ARN viral y construye la nucleocápside encargada de la protección del material genético. La proteína M es la que se encuentra en mayor cantidad en la cubierta viral, es responsable de la interacción con las proteínas estructurales principales en el proceso de ensamblaje. Para que la proteína S se mantenga en el complejo retículo/Golgi para su integración en nuevos viriones, es necesaria la interacción de la proteína M con la proteína S. Además, la combinación de las proteínas M y E da lugar a la envuelta o cubierta viral (Hasöksüz et al., 2020; Rabaan et al., 2020).

La proteína E es la más pequeña de este complejo estructural y juega un papel clave en la replicación viral. Durante este proceso, la proteína E se expresa abundantemente en la célula infectada pero solo una pequeña porción se incorpora a la envuelta viral (Hasöksüz et al., 2020; Rabaan et al., 2020).

Se han identificado dos cepas diferentes de SARS-CoV2: una cepa S, menos evolucionada y agresiva, y una cepa L, más agresiva y que se propaga con mayor eficiencia. La cepa L es más prevalente (70%) que la cepa S (30%). Más adelante, se hallaron también nuevas mutaciones adicionales que fueron denominadas A, B y C (Berger 2020; Yamamoto et al., 2020). En los últimos meses, se han identificado dos nuevas cepas que preocupan a las autoridades sanitarias por su alto índice de transmisibilidad. La primera ha sido la británica, resultado de 14 mutaciones que provocan varios cambios de aminoácidos y tres supresiones; la segunda, que comparte características con la anterior, ha sido identificada en Sudáfrica (OMS<sup>6</sup>, 2020).

---

### **1.3.1. RECEPTOR ACE2 Y MECANISMO DE ENTRADA VIRAL**

La proteína ACE2 se considera un potencial vasodilatador debido a que su función principal es la de degradar la angiotensina II, considerada una sustancia vasoconstrictora. ACE2 está presente en membranas celulares en corazón, pulmones, riñones, intestinos y arterias. Además, es el sitio de unión del SARS-CoV2, mediando así, la entrada del virus en la célula (Renu et al., 2020). La enzima convertidora de angiotensina II está formada por dos dominios: una carboxipeptidasa N-terminal homóloga a ACE2 y otro C-terminal homólogo a colectrina (Singal et al., 2020).

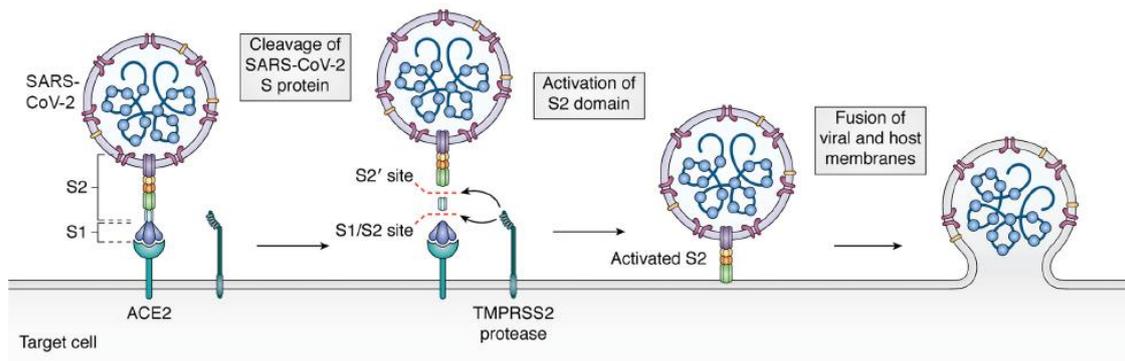


Figura 4. Mecanismo de entrada viral del SARS-CoV2 (Figura obtenida de Hartenian et al, 2020).

La activación de la capacidad de fusión de la proteína S, responsable de acoplarse al receptor ACE2, requiere una actividad de escisión proteolítica previa mediada por la proteasa TMPRSS2. La primera escisión se produce en el límite S1/S2, lo que provoca cambios estructurales en el dominio S2, que pasa a tener una conformación pre-fusión, y la separación de S1 y S2. La segunda escisión ocurre en S2', lo que lleva a la fusión de las membranas para permitir la liberación del ARN, cubierto por la proteína N, al citoplasma (Figura 4) (Hartenian et al., 2020).

El receptor ACE2 se encarga de la regulación de la presión sanguínea mediante la inhibición de la ruta angiotensina-renina-aldosterona que permite la conversión de angiotensina II en angiotensina. Con la anulación de esta vía, se produce un incremento de los niveles de angiotensina II, favoreciendo la vasoconstricción incontrolada, puede dar lugar a un fallo renal, la aparición de enfermedades coronarias, además de procesos apoptóticos y oxidativos que aceleran el envejecimiento y promueven la neurodegeneración. Se ha sugerido que una disminución en la expresión de receptores ACE2 disminuiría el impacto de la COVID-19 (Fotuhi et al., 2020).

La infección y la replicación viral dan lugar a piroptosis y altos niveles de fuga vascular. La piroptosis es una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada lítica que desencadena la subsiguiente respuesta inflamatoria. Durante este proceso hay un incremento en la liberación de la citoquina proinflamatoria IL- $\beta$ . Las células epiteliales alveolares y los macrófagos alveolares usan PRR (receptores de reconocimiento de patrón) para la detección de PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos) y DAMP (patrones moleculares asociados a lesiones) (Tay et al., 2020).

Se produce la generación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas (interleucina-6 (IL-6), proteína 10 inducida por interferón (IP-10), proteína inflamatoria macrofágica (MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ ))

o proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1)), lo que se denominará “tormenta de citoquinas”. Estas proteínas atraen al lugar de la infección monocitos, macrófagos y células T, favoreciendo el estado de inflamación (añadiendo interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )) y estableciendo un bucle de retroalimentación proinflamatoria. Todo ello, provoca un incremento de la permeabilidad vascular, edemas e inflamación generalizada con su consecuente daño a múltiples órganos. Además, se desencadena la cascada de coagulación que lleva a la formación de coágulos sanguíneos que pueden dar lugar a accidentes cerebrovasculares (Fotuhi et al., 2020; Tay et al., 2020; Zheng et al., 2020).

Cuando la respuesta inmune no es la adecuada, se produce la acumulación de células inmunes en las células pulmonares que siguen produciendo citoquinas proinflamatorias lo que puede dañar el tejido pulmonar e incluso producir un daño multiorgánico. Si la respuesta inmune funcionara correctamente, se eliminaría las células infectadas, se neutralizaría el virus y se bloquearía la infección viral (Tay et al., 2020).

---

### **1.3.2. POTENCIALES MECANISMOS NEUOTRÓPICOS**

El hecho de que SARS-CoV y MERS-CoV hayan sido descritos como virus neuroinvasivos, hace que exista la posibilidad de una infección del sistema nervioso central (SNC) por el SARS-CoV2 (Singal et al., 2020). Aunque la mayoría de los casos clínicos de SARS-CoV2 descritos refieren síntomas respiratorios, el número de ellos refiriendo síntomas neurológicos está en aumento. Estas manifestaciones suelen consistir en una combinación de complicaciones no específicas de la enfermedad sistémica, los efectos directos de la infección viral y la inflamación para o postinfecciosa del sistema nervioso y vascular (Ellul et al., 2020). Una vez dentro del SNC, los coronavirus pueden causar desmielinización, neurodegeneración, y senescencia celular, todo ello aceleraría el envejecimiento cerebral y potencialmente exacerbaría patologías neurodegenerativas subyacentes (Hascup y Hascup, 2020).

Recientemente, ha sido demostrada la expresión del receptor ACE2 en neuronas y células gliales en diversas estructuras cerebrales como el córtex cerebral, cuerpo estriado, área hipotalámica superior, la sustancia negra y el tronco encefálico; todo ello permite suponer sobre la entrada del virus en tejidos cerebrales (Chen et al., 2020). Además, se ha descrito que la entrada directa al SNC de otros coronavirus podría contribuir a la desmielinización o neurodegeneración provocada por el virus (Fotuhi et al., 2020).

Se han descrito cuatro posibles rutas que el virus podría utilizar para acceder al SNC:

- I. Ruta hematológica y/o linfática: el virus alcanzaría el sistema nervioso central tras la infección de células endoteliales microvasculares del cerebro, y la liberación del virus en el parénquima cerebral; o por endocitosis, a través de leucocitos infectados o uniones estrechas interrumpidas de células endoteliales microvasculares cerebrales (Chen et al., 2020; Ng Kee Kwong et al., 2020).
- II. Transporte axonal y transferencia trans-sináptica: consiste en la infección de terminaciones nerviosas periféricas y su propagación por todo el sistema nervioso central. Como, por ejemplo, la infección de células endoteliales intestinales para acceder al sistema nervioso central a través del nervio vago que se encuentra en la pared intestinal (Chen et al., 2020; Ng Kee Kwong et al., 2020, Singal et al., 2020).
- III. Vía olfativa: se ha demostrado la presencia del receptor ACE2 y la proteasa TMPRSS2, necesarias para la entrada del SARS-CoV2 en el tejido olfativo. La ruta más probable sería a través del epitelio olfativo pasando a través de la placa cribiforme por las fibras nerviosas olfativas hasta el cerebro (Ng Kee Kwong et al., 2020; Singal et al., 2020). Esta vía podría incluirse dentro de la vía II. En los últimos meses, se han proporcionado evidencias de la infección por medio de esta vía, y de la posibilidad de explicar de este modo síntomas tales como la alteración del olfato y el gusto (Meinhardt et al., 2020).
- IV. A través de la barrera hematoencefálica dañada debido a la tormenta de citoquinas originada por la inflamación asociada a la infección viral periférica (Abboud et al., 2020; Singal et al., 2020; Sulzer et al., 2020).

## 2. OBJETIVOS

Se han fijado los siguientes objetivos para esta revisión:

- Hacer una revisión sobre las manifestaciones neurológicas en pacientes de COVID-19 descritas hasta la fecha.
- Estudiar, mediante la revisión bibliográfica, la situación de pacientes con enfermedades neurodegenerativas o desórdenes neuromusculares previos que padecen COVID-19, además de cuestionar como el SARS-CoV2 puede llegar a convertirse en un factor de riesgo para padecer dichas enfermedades.

Todo ello, utilizando como base la descripción de la familia *Coronaviridae*, el análisis de los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV, y el estudio del receptor ACE2 y los potenciales mecanismos neurotrópicos del virus.

### 3. METODOLOGÍA

La elaboración de este trabajo ha requerido una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos como son Pubmed, Google Scholar y ScienceDirect. Inicialmente, se utilizaron palabras clave como 'SARS-CoV2' y 'neurodegeneration', obteniendo así los documentos que conformarían la base del trabajo. Posteriormente, se realizaron búsquedas más concretas con los términos 'Parkinson', 'Multiple Sclerosis', 'Alzheimer', 'neurotropism', 'SARS-CoV', 'MERS-CoV' y 'ACE2'. Con la información obtenida de estos últimos, se han ido redactando los distintos apartados del trabajo. Todo ello se ha completado con información de algunas páginas web como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Real Academia Española (RAE) y se ha completado la revisión con libros sobre la materia.

Debido a que se trata de un tema de actualidad, la mayoría de las fuentes corresponden al año 2020 y están escritas en inglés. Sin embargo, se han utilizado también algunas de años anteriores, para relatar los antecedentes a la pandemia actual, y algunos escritos en español.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. MANIFESTACIONES Y COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL SARS-COV2

Las complicaciones neurológicas vistas anteriormente en los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV nos permiten conocer las posibles manifestaciones o complicaciones neurológicas que pueden asociarse a la pandemia actual. Se han establecido tres categorías entre estas complicaciones (Koralnik y Tyler, 2020):

1. Consecuencias neurológicas asociadas a la enfermedad pulmonar y sistémica (encefalopatías y accidentes cerebrovasculares).
2. Complicaciones provocadas con la invasión directa del SNC (encefalitis).
3. Complicaciones postinfecciosas mediadas por inmunidad (síndrome de Guillain-Barré y encefalomielitis aguda diseminada).

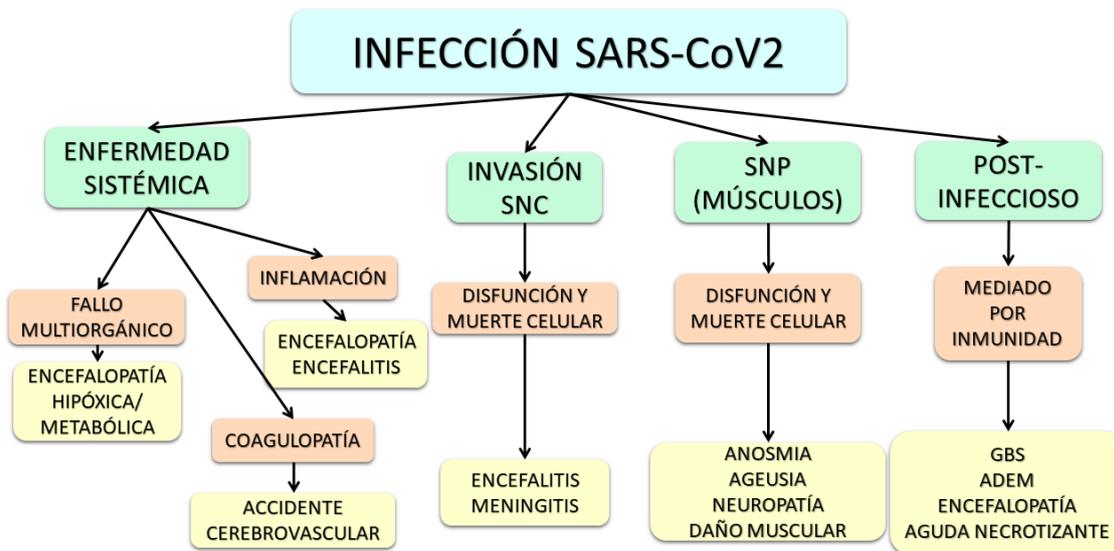


Figura 5: Esquema sobre los mecanismos mediante los cuales el virus provoca las manifestaciones y complicaciones neurológicas; GBS: síndrome de Guillain-Barré; ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada (inspirado en una figura de Korálnik y Tyler, 2020).

Inicialmente, las descripciones clínicas del virus se centraron en síntomas respiratorios y gastrointestinales tales como fiebre, tos, falta de aire, diarrea, vómitos o fallo respiratorio. Sin embargo, con el avance de la pandemia y el incremento de individuos afectados han aumentado las evidencias de manifestaciones neurológicas en pacientes positivos en SARS-CoV2; estas incluyen anosmia, ageusia, cefalea, vértigo, convulsiones, estado alterado de la conciencia, y otras de mayor gravedad como, por ejemplo, encefalopatías o accidentes cerebrovasculares (Chen et al., 2020; Fotuhi et al., 2020; Khan y Sergi, 2020).

Según un estudio realizado en China, las manifestaciones neurológicas se producen más a menudo en individuos con infecciones severas y principalmente al comienzo de la enfermedad. Estos desarrollan una respuesta inflamatoria más elevada: alto recuento de neutrófilos, bajo recuento de linfocitos y proteína C-reactiva elevada, además del daño de múltiples órganos (Mao et al., 2020).

Para facilitar el desarrollo de las manifestaciones neurológicas asociadas al virus las dividiremos en aquellas que afectan al sistema nervioso central y aquella que afectan al sistema nervioso periférico.

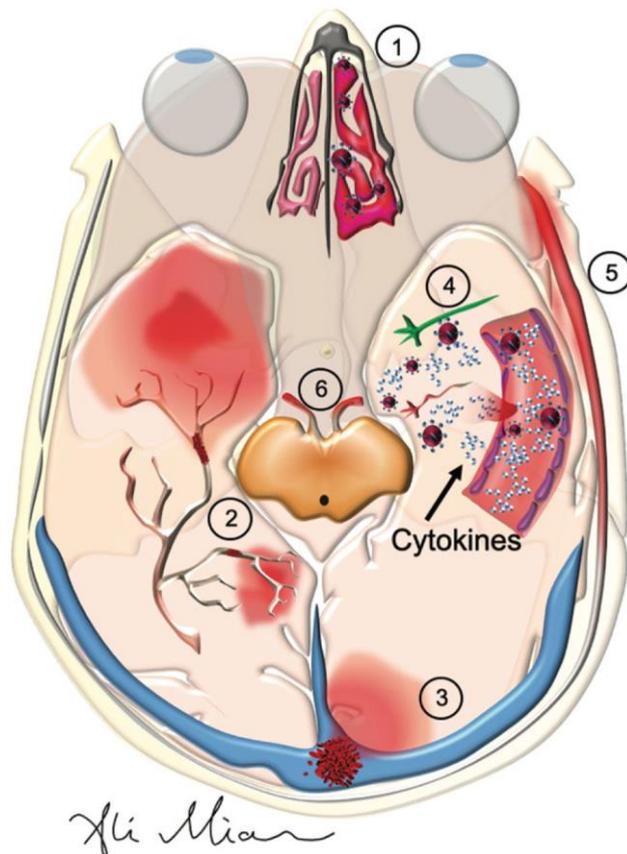


Figura 6: Fisiopatología del SARS-CoV2 en nariz, nervios craneales y cerebro. 1) Unión a células del epitelio nasal. 2) Oclusión de arterias cerebrales debido a la tormenta de citoquinas y la hipercoagulación. 3) Coágulos sanguíneos. 4) Daño de la barrera hematoencefálica. 5) Daño de los vasos sanguíneos en meninges. 6) Daño de nervios craneales. (Figura obtenida de Fotuhi et al., 2020).

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### **CEFALEA Y VÉRTIGO**

La cefalea resulta ser el síntoma neurológico más común entre los pacientes de COVID-19, entre el 8% y 34% de los pacientes lo presentan, y suele ser en grado leve (Abboud et al., 2020). En cuanto al vértigo, en un estudio de 214 pacientes realizado en Wuhan se identifica como uno de los síntomas más comunes con un 16,8% (Mao et al., 2020).

### **ESTADO ALTERADO DE LA CONCIENCIA Y CONVULSIONES**

El estado alterado de la conciencia y la epilepsia se relacionan con lesiones intracraneales subyacentes que pueden deberse a un estado de hipoxia, fallo multiorgánico o trastornos metabólicos y electrolíticos (Abboud et al., 2020).

Aproximadamente un 5% de los pacientes de SARS-CoV2 han referido un estado alterado de la conciencia, y más frecuentemente aquellos en estado crítico o con infecciones severas (Chen et al., 2020).

Las convulsiones podrían ser causadas directamente por la infección viral, sin embargo, debido a que son pocos los casos donde ha podido detectarse el virus mediante PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en líquido cefalorraquídeo (lo que confirmaría el origen viral de las convulsiones), se apuesta más por un efecto indirecto debido a la respuesta inflamatoria en el cerebro como consecuencia de la tormenta de citoquinas (Fotuhi et al., 2020).

### **ACCIDENTE CEREBROVASCULAR**

La mayoría de los pacientes con enfermedades cerebrovasculares asociadas a SARS-CoV2 son hipertensos; también individuos que padecen diabetes o pre-diabetes o con IMC (índice de masa corporal) elevado, factores de riesgo que pueden llevar a casos severos de la infección viral. Se consideran, por tanto, factores de riesgo para padecer este tipo de eventos si se produce la infección por SARS-CoV2.

Se produce un nivel excesivo de hipercoagulopatía (Figuras 5 y 6) como resultado de la entrada del virus en el organismo que dará lugar a un aumento de los marcadores de la inflamación (proteína C-reactiva, ferritina, interleucina-1, interleucina-6, dímero-D y factor de necrosis tumoral), aumentando así la probabilidad de padecer un accidente cerebrovascular debido a la formación de coágulos (Fotuhi et al., 2020; Koralnik y Tyler, 2020).

En un estudio de 214 pacientes (Mao et al., 2020) se han detectado 6 casos, cinco de ellos isquémicos y uno hemorrágico; 2 de los cuales no presentaban síntomas típicos de COVID-19 a su llegada al hospital. En otro estudio francés (Helms et al., 2020) se describen 3 casos de accidente cerebrovascular isquémico, de entre 58 individuos sometidos a estudio, descubiertos tras la realización de resonancias magnéticas debido a que sufrían encefalopatías. En otro estudio (Li et al., 2020) se detectaron 11 pacientes de 219 que lo sufrieron, pero de tipo isquémico agudo; se trataba de individuos significativamente mayores que aquellos que no desarrollaban dicha afección, además de ser pacientes más susceptibles a infecciones severas y con factores de riesgo cardiovasculares.

En un estudio centrado en jóvenes sanos se detalla como un paciente de 39 años desarrolló hemiplejía, ataxia y nivel reducido de conciencia mientras que otro de 37 años presentó también hemiplejía y nivel de conciencia reducido, ambos sin síntomas previos de SARS-CoV2. Sin

embargo, la asociación de SARS-CoV2 y accidente cerebrovascular requiere más investigación (Oxley et al., 2020).

### **ENCEFALITIS/MENINGITIS**

El primer caso de encefalitis viral asociada a SARS-CoV2 (Figura 5) se detecta en Japón (Moriguchi et al., 2020) cuando un hombre de 24 años presenta fiebre seguida de convulsiones y pérdida de conciencia, además de rigidez en el cuello. Se realizó un TAC (Tomografía Axial Computarizada) craneal cuyo resultado fue normal, sin embargo, había presencia de neumonía irregular en el TAC de tórax. La PCR de muestra nasofaríngea resultó negativa pero la muestra de fluido cerebroespinal resultó positiva para SARS-CoV2. El diagnóstico, tras distintas pruebas de resonancia magnética, concluyó en encefalitis.

Otro ejemplo lo encontramos en una mujer obesa de 41 años con historial de diabetes acudía al hospital a principios de abril de 2020 aquejada de dolor de cabeza, fiebre y convulsiones que no había padecido hasta el momento. Estaba despierta, alerta, letárgica, pero actuaba de forma coherente; se realizaron análisis y pruebas; se detectó rigidez en el cuello y fotofobia. Fue ingresada por una meningitis viral, confirmándose días después el positivo en SARS-CoV2 (Duong et al., 2020). Las meninges están irrigadas por numerosos vasos sanguíneos que presentan, a su vez, altos niveles de receptores ACE2. La afectación de dichos vasos por la respuesta inflamatoria podría ser el origen de la inflamación de las meninges (Figura 6) (Fotuhi et al., 2020).

Ambos cuadros clínicos podrían atribuirse a la invasión del parénquima cerebral, en el caso de la encefalitis, y del subaracnoides en el caso de la meningitis (Koralnik y Tyler, 2020).

### **ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA (ADEM)**

Se trata de un síndrome de desmielinización multifocal (Figura 5) que suele ocurrir semanas después de una infección (trastorno postinfeccioso), normalmente se presenta con síntomas neurológicos focales y cefalea, a menudo con encefalopatía (Ellul et al., 2020; Koralnik y Tyler, 2020).

Se han descrito dos casos de mujeres de mediana edad. La primera desarrolló disfagia, disartria y encefalopatía, tras 9 días de cefalea y mialgia. La segunda, sin embargo, presentó convulsiones y estado reducido de la conciencia, siendo necesaria la intubación por fallo respiratorio (Ellul et al., 2020).

## **MIELITIS**

Esta manifestación neurológica fue descrita en un paciente de 66 años en Wuhan que presentaba fiebre y dolores corporales. Se confirmó el diagnóstico mediante TAC y se realizó una PCR nasofaríngea para confirmar la infección por coronavirus. Sin embargo, no existe confirmación de la presencia del virus en el líquido cerebroespinal de dicho paciente. Los autores atribuyen esta manifestación a la tormenta de citoquinas y la respuesta inflamatoria hiperactiva (Ahmad y Rathore, 2020).

## **ENCEFALOPATÍAS (ENCEFALOPATÍA AGUDA NECROTIZANTE)**

La encefalopatía es un proceso fisiopatológico en el cerebro (Figura 5) que se puede manifestar con cambios de personalidad, comportamiento o cognitivos, o pérdida de la conciencia. En pacientes con SARS-CoV2 en los que no se ha confirmado la inflamación cerebral podemos considerar otros mecanismos subyacentes tales como la hipoxia, fármacos, toxinas, desajustes metabólicos, sepsis o hiperestimulación inmune (“tormenta de citoquinas”). Aunque la literatura suele decantarse por una encefalopatía originada por el daño de la barrera hematoencefálica por la tormenta de citoquinas (Figura 6), esto llevaría a la penetración de estas en el parénquima cerebral originando una respuesta inflamatoria en el tejido (Ellul et al., 2020; Fotuhi et al., 2020; Mehta et al., 2020). Con el aumento de pacientes con SARS-CoV2 en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales ha aumentado el número de encefalopatías y delirios en comparación a los casos esperados en ausencia del virus (Fotuhi et al., 2020).

En un estudio realizado en Londres con 43 pacientes de SARS-CoV2 y con síntomas neurológicos aparentes, diez de ellos desarrollaron una encefalopatía parainfecciosa con delirios; presentaban confusión y desorientación, con psicosis en uno de ellos y convulsiones en otro. Las imágenes neuronales obtenidas fueron normales, así como el análisis del líquido cerebroespinal (Paterson et al., 2020).

La encefalopatía aguda necrotizante (ANE) es una complicación de las infecciones víricas y consiste en la interrupción de la barrera hematoencefálica y el daño del parénquima cerebral como resultado de la tormenta de citoquinas originada a raíz de la infección (Figura 5), todo ello se manifiesta con la inflamación del tejido (Abboud et al., 2020; Ahmad y Rathore, 2020).

El primer caso de ANE asociada a SARS-CoV2 se ha descrito en Estados Unidos (Poyiadji et al., 2020) cuando se diagnosticó a una mujer de 58 años que llevaba tres días con tos, fiebre y estado mental alterado. Las imágenes obtenidas por resonancia magnética probaron la existencia de una hemorragia cerebral. Se confirmó el diagnóstico de SARS-CoV2 mediante PCR nasofaríngea

pero no fue posible hacer la prueba en líquido cerebroespinal para confirmar la presencia del virus en el SNC.

## SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

### **ANOSMIA**

Se han descrito como los primeros síntomas (Figura 5) detectados antes incluso de presentar síntomas nasales (Abboud et al., 2020). En estudios realizados en Europa, se han identificado como importantes manifestaciones que pueden afectar aproximadamente a un 85% de la población infectada, siendo el síntoma inicial en un 12% de los casos estudiados (Lechien et al., 2020).

El daño en el epitelio olfativo (Figura 6), que posee receptores ACE2 para la entrada e infección viral, podría ser la causa de la pérdida de olfato. Como en la mayoría de las ocasiones se produce una recuperación completa de este sentido, se ha teorizado que solo se vería afectado el epitelio sin llegar a producirse daños en el nervio olfativo, ya que este no podría regenerarse una vez dañado (Fotuhi et al., 2020; Singal et al., 2020).

Existe una diferencia en la frecuencia de estos síntomas entre comunidades europeas donde, como ya hemos indicado anteriormente, puede afectar a un 85% de la población infectada (Lechien et al., 2020) frente a pacientes infectados en China donde la frecuencia de este síntoma es solo de aproximadamente un 5% (Mao et al., 2020). Esta diferencia podría explicarse, sin embargo, por los posibles polimorfismos del receptor ACE2 (Fotuhi et al., 2020).

### **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**

Se han descrito cinco pacientes en el norte de Italia (Toscano et al., 2020) que han desarrollado este síndrome que puede darse tras casos de infecciones víricas, aunque se desconoce su verdadero origen. Los primeros síntomas se describen como debilidad y parestesia en las extremidades inferiores en cuatro de ellos y diplejía facial seguida de ataxia y parestesia en otro. Todos los pacientes obtuvieron resultados negativos en cuanto a la presencia de SARS-CoV2 en líquido cefalorraquídeo, lo que podrían indicar que el origen de este síndrome es inmune (Fotuhi et al., 2020).

Uno de los primeros casos de este síndrome asociado a SARS-CoV2 se produjo en una mujer de 61 años que había estado en la ciudad de Wuhan, pero no refería síntomas tales como fiebre, tos, dolor en el pecho o diarrea, sino que presentaba debilidad aguda en ambas piernas y fatiga severa. Hasta el octavo día en el hospital no se desarrollaron síntomas propios de SARS-CoV2,

fue entonces cuando se le realizó una PCR que resultó ser positiva para este virus (Zhao et al., 2020).

### **DAÑO MUSCULAR**

Se presenta como mialgia y puede detectarse por un nivel elevado de creatinina quinasa. Sin embargo, su patogénesis no está clara aun (Koralnik y Tyler, 2020).

Por último, existen síntomas gastrointestinales descritos tales como anorexia, vómitos y náuseas cuya etiología se cuestiona pues bien podrían deberse a la infección del tracto gastrointestinal o a la invasión del núcleo hipotalámico lateral accediendo al eje intestino-cerebro que forma parte del sistema nervioso entérico (Singal et al., 2020; Sulzer et al., 2020).

## **4.2. DESARROLLO DEL SARS-COV2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS PREVIAS**

### **4.2.1. ENFERMEDAD DE PARKINSON**

La enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo progresivo que se caracteriza por síntomas motores y no motores con origen en la pérdida de neuronas dopaminérgicas, neuroinflamación y desarrollo de agregados de  $\alpha$ -sinucleína en diversas regiones del cerebro que forman los característicos cuerpos de Lewy (Brundin et al., 2020; Schirinzi et al., 2020).

Actualmente, existen aproximadamente 6,2 millones de casos en el mundo y se espera que en 2040 haya 12 millones de personas afectadas por la enfermedad. Este crecimiento exponencial se puede atribuir a diversos factores que incluyen las enfermedades infecciosas, se ha teorizado sobre la posibilidad de que las infecciones virales y bacterianas aumenten el riesgo de padecer EP (Chaná-Cuevas et al., 2020).

En cuanto a la hipotética relación entre el SARS-CoV2 y la enfermedad de Parkinson, las alarmas han saltado entre la comunidad científica debido a que la mayoría de los pacientes infectados refieren padecer anosmia y ageusia, síntomas clásicos pertenecientes al pródromo de la EP. Además, el bulbo olfatorio es un depósito común de los agregados de  $\alpha$ -sinucleína y, como hemos comentado anteriormente, es una de las principales zonas afectadas por el virus que incluso sería utilizada como vía de propagación a través del SNC al igual que se cree que ocurre con los cuerpos de Lewy (Chaná-Cuevas et al., 2020; Papa et al., 2020; Schirinzi et al., 2020).

Existen algunos pacientes con SARS-CoV2 que no recuperan el sentido del olfato (o lo recuperan parcialmente) lo que indicaría un daño neuronal que podría desencadenar la producción de  $\alpha$ -sinucleína y la formación de agregados de esta, aumentando así el riesgo de padecer EP. Asimismo, la inflamación sistémica provocada por el virus podría afectar a la homeostasis del SNC dando pie a los primeros pasos de la sinucleinopatía. Por último, también se han considerado síntomas gastrointestinales debidos al SARS-CoV2, se produce un estado inflamatorio en las células entéricas que alteraría la microbiota y la fisiología intestinal contribuyendo periféricamente al desarrollo de la EP (Schirinzi et al., 2020).

En líneas generales, el impacto clínico del SARS-CoV2 en personas con EP tiene varias formas de ocurrir; además de los síntomas clásicos del virus (fiebre, dificultad respiratoria grave, fatiga, mialgias, etc.) puede producirse un empeoramiento de disnea preexistente (los pacientes de EP tendrían el sistema respiratorio comprometido debido a la rigidez típica de la enfermedad) y síntomas motores (temblor, congelación en la marcha y disquinesia) y no motores específicos de la EP. En pacientes graves pueden ocasionarse episodios de confusión y delirio. La conciliación de tratamientos entre la EP y el SARS-CoV2 suele ser compleja, siendo necesario tener en cuenta las posibles interacciones entre los distintos fármacos, así como la necesidad de modificar las dosis del tratamiento para la EP debido a la hospitalización (Helmich y Bloem, 2020; Sulzer et al., 2020).

Otro factor importante es el estrés fisiológico, pudiendo llegar a reducir la eficacia de la medicación dopaminérgica de manera temporal. Además, existe la posibilidad de que se produzca un aumento de diagnósticos de EP durante la pandemia ya que un nivel elevado de estrés podría enmascarar el síndrome de rigidez hipocinética mediante la depleción de mecanismos compensatorios (Helmich y Bloem, 2020). Se considera como consecuencia directa de la pandemia el aumento de la ansiedad y el deterioro de la calidad de vida y la salud mental en pacientes con EP. Esto se debe a que, durante el periodo de confinamiento, se ha requerido flexibilidad mental para adaptarse a las nuevas circunstancias, sin embargo, las personas con EP no poseen el nivel de funcionamiento dopaminérgico que requiere la situación. Todo ello, junto con que la actividad física necesaria para la mejora o atenuación de sus síntomas se ha visto reducida y los síntomas no motores como el insomnio se han agravado, aúnan las posibles secuelas de la pandemia en este colectivo (Ferini-Strambi y Salsone, 2020; Helmich y Bloem, 2020).

---

#### 4.2.2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide en el encéfalo dando lugar a los cambios morfológicos que provocan la demencia. Estos cambios morfológicos consisten en: la formación de placas neuríticas constituidas por grupos de terminales nerviosas en degeneración alrededor de un centro amiloide; y la constitución de marañas neurofibrilares a partir de proteínas fibrosas que se enrollan entre sí de manera helicoidal. Todo ello, provoca unos síntomas que consisten en un inicio sutil de pérdida de memoria seguido por demencia lentamente progresiva en el transcurso de varios años (Sengoku, 2020).

Existen varios parámetros y procesos coincidentes en la EA y el SARS-CoV2 (Rahman et al., 2020):

- IL-6: un nivel plasmático elevado de esta proteína está asociado a un deterioro cognitivo e inmune. Por ello, se han determinado altos niveles en pacientes con EA que, además, tienen su inmunidad comprometida. Aunque el mecanismo no está claro aún, existe la hipótesis de que niveles bajos de IL-6 formarían parte de la cascada de señalización implicada en el mantenimiento y la restauración de la memoria. Asimismo, un aumento en la fatalidad de las personas infectadas con SARS-CoV2 se ha relacionado con unos niveles de IL-6 por encima de lo basal. Por todo ello, se estudia como posible terapia contra la COVID-19 anticuerpos (tocilizumab y sarilumab) capaces de bloquear el receptor de la IL-6 anulando la vía de transducción de la señal de IL-6 (Rahman et al., 2020).
- IL-1 $\beta$ : un aumento de los niveles plasmáticos de esta proteína se ha asociado con sendas enfermedades. En el caso de la COVID-19, se ha visto que un antagonista recombinante del receptor de IL-1 (Anakinra) es efectivo mejorando los síntomas de dificultad respiratoria en un 72% de los casos. Por otro lado, el bloqueo de IL-1 ha resultado efectivo en la mejora de la EA (Rahman et al., 2020).
- Alelo ApoE4: la apolipoproteína E es el principal transportador del colesterol en el SNC, además de un importante constituyente de las proteínas de muy baja densidad (VLDL). Aquellas personas que portan el alelo E4 poseen mayor riesgo de padecer EA, debido a un aumento de la fibrogénesis en el cerebro. Además, también se ha descrito la influencia del alelo ApoE4 en la hemodinámica cerebral de la permeabilización de la barrera hematoencefálica y la angiopatía amiloide cerebral. En cuanto al SARS-CoV2, el ApoE4 es un marcador de la severidad de la enfermedad (Rahman et al., 2020).

- ACE2: los pacientes con EA poseen diez veces más expresión del receptor ACE2 que aquellos sin EA. Por tanto, las personas con EA tienen potencialmente más riesgo de padecer COVID-19 (Rahman et al., 2020).

A pesar de que existen todos estos parámetros que unen ambas enfermedades, existen otros que ayudan a separarlas, como por ejemplo los síntomas tales como cefalea, tos o convulsiones que pueden darse en infectados con SARS-CoV2, pero no en enfermos de Alzheimer. En cuanto a la edad, para pacientes mayores de 80 años, el riesgo de infectarse con el virus no sigue aumentando progresivamente, al revés que ocurre con la EA (Rahman et al., 2020).

Los pacientes con EA tendrán dificultades para seguir las recomendaciones sanitarias para prevenir la infección por SARS-CoV2, es posible que no comprendan o recuerden la situación y las medidas que deben tomar. Además, algunos pacientes con casos severos de EA que pueden padecer agitación o psicosis podrían rechazar el aislamiento, lo que aumenta el riesgo para estas personas. Si se encuentran hospitalizados y lejos de los miembros de su círculo más cercano es posible que se produzca un deterioro de su estado mental (Fotuhi et al., 2020). Todo ello, junto con la avanzada edad de la mayoría de los pacientes de EA, sugiere que, sobre todo en los estados más avanzados de la enfermedad, estas personas poseen un alto riesgo de mortalidad por COVID-19 (Ferini-Strambi y Salsone, 2020).

El tratamiento de pacientes de EA suele consistir en fármacos conocidos por sus propiedades farmacocinéticas en las enzimas hepática del citocromo CYP450 (donepezil, galantamina, rivastigmina que son inhibidores de la colinesterasa), a esto se le añaden tratamientos con antidepresivos y antipsicóticos que también poseen dicha propiedad. Cuando se añade el tratamiento para la COVID-19, es necesario tener en cuenta las posibles interacciones. Fármacos tales como hidroxiclороquina, azitromicina, lopinavir, ritonavir, paroxetina o fluxetina (opciones que se han estudiado para el tratamiento del SARS-CoV2) pueden requerir un ajuste del tratamiento de EA debido a la inducción o inhibición del citocromo y la conjunción de efectos adversos causados por la combinación farmacoterápica. Entre los fármacos que pueden utilizarse sin ningún riesgo se encuentran: tocilizumab, ribavirina o favipiravir; estos no interactúan con los utilizados en la terapia de la EA (Yamamoto et al., 2020).

---

### **4.2.3. ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno autoinmune y neurodegenerativo que puede estar originado por factores ambientales y/o genéticos. Es un desorden desmielinizante caracterizado por la formación de una placa esclerótica que marca el final de un proceso que incluye:

inflamación, desmielinización y remielinización, depleción de oligodendrocitos y astrocitosis, y degeneración neuronal y axonal. Los síntomas principales son sensoriales, visuales, discapacidades motoras, fatiga, dolor y déficits cognitivos. La interrupción de la conducción por los nervios desmielinizados es la responsable de estos síntomas (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020; Zheng et al., 2020). La etiología de las neuropatologías a largo plazo, como la EM, no se conocen completamente. Sin embargo, una infección viral (SARS-CoV2) podría estar implicada en la patogénesis de individuos genéticamente predispuestos (Yachou et al., 2020).

De los pacientes que padecen EM sabemos que existe la posibilidad de que aumente el riesgo de infección por SARS-CoV2, que su tratamiento con terapias de inmunomoduladores (DMTs: disease-modifying therapies) suele tener efectos inmunosupresores y que las infecciones virales pueden contribuir a la exacerbación de los síntomas o provocar recaídas. Para personas genéticamente predispuestas a padecer esta enfermedad las infecciones tales como el SARS-CoV2 podrían comportarse como un factor ambiental. Aunque las DMTs puedan aumentar el riesgo de infección, no se ha demostrado una asociación del uso de estas con el incremento significativo de hospitalizaciones o defunciones en casos de infección por SARS-CoV2 (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020).

Se proponen varios mecanismos por los que el SARS-CoV2 podría provocar una exacerbación de la enfermedad (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020):

- Los receptores de tipo Toll (TLR-3) reconocen partículas virales y contribuyen a la modificación de la respuesta inmune en pacientes de EM, lo que podría asociar las infecciones virales con el desarrollo de enfermedades desmielinizantes (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020).
- Las lesiones típicas de la EM se relacionan con varios grados de inflamación, por ello, las recaídas pueden deberse a la alteración del sistema inmune cuando el SARS-CoV2 provoca el inicio de respuestas del sistema inmune innato y adaptativo (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020).
- La tormenta de citoquinas provoca la permeabilización de la barrera hematoencefálica, dando lugar a una exacerbación de la EM (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020).
- La invasión del SNC favorecería la neurodegeneración (Sadeghmousavi y Rezaei, 2020).
- La reacción desmielinizante es considerada una de las complicaciones del SARS-CoV2 (Mao et al., 2020).

Con respecto al tratamiento ideal con DMTs durante la pandemia, se debería elegir un tratamiento con capacidad inmunosupresora de potencia moderada a alta contra la EM, sin aumentar el riesgo de exposición o susceptibilidad al SARS-CoV2. Para pacientes que ya habían comenzado su tratamiento antes de la pandemia es preferible continuar con el mismo y añadir algunas estrategias de mitigación de riesgos; pero si los pacientes se encuentran en alto riesgo debido al uso de estas terapias es preferible cambiarla o incluso interrumpirla. Algunas de estas terapias podrían tener efectos antivirales mientras que otras podrían tener efectos beneficiosos sobre la tormenta de citoquinas y la fase hiperinflamatoria de la COVID-19. Además, a la hora de la vacunación, es importante tener precauciones en cuanto a posibles interferencias entre los DMTs y la vacuna y la utilización de vacunas vivas en pacientes inmunodeprimidos (Zheng et al., 2020).

#### 4.3. DESARROLLO DEL SARS-COV2 EN PACIENTES CON DESÓRDENES NEUROMUSCULARES PREVIOS

Las infecciones virales son factores que suele provocar la exacerbación o la progresión de los desórdenes neuromusculares. Los pacientes con enfermedades neuronales motoras y neuropatías hereditarias con músculos ventilatorios afectados podrían ser más susceptibles a la infección. Además, aquellos con distrofias musculares y enfermedades metabólicas con debilidad en los músculos encargados de la ventilación o cardiomiopatías se encuentran en un riesgo mayor de padecer síntomas severos tras la infección por SARS-CoV2. Por último, estos pacientes suelen encontrarse en tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores que puede aumentar el riesgo de infección (Guidon y Amato, 2020). Las estrategias en cuanto a la medicación son las mismas que las anteriormente mencionadas para la esclerosis múltiple (véase apartado 4.2.3.).

#### 4.4. SARS-COV2 COMO FACTOR DE RIESGO:

##### 4.4.1. EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

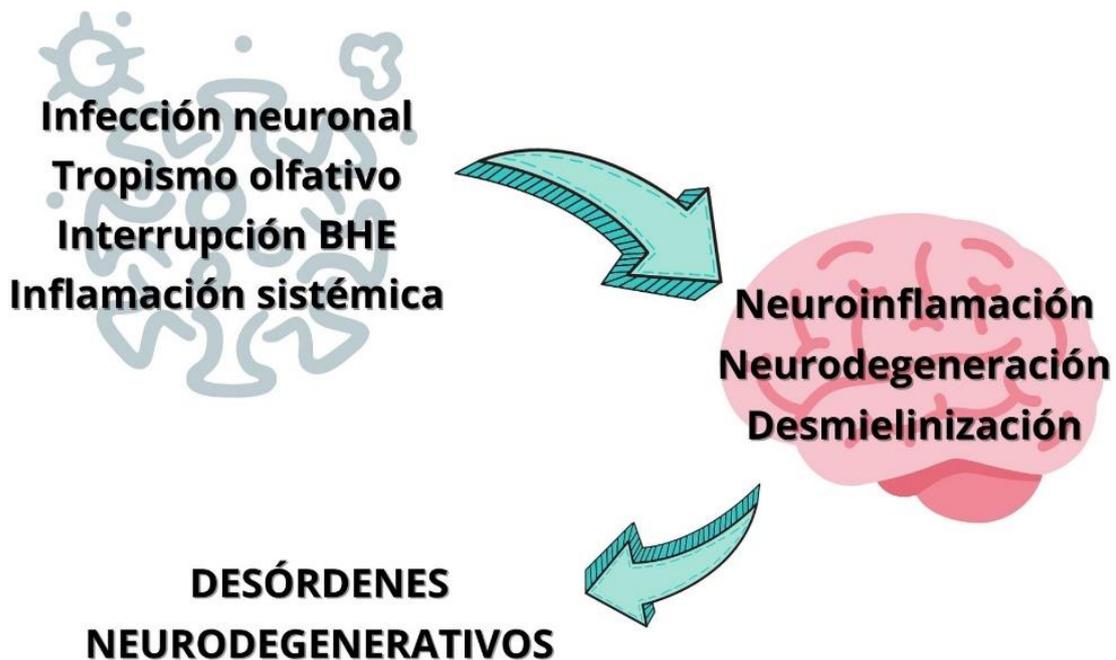


Figura 7: Mecanismos mediante los cuales podrían producirse las enfermedades neurodegenerativas (inspirada en una figura de Schirinzi et al., 2020).

##### ENFERMEDAD DE PARKINSON

Existen tres casos clínicos recientes (Cohen et al., 2020; Faber et al., 2020; Méndez-Guerrero et al., 2020) en los que se describe como tres pacientes de edades comprendidas entre los 35 y 58 años desarrollan parkinsonismo clínico, 2-5 semanas después de contraer SARS-CoV2. Dos de los tres pacientes necesitaron medicación dopaminérgica mientras uno de ellos se recuperó de manera espontánea. Ninguno de los pacientes había referido anteriormente signos del pródromo de la EP, aunque cabe la posibilidad de que estuvieran destinados a padecerla y la infección vírica solo acelerara la aparición de los síntomas. Se proponen tres mecanismos para el rápido desarrollo del parkinsonismo en estos pacientes: estado de hipercoagulación, inflamación sistémica o el hecho de que el SARS-CoV2 sea un virus neurotrópico (Brundin et al., 2020).

La tormenta de citoquinas y la hiperinflamación inducidas por el virus podrían desencadenar efectos neurodegenerativos que provocaran la cascada base para el desarrollo de la EP (Figura 7). Estudios previos han demostrado que personas que eran jóvenes cuando se produjo el brote

de gripe de 1918 tienen un riesgo de 2 a 3 veces más alto de padecer EP que las personas que nacieron antes o después del brote. Por ello, es importante que nos preguntemos si existe la posibilidad de que la pandemia actual afecte al futuro número de personas enfermas de Parkinson (Victorino et al., 2020).

### **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La potencial implicación del SARS-CoV2 en la futura neurodegeneración y, por ello, en los futuros casos de EA, no está totalmente definida. Sin embargo, se sabe que las formas más severas del virus originan una tormenta de citoquinas que provocan el aumento de citoquinas inflamatorias (Figura 7) tales como IL-6 o IL-1; lo que podría actuar de manera sinérgica con el interferón de tipo I (IFN) estimulado por placas amiloides creando lo que se denomina como la “tormenta perfecta”. Todo esto podría explicar por qué personas aún no diagnosticadas con Alzheimer sufren una aceleración de sus síntomas a partir de la inflamación sistémica resultado de la infección por SARS-CoV2. En conclusión, podría haber un conjunto poblacional en riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas enmascaradas por una infección viral silenciosa en el cerebro (Ferini-Strambi y Salsone, 2020; Naughton et al., 2020).

### **ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

Según los últimos estudios, la infección por SARS-CoV2 podría provocar el desarrollo de EM según diversos mecanismos (Schirinzi et al., 2020):

- Efecto del virus en individuos sensibles previamente expuestos a patógenos.
- Desequilibrio linfocítico y liberación masiva de citoquinas produciendo un ambiente proinflamatorio y desencadenando una reacción autoinmune.
- Inducción de eventos desmielinizantes post-infecciosos asociados con la invasión directa del SNC y la reacción microglial (Figura 7).

---

#### **4.4.2. EN DESÓRDENES NEUROMUSCULARES**

##### **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)**

Se trata de una enfermedad neuromuscular que, junto con sus variantes, se considera una neuropatía postinfecciosa y mediada por inmunidad. Estudios con modelos animales sugieren que se basa en el mimetismo molecular entre las proteínas virales específicas y las proteínas de los nervios periféricos, provocando un ataque contra la mielina o el axón de dichos nervios. Se ha ligado su origen a numerosas infecciones, principalmente gastrointestinales y respiratorias.

Entre 1 y 6 semanas antes de referir los síntomas que se relacionan con este síndrome (sensación de hormigueo en pies y manos, debilidad o incapacidad para caminar) un 70% de los pacientes han tenido alguna otra enfermedad previa (Guidon y Amato, 2020; Nguyen y Taylor, 2020).

En enero de 2020, se produjo la primera asociación entre el SARS-CoV2 y el SGB en una mujer de 61 años. Sin embargo, en este caso, primero se produjeron los síntomas de SGB y luego se detectó la infección por SARS-CoV2. Por ello, no se pudo determinar con certeza el origen del síndrome ya que se desarrolló como un proceso parainfeccioso y no postinfeccioso como en el caso de otros virus como el del Zika, el SARS-CoV2 pudo haberse contraído de forma nosocomial (Zhao et al., 2020).

Más tarde, se publicó otro estudio en Italia (Toscano et al., 2020) en el que se analizaban 5 pacientes que habían desarrollado SGB entre el 28 de febrero y el 21 de marzo tras la infección por SARS-CoV2. El intervalo entre la contracción del virus y el inicio de los síntomas de SGB se fijó ente 5 y 10 días. Esta relación se estableció basándose en conocimientos previos sobre el desarrollo de SGB en otros virus y en otros coronavirus.

Con el avance de la pandemia, se han seguido publicando casos clínicos que describen la asociación de ambas enfermedades. Se ha asociado una mayor severidad de SGB a pacientes que padecen síntomas respiratorios graves por SARS-CoV2. Además, también puede producirse en pacientes que no manifestaron síntomas respiratorios previos. Aun así, son necesarios más estudios para determinar con certeza la relación entre ambos trastornos (Scheidl et al., 2020).

## 5. CONCLUSIONES

- El SARS-CoV2 puede ser el responsable de numerosas manifestaciones y complicaciones neurológicas durante la pandemia. Actualmente, es necesario tener en cuenta estos datos con el objetivo de que cuando individuos que refieren síntomas neurológicos acudan al hospital se incluya dentro de las posibilidades del diagnóstico diferencial el SARS-CoV2 y, por tanto, se realice una PCR a estos individuos. Esto permitirá evitar el ingreso de individuos positivos en unidades del hospital libres de SARS-CoV2, impidiendo la propagación nosocomial del virus.
- En pacientes con un proceso neurodegenerativo previo, la inflamación sistémica puede llegar a provocar una exacerbación de los síntomas. Además, es necesaria la supervisión farmacoterapéutica de pacientes con COVID-19 y enfermedades neurodegenerativas.
- La ausencia de adaptabilidad en los pacientes con enfermedad de Parkinson supone un riesgo añadido en la actualidad. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer requieren

una supervisión específica durante la pandemia debido a las características de su trastorno. Es necesaria la implantación de programas que faciliten la adaptación de estos individuos a las circunstancias especiales que se están viviendo actualmente. Asimismo, se requieren más investigaciones donde se realicen un seguimiento de las secuelas de la pandemia en estos individuos además de estudios donde se evalúe el desarrollo de la infección en ellos.

- No se ha demostrado hasta ahora que la esclerosis múltiple *per se* suponga un riesgo en la infección por SARS-CoV2, aunque existen varias teorías de cómo podría producirse una exacerbación de los síntomas tras la infección. Sin embargo, el estado de inmunosupresión resultado de las terapias con DMTs pueden aumentar el riesgo de infección. Futuras líneas de investigación podrían orientarse hacia la determinación de que fármacos concretos son los que menos riesgo de infección otorgan, además de descubrir si existe alguno con efecto protector sobre el virus.
- Para individuos con desórdenes neuromusculares previos las infecciones virales son un riesgo para la exacerbación de sus síntomas. El SARS-CoV2 es un factor de riesgo para estas personas, por lo tanto, son necesarios estudios sobre estrategias de mitigación de riesgos.
- La infección neuronal, el tropismo olfativo, la permeabilización de la barrera hematoencefálica o la inflamación sistémica podrían ser responsables de procesos de neuroinflamación, neurodegeneración y desmielinización que son el origen de procesos neurodegenerativos. Quizás, la infección podría originar la aceleración de procesos neurodegenerativos latentes, que en condiciones normales se habrían dado años más tarde con el envejecimiento del individuo.
- Existe la posibilidad, además, del desarrollo de síndromes postinfecciosos y parainfecciosos como el síndrome de Guillain-Barré, pero hasta que no haya pasado el tiempo suficiente no podrá evaluarse si el SARS-CoV2 ha aumentado la probabilidad de padecer estos trastornos.
- Por último, estudios con mayor profundidad y mayor intervalo de tiempo serán requeridos para evaluar si la pandemia provoca un aumento de los casos de enfermedades neurodegenerativas y desórdenes neuromusculares en la población actualmente sana.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

### ARTÍCULOS

- Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020 Aug; 140:49-53.
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul; 77:8-12.
- Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020 Apr;26(2):143-148.
- Brundin P, Nath A, Beckham JD. Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease? *Trends Neurosci.* 2020 Dec;43(12):931-933.
- Chaná-Cuevas P, Salles-Gándara P, Rojas-Fernandez A, Salinas-Rebolledo C, Milán-Solé A. The Potential Role of SARS-COV-2 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020 Sep 17; 11:1044.
- Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2020 Jul 20:1–11.
- Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):804-805.
- Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020 May 6;11(9):1206-1209.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019 Dec 20;12(1):14.
- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul; 87:33.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-783.
- Faber I, Brandão PRP, Menegatti F, de Carvalho Bispo DD, Maluf FB, Cardoso F. Coronavirus Disease 2019 and Parkinsonism: A Non-post-encephalitic Case. *Mov Disord.* 2020 Oct;35(10):1721-1722.

- Ferini-Strambi L, Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *J Neurol*. 2020 Jul 21:1–11.
- Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):3-19.
- Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020 Jun 2;94(22):959-969.
- Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966 Jan;121(1):190-3.
- Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The molecular virology of coronaviruses. *J Biol Chem*. 2020 Sep 11;295(37):12910-12934.
- Hascup ER, Hascup KN. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? *Geroscience*. 2020 Aug;42(4):1083-1087.
- Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):549-556.
- Helmich RC, Bloem BR. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(2):351-354.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270.
- Khan A, Sergi C. SAMHD1 as the Potential Link Between SARS-CoV-2 Infection and Neurological Complications. *Front Neurol*. 2020 Sep 25; 11:562913.
- Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. 2020 Jul;88(1):1-11.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261.
- Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):279-284.
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):552-555.

- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565-574.
- Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology*. 2015 Dec 22; 12:222.
- 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 Jun 1;77(6):683-690.
- Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia*. 2020 Apr;35(3):170-175.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.
- 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*. 2020 Nov 30.
- Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, Ruiz-Ortiz M, Blanco-Palmero VA, Azcarate-Diaz FJ et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology*. 2020 Oct 13;95(15):e2109-e2118.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jul; 194:105921.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May; 94:55-58.
- Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's Disease and Preventative Mitigation Strategies. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):21-25.
- Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci*. 2020 Jul; 77:13-16.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20): e60.

- Papa SM, Brundin P, Fung VSC, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Mov Disord*. 2020 May;35(5):711-715.
- Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104-3120.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020 Aug;296(2): E119-E120.
- Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med*. 2020 Jun 1;28(2):174-184.
- Rabaan AA, Bazzi AM, Al-Ahmed SH, Al-Tawfiq JA. Molecular aspects of MERS-CoV. *Front Med*. 2017 Sep;11(3):365-377.
- Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2020 Oct 19:1–7.
- Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci*. 2020 Aug 15; 255:117839.
- Sadeghmousavi S, Rezaei N. COVID-19 and Multiple Sclerosis: Predisposition and Precautions in Treatment. *SN Compr Clin Med*. 2020 Sep 3:1-6.
- Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020 Jun;25(2):204-207.
- Schirinzi T, Landi D, Liguori C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. *J Neurol*. 2020 Aug 27:1–8.
- Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology*. 2020 Feb;40(1):22-29.
- Singal CMS, Jaiswal P, Seth P. SARS-CoV-2, More than a Respiratory Virus: Its Potential Role in Neuropathogenesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Jul 1;11(13):1887-1899.
- 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 Parkinsons Dis*. 2020 Aug 20; 6:18.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363-374.

- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576.
- Tyrrell Da, Bynoe MI. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br Med J*. 1965 Jun 5;1(5448):1467-70.
- Victorino DB, Guimarães-Marques M, Nejm M, Scorza FA, Scorza CA. COVID-19 and Parkinson's Disease: Are We Dealing with Short-term Impacts or Something Worse? *J Parkinsons Dis*. 2020;10(3):899-902.
- 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*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
- Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020 Oct;41(10):2657-2669.
- Yamamoto V, Bolanos JF, Fiallos J, Strand SE, Morris K, Shahrokhinia S et al. COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(2):459-504.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018 Feb;23(2):130-137.
- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):383-384.
- Zheng C, Kar I, Chen CK, Sau C, Woodson S, Serra A et al. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs*. 2020 Sep;34(9):879-896.

## **LIBROS**

- Carballal G, Oubiña JR. *Virología Médica*. 4ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2014.

## **CAPÍTULOS DE LIBROS**

- McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8ª ed. Maryland: W.B. Saunders; 2015:1928–1936.e2.

## TEXTOS ELECTRÓNICOS

- Nguyen TP, Taylor RS. Guillain Barre Syndrome. Treasure Island (FL): StartPearls Publishing. Fecha de publicación: 19 de noviembre de 2020. [Consultado en enero de 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532254/>
- Nature. Coronavirus: everyone wins when patents are pooled. Fecha de publicación: 20 de mayo de 2020. [Consultado en enero de 2021]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01441-2>
- Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>. Alertas y Respuestas Mundiales (GAR). ¿Qué es una pandemia? Fecha de publicación: 24 de febrero de 2010. [Consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/pandemic/es/](https://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/es/)
- Organización Mundial de la Salud<sup>2</sup>. Timeline WHO's COVID-19 response. Fecha de actualización: diciembre de 2020 [en línea]. [Consultado en enero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#>
- Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2021 [en línea]. [Consultado en enero 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Organización Mundial de la Salud<sup>4</sup>. Preguntas y respuestas sobre la transmisión de la COVID-19. Fecha de actualización: julio de 2020 [en línea]. [Consultado en enero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
- Organización Mundial de la Salud<sup>5</sup>. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Fecha de publicación: 11 de marzo de 2019. [Consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
- Organización Mundial de la Salud<sup>6</sup>. Preparación y respuesta ante emergencias. Cepa variante del SARS-CoV2-Reino Unido. Fecha de publicación: 21 de diciembre de 2020. [Consultado en enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/es/>
- Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. Definición de pandemia. [Consultado en diciembre de 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/pandemia>