



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Manifestaciones neurológicas derivadas
de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

Presentado por Ainoa Cousido González

Tutelado por: Irene Cózar Castellano

Tipo de TFG: Revisión Investigación

En Valladolid a, 24 de mayo de 2022

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	2
2.	INTRODUCCIÓN.....	2
3.	OBJETIVOS.....	4
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	4
5.	RESULTADOS	5
5.1.	Manifestaciones del sistema nervioso central (SNC).	5
5.1.1.	Cefaleas.	5
5.1.2.	Encefalopatía.....	6
5.1.3.	Encefalitis	8
5.1.4.	Complicaciones cerebrovasculares	8
5.2.	Manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP)	9
5.2.1.	Anosmia.....	9
5.2.2.	Ageusia.....	10
5.2.3.	Síndrome de Guillain-Barré (GBS)	11
5.3.	Mecanismos patogénicos.....	12
5.3.1.	Infección directa.....	12
5.3.2.	Hipoxia.....	13
5.3.3.	Daño neurológico inmunomediado	13
5.3.4.	Regulación del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE2).....	14
5.3.5.	Otros factores	15
6.	DISCUSIÓN.....	15
7.	CONCLUSIONES	16
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	17

1. RESUMEN

La situación actual de crisis sanitaria provocada por la enfermedad del COVID-19, provocada por la infección del coronavirus SARS-CoV-2, tiene su origen en un mercado local de mariscos en la ciudad de Wuhan, en China. Numerosos estudios apuntan a que se produjo una recombinación de un coronavirus animal y le proporcionó las características necesarias para infectar al ser humano.

Los pacientes afectados presentan numerosas manifestaciones clínicas. Los síntomas clínicos más comunes son tos seca, fiebre, estrés respiratorio agudo y disnea. Estos cuadros pueden presentarse desde formas muy leves e incluso asintomáticas, a cuadros muy graves que pueden conllevar el fallecimiento del infectado.

Hay pacientes con COVID-19 que manifiestan, además, complicaciones neurológicas, por lo que existen diversas hipótesis sobre la posibilidad de neurovirulencia del SARS-CoV-2. Entre las manifestaciones neurológicas más frecuentes se encuentran cefaleas, fatiga, mialgias, mareos, hipogeusia e hiposmia.

Si bien los mecanismos patogénicos todavía son inciertos, hay varias hipótesis de rutas que explican las complicaciones neurológicas manifestadas por la infección del virus.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) es una afección provocada por el Betacoronavirus SARS-CoV-2. El 11 de marzo de 2020 se declaró pandemia debido a los más de 118.000 casos en 114 países y a los 4.291 fallecimientos causados por el virus (1).

Los coronavirus están formados por una cadena única de ARN lineal con polaridad positiva, de una longitud de unos 27 a 32 kilobases (2). Deben su nombre a la peculiar forma de su envoltura, ya que tiene glucoproteínas de membrana alrededor en forma de espícula (3). Pertenecen al orden de los Nidovirales, de la familia Coronaviridae y subfamilia Coronaviridae (4). Los Coronaviridae fueron aislados por primera vez de un cuerpo humano en 1962(5). Basándonos en la estructura de su genoma y en su relación filogenética, podemos clasificar esta subfamilia en cuatro géneros: Alpha y Betacoronavirus, que pueden infectar mamíferos y humanos; y Gamma y Deltacoronavirus, que pueden infectar aves (6).

Incluyendo el SARS-CoV-2, se conocen 7 cepas de coronavirus que puedan infectar a humanos: HCoV-OC43 (coronavirus humano OC43), HCoV-229E (coronavirus humano 229), HCoV-NL63 (coronavirus humano NL63), HCoV-HKU1 (coronavirus humano HKU1), SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo grave) y MERS-CoV (síndrome respiratorio de oriente medio). Pueden causar patologías respiratorias, intestinales, hepáticas y ocasionalmente, neurológicas. Estudios indican que el SARS-CoV-2 tiene un 84% de semejanza con los aminoácidos de la especie de virus SARS, un 78% con el SARS-CoV y un 50% con el MERS-CoV (3,6).

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 fue identificado por primera vez en China, en un mercado de mariscos de la ciudad Wuhan. Algunas investigaciones apuntan a que los primeros contagios humanos por el SARS-CoV-2 tuvieron contacto directo con algún animal huésped de este mercado, desarrollando una neumonía viral. Con posterioridad, se encontraron personas contagiadas con el virus SARS-CoV-2 con los mismos síntomas que no habían estado relacionados con el mercado, por lo que se asumió que la enfermedad se desarrolló hasta llegar a transmitirse por partículas respiratorias o contacto directo entre humanos infectados, pasando de alerta sanitaria a pandemia en pocos meses (6,7).

Numerosos estudios filogenéticos revelan que los murciélagos fueron los huéspedes originales y el reservorio del virus, y que pasó a los seres humanos por vía de un huésped intermedio. Tras analizar la secuencia genómica del SARS-CoV-2, se han encontrado codones análogos a los codones preferentes de la serpiente. En el mercado de mariscos de Wuhan se comercializaban tanto murciélagos como serpientes para consumo. El pangolín también es uno de los huéspedes intermedios más probables, ya que su genoma puede codificar cuatro proteínas estructurales esenciales para la unión y la capacidad de infección del coronavirus SARS-CoV-2 a una célula huésped. Estas proteínas son: glucoproteína S de superficie, glucoproteína M de membrana, glucoproteína E de envoltura y glucoproteína N de nucleocápside, además de otras proteínas que interfieren en la respuesta inmunológica. La glucoproteína S facilita el anclaje del coronavirus en la célula huésped. El SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima de la angiotensina II, presente en las células del endotelio vascular, neumocitos del tracto respiratorio inferior, el músculo liso y el riñón (6,8).

Tras esta unión, la glucoproteína S sufre un cambio conformacional y facilita la unión de la membrana viral con la membrana celular. Esta fusión provoca que el ARN genómico entre al interior celular. Aquí las poliproteínas se escinden en proteínas menores por proteólisis, en el proceso de traducción. Se forman una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral. Los ARN mensajeros subgenómicos son sintetizados por las ARN polimerasas y se traducen en proteínas víricas. Finalmente, en el retículo plasmático del aparato de Golgi, el ARN genómico y las proteínas víricas se unirán para formar viriones, que serán transportados en vesículas para expulsarlos al exterior de la célula y así infectar otras células, comenzando un nuevo ciclo (3,7).

Se transmite por vía respiratoria a través de gotitas que se dispersan al hablar o toser. En espacios con poca ventilación pueden formarse aerosoles, los cuales son de mayor tamaño, tienen más capacidad de contagio y pueden persistir durante horas. Está demostrado que en superficies lisas puede permanecer viable, y dependiendo del material puede persistir durante horas o días. El SARS-CoV-2 ha sido hallado en muestras de sangre, orina, secreciones pulmonares, heces y saliva de pacientes infectados. El periodo de incubación es de 3 a 14 días.

Las manifestaciones clínicas principales del COVID-19 son disnea, tos seca, estrés respiratorio agudo y fiebre. Otros síntomas leves pueden ser cefalea, fatiga, anosmia, producción de esputo, inyección conjuntival y mialgia. Personas ancianas o con patologías graves son la población más vulnerable

ante esta enfermedad (3). La reacción clínica más grave es la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. Puede provocar el fallecimiento del paciente con COVID-19 aunque sus síntomas previos no hayan sido graves. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda es provocada por el llamado síndrome de la tormenta de citoquinas, caracterizado por una gran hipercitocinemia, causando un fallo multiorgánico en el afectado. La tormenta de citoquinas es la resulta de la combinación de numerosas moléculas inmunoactivas. Las principales moléculas implicadas son las interleucinas, los interferones, las quimiocinas, los factores estimulantes de colonias y el TNF- α (9).

Se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 posee neurovirulencia, es decir, tiene la capacidad de inducir patologías neurológicas; es neuroinvasivo, puesto que puede irrumpir en el sistema nervioso central; y puede afectar a células gliales y a neuronas.

3. OBJETIVOS

En esta revisión bibliográfica se busca recopilar y profundizar en las particularidades de las manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2, más concretamente en las manifestaciones neurológicas causadas por su infección.

En consecuencia, los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Revisar el origen, características, patogenia y epidemiología del coronavirus SARS-CoV-2.

- Revisar y comparar con detalle las publicaciones existentes acerca de las afecciones neurológicas causadas por la enfermedad del COVID-19, y determinar la causa de dichas afecciones.

-Determinar qué manifestaciones neurológicas son las más frecuentes entre los pacientes afectados por el virus, así como las características de los afectados

4. MATERIAL Y MÉTODOS

En esta revisión bibliográfica se analizan los datos publicados sobre las manifestaciones neurológicas secundarias a la infección por coronavirus SARS-CoV-2. Para ello se realizó una búsqueda sistemática en Pubmed con los descriptores “coronavirus”, “SARS-CoV-2” y combinaciones con términos como “neurological complications”, “clinical manifestations”, “pathogenesis”, entre otros, a fecha del 18 de octubre de 2021. Se obtuvieron 2,720 resultados. A continuación, se instauraron una serie de métodos de inclusión y de exclusión.

Los criterios de inclusión son los siguientes:

- Publicados a partir de enero de 2020.
- Publicados en español o inglés.
- Disponibles a texto completo de forma gratuita.

Con estos criterios se obtuvieron 2,308 resultados.

Los criterios de exclusión son:

- Artículos con un enfoque psiquiátrico o psicológico.
- Artículos que busquen establecer relaciones entre la enfermedad del COVID-19 con enfermedades neurológicas de base.

- Artículos que traten sobre la vacuna del SARS-CoV-2.
- Artículos con poca base científica o cuya información resulte irrelevante para esta revisión bibliográfica.

Con estos criterios, se seleccionaron 19 artículos de base. A partir de aquí, se pormenorizó la búsqueda de información a través de algunas referencias bibliográficas de los artículos científicos de base, y se emplearon otras bases de datos electrónicas como Google Académico para complementar la información de los artículos elegidos (46 artículos).

Debido a la publicación masiva de artículos y descubrimientos sobre el SARS-CoV-2 en los dos últimos años, se ha realizado varias búsquedas bibliográficas con los mismos criterios que los utilizados el 18 de octubre de 2021, en las siguientes fechas: el 25 de febrero de 2022 y el 15 de abril de 2022. De esta manera, se seleccionaron 3 nuevos artículos científicos que han sido incorporados a la revisión.

5. RESULTADOS

Se desconocen las incidencias numéricas de las manifestaciones neurológicas por infección del SARS-CoV-2, pero sí se sabe que los pacientes con COVID-19 grave presentan más posibilidades de padecerlas que los pacientes con COVID-19 leve.

En un estudio clínico realizado en Wuhan entre el 16 de enero de 2020 y el 19 de febrero de 2020, concluyeron que sobre una muestra poblacional de 214 pacientes infectados por COVID-19, el 36,4% tuvo manifestaciones neurológicas de algún tipo. Dentro de estos afectados, el 45,5% se consideraba en estado grave.

Las complicaciones neurológicas se pueden dividir en dos categorías: manifestaciones del sistema nervioso central y manifestaciones del sistema nervioso periférico. En el estudio clínico anteriormente mencionado, de los 36,4% afectados, 24,8% tuvieron manifestaciones del sistema nervioso central y 8,9% tuvieron manifestaciones del sistema nervioso periférico (10).

5.1. Manifestaciones del sistema nervioso central (SNC).

Incluyen síntomas como cefaleas, mareos, ataxias, mialgias, encefalopatías y encefalitis.

Las cefaleas, mareos, mialgias y fatiga son síntomas comúnmente descritos en numerosos estudios en pacientes hospitalizados. Se cree que la presencia de estos síntomas es secundaria a la infección del virus, a los mecanismos inmunológicos y a la hipoxia que padece el paciente durante la enfermedad, por lo que se consideran síntomas neurológicos inespecíficos y de carácter sistémico (11,12).

5.1.1. Cefaleas.

El posible mecanismo fisiopatológico de este síntoma es la activación de los axones periféricos del nervio trigémino directamente por el virus SARS-CoV-2 o por el incremento de la circulación de las citoquinas proinflamatorias y/o la vasculopatía y la hipoxia (13).

Muchos autores consideran la cefalea como el síntoma neurológico más común entre los afectados. En general, en los estudios clínicos la preponderancia de cefaleas en pacientes enfermos de COVID-19 es del 12%.

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

Generalmente en estos estudios no se hacen distinciones entre cefaleas leves y graves, ni en las características de estas (tensionales, bilaterales...).

Frecuentemente, las cefaleas van asociadas a otros síntomas como la ageusia y la anosmia, como demuestra el estudio de Rocha-Filho, P. y Magalhães, J. E. (11).

En la tabla 1 se esquematiza la preponderancia de cefaleas en pacientes con COVID-19 en 7 estudios clínicos distintos.

Artículo	Tipo de estudio	Tamaño muestral (n)	Prevalencia de cefaleas
Do Nascimento I et al.(14)	Revisión sistemática y metaanálisis	3598 pacientes	12%
Guan W et al.(15)	Observacional, analítico retrospectivo	1099 pacientes	13,6%
Chen T et al.(16)	Observacional, analítico retrospectivo	274 pacientes	11%
Ling Mao et al.(10)	Observacional, analítico retrospectivo	214 pacientes	13,1%
Liu K et al.(17)	Observacional, analítico retrospectivo	137 pacientes	9,5%
Rocha-Filho, P., & Magalhães, J. E. et al.(11)	Transversal	73 pacientes	64,4%
Huang CL et al.(18)	Observacional, analítico prospectivo	41 pacientes	8%

Tabla 1. Comparación de varios estudios clínicos de la prevalencia de cefaleas en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2

5.1.2. Encefalopatía

Se trata de un síndrome de disfunción cerebral. Se caracteriza por la alteración del estado de la conciencia del paciente, desde confusión, delirio o coma. Pueden desarrollar síntomas secundarios como vértigos, cefaleas y síntomas extrapiramidales (temblor, discinesia, distonía...) (19).

El riesgo de presentar una encefalopatía aumenta en pacientes infectados gravemente por el coronavirus SARS-CoV-2, haciendo que su condición clínica pueda empeorar. En el estudio de Mao L. realizado sobre 214 pacientes, de los cuales 88 fueron diagnosticados como infectados graves y 126 como leves, se manifestó que el 14,8% de los pacientes graves presentó una encefalopatía, y solamente la presentaron un 2,4% de los casos leves (10).

La encefalopatía por la infección del SARS-CoV-2 puede deberse a causas metabólicas y tóxicas, a la hipoxia o al efecto de los fármacos.

El tratamiento incluye tratamiento para la hipoxia, control de la fiebre y antiepilépticos (3).

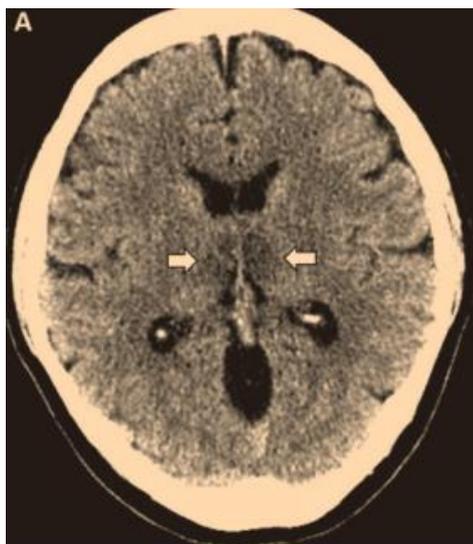


Figura 1. TC cerebral donde se muestra el área hipodensa simétrica en los núcleos mediales de los tálamos (flechas)(20).

Ha sido documentado un caso clínico de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica en una mujer de 58 años. La paciente acudió al hospital con fiebre, tos y alteración del estado mental durante los últimos tres días. Dio positivo en el virus SARS-CoV-2 en una prueba PCR con muestra nasofaríngea. El análisis de la muestra del líquido cefalorraquídeo estaba limitado por una punción lumbar traumática, por lo que no se pudo comprobar que hubiese restos del coronavirus SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo. En la tomografía computarizada de la cabeza detectó un área menos densa y simétrica en los núcleos mediales del tálamo. La resonancia mostró hemorragias en ambos tálamos, en los lóbulos temporales mediales y en la corteza insular.

Se trata del primer y último caso hasta la fecha de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica asociada a la infección del virus SARS-CoV-2. La encefalopatía necrotizante aguda es una consecuencia grave y rara de una encefalopatía que progresa rápidamente y como consecuencia provoca el Síndrome de la tormenta de citoquinas (20,21).

En la tabla 2 se esquematiza la preponderancia de encefalopatías en pacientes con COVID-19 en 6 estudios clínicos distintos.

Artículo	Tipo de estudio	Tamaño muestral (n)	Prevalencia de encefalopatía
Madani NA et al.(22)	Revisión sistemática y metaanálisis	30159 pacientes	9,14%
Rifino N. et al.(23)	Observacional, analítico retrospectivo	1760 pacientes	35,8%
Liotta E. et al.(24)	Observacional, analítico retrospectivo	509 pacientes	31,8%
Chen T. et al.(16)	Observacional, analítico retrospectivo	274 pacientes	7,5%
Chen et al.(25)	Observacional, analítico retrospectivo	113 pacientes	23%
Yin et al.(26)	Observacional, analítico retrospectivo	106 pacientes	16%

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

Tabla 2. Comparación de varios estudios clínicos de la prevalencia de encefalopatía en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2

5.1.3. Encefalitis

La encefalitis es una inflamación aguda y difusa del cerebro. Clínicamente se manifiesta con fiebre, cefaleas, alteración de la conciencia (desde somnolencia hasta coma), convulsiones y déficits neurológicos focales. La meningitis es un tipo de encefalitis donde las meninges están afectadas (19).

Se ha reportado que el 16 de marzo de 2020, un varón de 56 años en el hospital de Beijing fue diagnosticado con COVID-19 y encefalitis. Al realizarle una prueba PCR en una muestra de líquido cefalorraquídeo, se encontraron que el paciente era positivo para el virus SARS-CoV-2 (27).

Si bien no hay muchos más casos reportados de pacientes con COVID-19 y encefalitis, es una prueba de la neuroinvasibilidad del coronavirus SARS-CoV-2 en humanos.

5.1.4. Complicaciones cerebrovasculares

El virus SARS-CoV-2 se une a los receptores ECA2 de las células endoteliales. Como consecuencia, la presión arterial puede aumentar. El aumento de la presión arterial, así como la presencia de trombocitopenia y/o trastornos de la coagulación, pueden contribuir al aumento de riesgo de ictus en pacientes diagnosticados con COVID-19. Otro factor de riesgo puede ser el Síndrome de la tormenta de citoquinas (3).

Se trata de un síntoma poco frecuente, pero la probabilidad aumenta en pacientes con edades avanzadas, infecciones graves y factores de riesgo.

En un estudio realizado por Yanan Li sobre 219 pacientes diagnosticados con la infección del virus SARS-CoV-2, el 4,6% presentó accidentes vasculares isquémicos agudos, y el 0,5% presentó hemorragia intracerebral. La mayoría de los afectados presentaban factores de riesgo como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus o habían padecido con anterioridad enfermedades cerebrovasculares (28).

En el estudio realizado por Ling Mao, mencionado anteriormente, de 214 pacientes, el 7% padecieron complicaciones cerebrovasculares (accidentes isquémicos y hemorragias cerebrales) (10).

En la tabla 3 se esquematiza la preponderancia de complicaciones vasculares en pacientes que padecen COVID-19 en 6 estudios clínicos distintos.

Artículo	Tipo de estudio	Tamaño muestral (n)	Prevalencia de complicaciones vasculares
Madani NA et al.(22)	Revisión sistemática y metaanálisis	30159 pacientes	2,9%
Rifino N et al.(23)	Observacional, analítico	1760 pacientes	38,7%

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

	retrospectivo		
Frontera JA, et al.(29)	Observacional, analítico	606 pacientes	14%
	prospectivo		
Chen T et al.(16)	Observacional, analítico	274 pacientes	14%
	retrospectivo		
Ling Mao et al.(10)	Observacional, analítico	214 pacientes	5,7%
	retrospectivo		
Ghannam M et al.(30)	Revisión sistemática	82 pacientes	48,8%

Tabla 3. Comparación de varios estudios clínicos de la prevalencia de complicaciones vasculares en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2

5.2. Manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP)

Incluyen trastornos del olfato, de la vista, del gusto y neuralgias.

5.2.1. Anosmia.

Al principio, tanto la anosmia como la ageusia no fueron síntomas relacionados con el COVID-19. Con el incremento del número de pacientes afectados con la enfermedad, se han convertido en síntomas característicos debido a la alta y pronta manifestación clínica en los afectados (31).

Hay diversas hipótesis que explican los trastornos olfativos debido a la infección del COVID-19:

1. Obstrucción nasal y rinorrea, impidiendo el paso de los odorantes al epitelio sensorial olfativo. Fue una de las primeras hipótesis propuestas, pero se ha descartado debido a la gran cantidad de pacientes que manifiestan anosmia sin congestión nasal o rinorrea.
2. El SARS-CoV-2 infecta los receptores olfativos provocando su apoptosis. Existen 3 grandes incongruencias en esta hipótesis: el tiempo de regeneración celular (unos 15 días de regeneración) no cuadra con el tiempo de recuperación clínico (una semana aproximadamente); hay ausencia de proteínas de entrada viral (los receptores olfativos maduros no presentan el receptor ACE-2, por lo que no serán infectados por el virus SARS-CoV-2); y no se han encontrado muestras de virus dentro de las neuronas sensoriales olfativas.
3. El SARS-CoV-2 infecta el sistema nervioso, posiblemente atravesando las fosas nasales, y afecta al bulbo y córtex olfatorio. Esta hipótesis no explicaría la rápida y transitoria anosmia que se presenta durante la enfermedad. Por otro lado, las alteraciones del tejido cerebral encontrados en pacientes con COVID-19 pueden haber sido secundarias a la inflamación provocada por la afección del virus o por alteraciones vasculares o sistémicas.
4. El SARS-CoV-2 provoca daño directo en las células de soporte del epitelio olfativo, disminuyendo rápido pero transitoriamente el sentido del olfato. Esta hipótesis estaría sustentada por la gran cantidad de proteínas ACE-2 y de TMPRSS2 en las células de soporte del epitelio olfativo, así como la presencia casi exclusiva del virus en dichas células.

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

Además, la regeneración de las células de soporte se produce en menortiempo que la regeneración de las neuronas olfativas (31).

En un estudio publicado por D. Hornuss en los que les realizaron test de Burghart a 45 pacientes con COVID-19 para detectar si presentaban trastornos olfatorios, obtuvieron que el 40% de los pacientes presentaban anosmia y el 44% hiposmia. Curiosamente, el 44% de los pacientes con anosmia y el 50% de los pacientes con hiposmia no manifestaron tener problemas olfativos, por lo que este síntoma pasó desapercibido (32).

En la tabla 4 se esquematiza la preponderancia de alteraciones del sentido del olfato en pacientes enfermos con COVID-19 en 7 estudios clínicos distintos.

Artículo	Tipo de estudio	Tamaño muestral (n)	Prevalencia de alteraciones del olfato
Favas TT et al.(33)	Observacional, analítico, retrospectivo	7919 pacientes	31,4%
Romero Sánchez C. et al.(34)	Observacional, analítico retrospectivo	841 pacientes	4,9%
Liotta E. et al.(24)	Observacional, analítico retrospectivo	509 pacientes	11,4%
Lechien J. et al.(35)	Observacional, analítico retrospectivo	417 pacientes	85,6%
Ling Mao et al. (10)	Observacional, analítico retrospectivo	214 pacientes	5,1%
Rocha-Filho, P., & Magalhães, J. E. et al.(11)	Transversal	73 pacientes	38,4%

Tabla 4. Comparación de varios estudios clínicos de la prevalencia de alteraciones del olfato en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2

5.2.2. Ageusia.

La ageusia suele estar relacionada con la anosmia. Se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) permite que el virus SARS-CoV-2 entre en la célula para su infección. Hay numerosas ACE-2 en la mucosa de la cavidad oral, por tanto, a través del bulbo olfatorio, el virus SARS-CoV-2 llega fácilmente a la mucosa de la cavidad bucal e infecta sus células (36).

En un estudio publicado por A. Giacomelli y L. Pezzati, se comparó los síntomas de anosmia y ageusia, entre otros síntomas, en 59 pacientes. Se obtuvo que el 66,1% no presentó ningún tipo de trastorno olfativo ni gustativo, el 33,9% presentó un trastorno olfativo y gustativo, el 10,2% presento un

trastorno gustativo (8,5% disgeusia y 1,7% ageusia) y el 5,1% presentó un trastorno olfativo (5,1% hiposmia y 0% anosmia) (37).

En la tabla 5 se esquematiza la preponderancia de alteraciones del gusto en pacientes con COVID-19 en 7 estudios clínicos distintos.

Artículo	Tipo de estudio	Tamaño muestral (n)	Prevalencia de alteraciones del gusto
Favas T. et al.(33)	Observacional, analítico, retrospectivo	7033 pacientes	28,1%
Romero Sánchez C. et al.(34)	Observacional, analítico retrospectivo	841 pacientes	6,2%
Liotta E. et al.(24)	Observacional, analítico retrospectivo	509 pacientes	15,9%
Lechien J. et al.(35)	Observacional, analítico retrospectivo	417 pacientes	88%
Ling Mao et al(10)	Observacional, analítico retrospectivo	214 pacientes	5,6%
Rocha-Filho, P., & Magalhães, J. E. et al.(11)	Transversal	73 pacientes	39,7%

Tabla 5. Comparación de varios estudios clínicos de la prevalencia de alteraciones del gusto en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2.

5.2.3. Síndrome de Guillain-Barré (GBS)

El GBS es un trastorno autoinmunitario muy grave. Sucede cuando el sistema autoinmune ataca al sistema nervioso periférico por error, lo que provoca que los nervios se inflamen, con frecuencia causa su desmielinización y, como consecuencia, el afectado presente debilidad muscular o parálisis, entre otros síntomas (38).

El 23 de enero de 2020, una mujer fue ingresada tras volver de viaje de la ciudad de Wuhan por extremada fatiga y debilidad en ambas piernas desde hace 1 día. Tras varias pruebas neurofisiológicas en las que se evidenciaba un incremento de las latencias distales y ausencia de las ondas F, se diagnosticó GBS desmielinizante. Tras 8 días en el hospital, la paciente desarrolló tos seca y fiebre (38,2°C). Dio positivo en SARS-CoV-2 al realizarle una prueba RT-PCR. El 5 de febrero, dos parientes de la paciente que habían estado cuidando de ella desde el 24 de enero dieron positivo en SARS-CoV-2. Los 2 neurólogos y 6 enfermeros que estuvieron en contacto directo con la paciente se realizaron una prueba PCR, pero dieron negativo. Se piensa que la paciente ingresó infectada por el virus, el cual le provocó el GBS. Aunque no está demostrado debido a la ausencia de datos microbiológicos tras la admisión de la mujer en el

hospital, la consideran la primera paciente diagnosticada con GBS secundario al virus SARS-CoV-2 (39).

No es el único caso registrado. Un hombre de 71 años ingresó debido al comienzo subagudo de parestesia en el final de las extremidades, seguido de debilidad distal que evolucionó rápidamente en una tetraparesia flácida grave en tan solo 3 días. En la primera evaluación presentaba ligera disnea y dolor lumbar. Al realizarle una RT-PCR, dio positivo en SARS-CoV-2. Debido al incremento de las latencias distales y a la ausencia de las ondas F, se le diagnosticó GBS secundario a la infección por el virus SARS-CoV-2. Durante las primeras 24 horas de ingreso, el paciente presentó múltiples fallos respiratorios y, pese a las intervenciones, el paciente acabó falleciendo horas después (40).

5.3. Mecanismos patogénicos.

Si bien todavía no se ha llegado a una conclusión común, se han propuesto diversos mecanismos patogénicos que expliquen las manifestaciones neurológicas por la infección del virus SARS-CoV-2:

5.3.1. Infección directa.

Como hemos visto anteriormente, se ha detectado material genético e incluso proteínas del coronavirus SARS-CoV-2 en análisis de muestras de líquido cefalorraquídeo y otros tejidos nerviosos (27).

Esto indicaría que el virus puede infectar el sistema nervioso directamente y provocar daños neurológicos.

5.3.1.1. Diseminación hematológica.

No hay pruebas evidentes de que los coronavirus, y principalmente el SARS-CoV-2, penetren en el sistema nervioso central a través del torrente sanguíneo. Aun así, hay muchos autores que la contemplan como una teoría válida y, por consecuente, se esperan más estudios en el futuro (12).

Esta teoría dice que el virus entra por el epitelio nasal y, tras determinadas condiciones que todavía no se han logrado explicar fiablemente, atraviesan la barrera epitelial y alcanzan el torrente sanguíneo. A través del torrente sanguíneo infecta el resto de los tejidos, incluido el sistema nervioso (3,41).

5.3.1.2. Transferencia transináptica.

Es una ruta común de los virus neurotrópicos hasta el sistema nervioso central. A pesar de que el bulbo olfatorio es muy eficaz al evitar la infección viral, algunos coronavirus alcanzan el sistema nervioso central atravesando la lámina cribiforme del etmoides. El virus infecta una célula sensorial o motora del pulmón o tracto respiratorio logrando, de este modo, transportarse a través de las proteínas motoras kinesina y dineína hasta el sistema nervioso (3,42). Esta información viene esquematizada en la figura 3.

Aunque todavía hacen falta más estudios de la transferencia transináptica para el virus SARS-CoV-2, esta vía ha sido documentada para el coronavirus HEV67 y el virus de la bronquitis aviar (43–45).

Esta sería la ruta de infección mencionada durante la anosmia (46).

5.3.2. Hipoxia

Cuando un virus prolifera en el tejido pulmonar, provoca una exudación inflamatoria intersticial difusa y alveolar, la aparición de membranas transparentes y edema. Esto provoca un cambio en el intercambio gaseoso alveolar y, debido a esto, aumenta la hipoxia en el sistema nervioso central, haciendo que el metabolismo anaerobio en las mitocondrias de las células neuronales. Esto ocasiona una vasodilatación cerebral, edema intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, inflamación de las células cerebrales e incluso cefaleas. Si la hipoxia continua, el edema y las complicaciones vasculares pueden empeorar, provocando hipertensión intracraneal. La hipertensión intracraneal puede deteriorar la función cerebral, provocar somnolencia, edema conjuntival bulbar e incluso causar el coma en el paciente (12).

En numerosos estudios se ha descrito la gran incidencia de hipoxia en pacientes con COVID-19, por lo que es una de las causas probables por las que el sistema nervioso se ve afectado durante la infección.

5.3.3. Daño neurológico inmunomediado

La respuesta inmune por parte del infectado puede ser la responsable en el daño del sistema nervioso. Muchos pacientes han desarrollado y fallecido por el síndrome de la tormenta de citoquinas además de un fallo multiorgánico.

Esta hiperreacción a menudo se desencadena como consecuencia a la neumonía ocasionada por la infección del virus SARS-CoV-2. Si no se trata a tiempo con antiinflamatorios se desencadena un fallo multiorgánico en el paciente, provocando su fallecimiento. Los coronavirus pueden infectar macrófagos, astrocitos y microglías en el sistema nervioso central, y se ha demostrado en células gliales cultivadas *in vitro* que son capaces de secretar factores proinflamatorios como el TNF- α , la IL-6, la IL-12 y la IL-15 tras haber sido infectados por coronavirus. Esta información queda esquematizada en la figura 2. La activación de células inmunitarias en el cerebro puede causar inflamación crónica y, como consecuencia, daño cerebral (3,12).

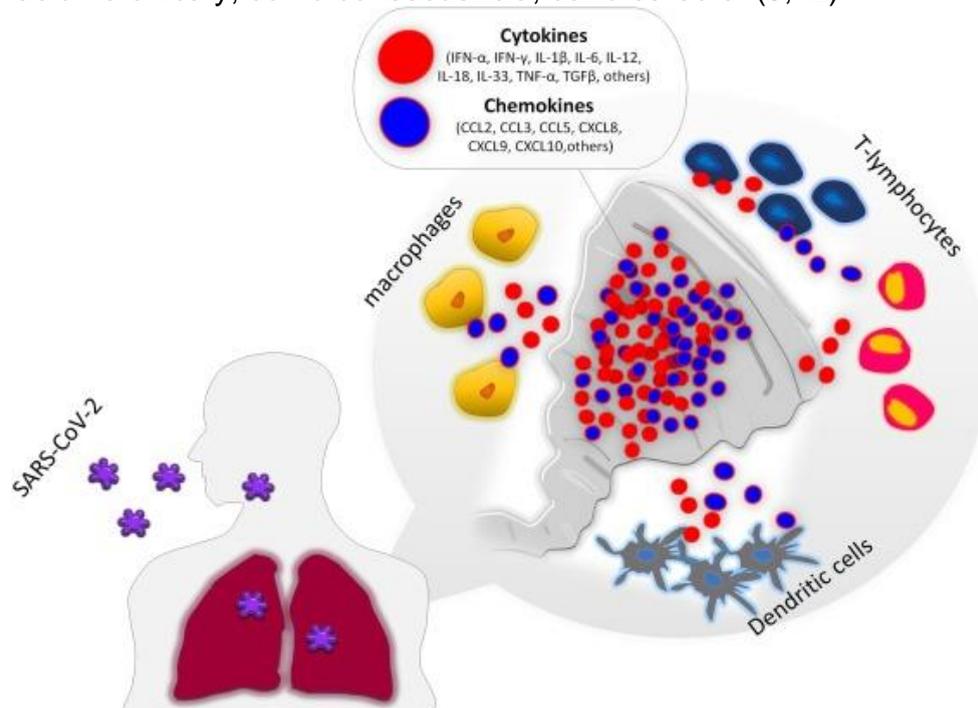


Figura 2. Representación del Síndrome de la tormenta de citoquinas(9).

Cabe destacar que la IL-6 regulariza la respuesta inflamatoria aguda. Su producción aumenta con la IL-1 β y el TNF- α , y puede ser causante de la activación de las células T colaboradoras 17 (TH17) en la interacción células dendríticas-células T. En los pacientes que padecen COVID-19, una gran activación de las células TH17 resultaría en una mayor producción de IL-6, aumentando la probabilidad de padecer una tormenta de citoquinas (9).

Varios estudios señalan que los niveles de IL-6 en pacientes con COVID-19 están directamente relacionados con el nivel de gravedad del enfermo. Por esta razón, se ha estado utilizando Tocilizumab como tratamiento terapéutico. El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado cuya función es bloquear el receptor de la IL-6. Es utilizado para tratar enfermedades como la artritis reumatoide. Si se bloquea el receptor de la IL-6, se inhibe la transducción de señales mediada por esta interleucina. Los datos clínicos provienen de pequeños estudios clínicos, aunque su uso está recomendado en pacientes en estados muy graves de COVID-19 (9,47,48).

Algunos autores señalan que la tormenta de citoquinas puede ser la desencadenante del síndrome de Guillain-Barré o de la encefalopatía necrotizante aguda (41).

5.3.4. Regulación del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE2)

La entrada del coronavirus SARS-CoV-2 a las células huésped está intervenida por la proteína S o estructural principal Spike. Dicha proteína contiene el dominio de unión al receptor (RBD), cuya función es reconocer y unirse a un receptor presente en las células diana. Para el SARS-CoV-2, el receptor es la proteína ACE2.

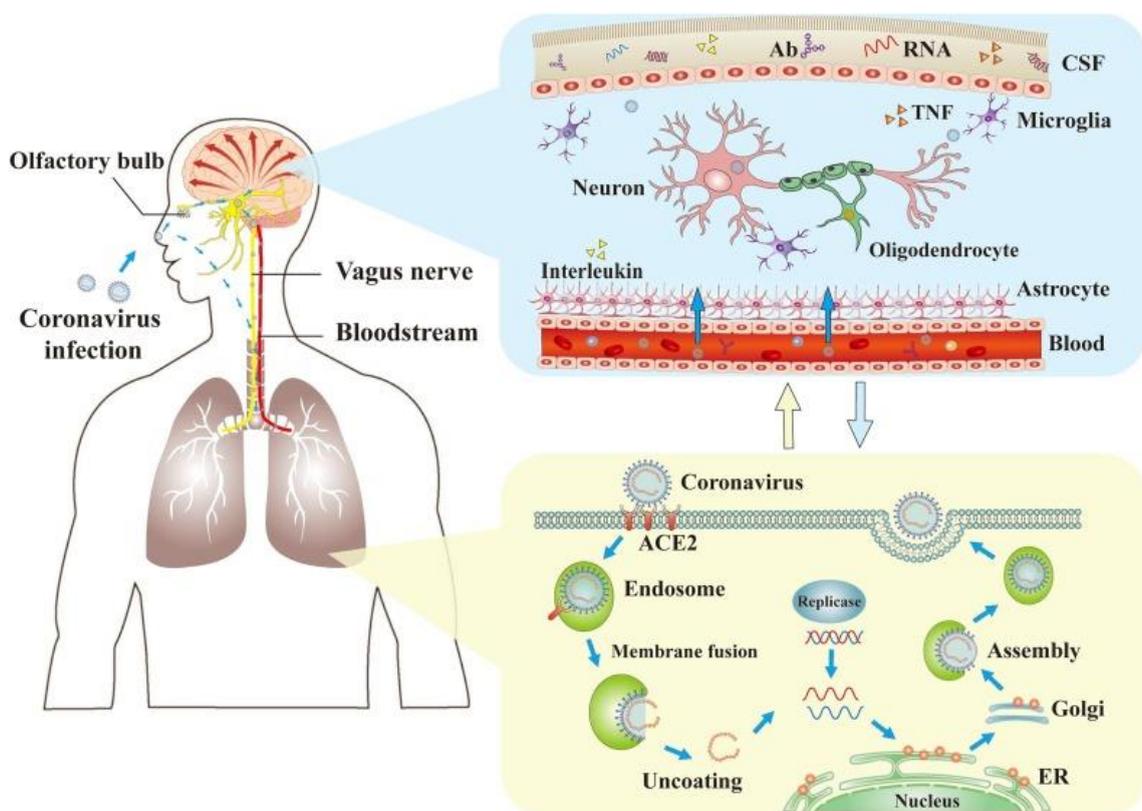


Figura 3. Mecanismo de infección de los coronavirus(12).

La proteína S del coronavirus SARS-CoV-2 está formada por dos subunidades: la subunidad S1 y la subunidad S2. La subunidad S1 posee el dominio RBD, que le permitirá reconocer y unirse al receptor específico de la célula huésped; y la subunidad S2, que permitirá la unión de la membrana viral con la celular. Tras esta fusión, la proteína S es procesada por una serina proteasa de transmembrana de tipo II (TMPRSS2), que producirá una escisión del dominio S2 en dos posiciones diferentes. Esto permite la separación del dominio RBD de la subunidad S1, la activación de la proteína S y la fusión de la membrana viral y celular, de modo que el material genético del virus se libera en el citoplasma de la célula infectada. Esta información viene esquematizada en la figura 3.

Debido a esto, se ha sugerido que la presencia simultánea en las células de la TMPRSS2 y de la ACE2 haga que sean más sensibles a la entrada del SARS-CoV-2. Además, la alta afinidad del dominio RBD con el receptor ACE2 explica la gran propagación del virus SARS-CoV-2 entre los humanos (49).

La unión de la proteína S al receptor ACE2 puede provocar el incremento de la presión arterial, acrecentando el riesgo de hemorragia cerebral. Además, puesto que la ACE2 se encuentra en el endotelio capilar, la unión con el virus podría perjudicar la barrera hematoencefálica y entrar en el sistema nervioso central atacando el sistema vascular (12).

5.3.5. Otros factores

El sistema nervioso central tiene un parénquima denso y muy poco permeable a los vasos sanguíneos, cualidades que le sirven de barrera para la infección de los virus. Si el virus entra, estas cualidades se vuelven en su contra ya que resulta muy difícil de eliminar. Además, las células T citotóxicas se encargan exclusivamente de la eliminación del coronavirus en las células nerviosas. Esto es debido a que en el complejo mayor de histocompatibilidad de estas células hay falta de antígenos. Las peculiaridades de la homeostasis de las células nerviosas todavía favorecen a la existencia del virus en el sistema nervioso (12).

6. DISCUSIÓN

Partiendo de la base de las publicaciones sobre estudios de manifestaciones neurológicas secundarias la infección del coronavirus SARS-CoV-2, se han clasificado los diagnósticos y síntomas neurológicos asociados a la enfermedad COVID-19 en cefaleas, encefalopatías, encefalitis, complicaciones cerebrovasculares, anosmia, ageusia y Síndrome de Guillain-Barré.

Si bien las cefaleas pueden describirse como tensionales, bilaterales, cefaleas leves, migrañas... en la mayoría de los estudios clínicos publicados no hacen diferencia entre los distintos tipos de cuadro clínico. Es por ello que su prevalencia en los distintos estudios sea tan dispar (desde el 8% hasta el 64%), pero la mayoría de los investigadores concuerdan en que es uno de los síntomas comunes en el COVID-19.

En pacientes con COVID-19 se ha documentado gran prevalencia de la alteración de la conciencia, donde se observa desde disminución del nivel de la conciencia como somnolencia, confusión, delirio y hasta el coma. La preponderancia varía según el estudio (desde el 9% hasta el 35%). Aquellos

estudios en los que separaban pacientes afectados graves de leves, se manifestaba que la prevalencia era mayor en pacientes graves. Esto podría ser secundario al efecto inflamatorio del virus, a la inducción de mediadores inflamatorios en el sistema nervioso central, ventilación mecánica, secundario al fallo multiorgánico, secundario a fármacos administrados (calmantes, paliativos...), inmovilización y aislamiento extenso por el contagio.

En cuanto a la encefalitis, meningitis y otros procesos infecciosos del sistema nervioso central ocasionado por el SARS-CoV-2, si bien no se han reportado suficientes casos como para considerarlo un síntoma neurológico común, los casos descritos demuestran la neuroinvasibilidad del virus. Se ha documentado la detección del coronavirus en análisis del líquido cefalorraquídeo y del tejido cerebral.

Dentro de las complicaciones vasculares se encuentran los eventos cerebrovasculares isquémicos, los hemorrágicos y la trombosis venosa cerebral. Se trata de una de las complicaciones más graves del COVID-19, especialmente entre pacientes críticos. Los pacientes con factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión o dislipemia son los más vulnerables. Su diagnóstico se basa en el hallazgo neurológico y en el resultado de neuroimagen, teniendo una incidencia de entre el 3 y el 48% según el estudio.

A nivel periférico, el síntoma neurológico más común descrito por los autores es al ageusia y la anosmia. Ambos aparecen comunmente de forma prodrómica y, en ocasiones, es la única manifestación de la enfermedad. La prevalencia varía según el autor del 5 al 85% aproximadamente para ambos casos, pero muchos autores concluyen que son, junto a la tos y a la fiebre, los síntomas más habituales entre los enfermos.

Por último, el Síndrome de Guillain-Barré se ha descrito, aunque en pocas ocasiones, asociado a síntomas del COVID-19, con patrones neurofisiológicos axonales o desmielinizantes. Se trata con inmunoglobulina humana o plasmaféresis.

7. CONCLUSIONES

Las principales manifestaciones neurológicas causadas por la infección del SARS-CoV-2 son mialgias, cefalea, alteraciones del gusto y del olfato, mareos y vértigos y fatiga.

No está clara la causa de la afección del sistema nervioso con la infección. Todavía hay que determinar si la afección neurológica es por acción directa del coronavirus o es debido a la afección sistémica y sus efectos secundarios. Es importante tratar las afecciones neurológicas para evitar el agravamiento de estas o evitar secuelas.

La enfermedad del COVID-19 presenta síntomas comunes a muchas otras enfermedades respiratorias. Para agilizar el diagnóstico y evitar el contagio de más personas, los médicos de atención primaria deberían sospechar del virus SARS-CoV-2 ante la presencia de alguna manifestación neurológica como las reportadas en este estudio, especialmente ante la presencia de anosmia y/o ageusia, ya que normalmente son los primeros signos en aparecer.

Debido a la gran cantidad de enfermos de COVID-19 y al desbordamiento de los hospitales, el seguimiento de estos síntomas puede resultar difícil, pero la concienciación en la población es de vital importancia. Es importante concienciar sobre el hecho de prestar atención a las principales manifestaciones neurológicas del COVID-19 y la importancia de su seguimiento.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (23 de noviembre de 2021)
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2019 Mar 10;17(3):181–92.
3. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Revista de Neurología*. 2020 May 1;70(9):311–22.
4. Rehman S ur, Shafique L, Ihsan A, Liu Q. Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Pathogens*. 2020 Mar 23;9(3).
5. Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Singh SK. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respiratory Research*. 2020 Dec 1;21(1).
6. Singh A, Haq I. Novel coronavirus disease (COVID-19): origin, transmission through the environment, health effects, and mitigation strategies—a review. *Environmental Sustainability*. 2021 Sep 31;4(3).
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798).
8. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2020 Jul 1;142(1):14–22.
9. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2020 Jun 1;53:25–32.
10. 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 Neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
11. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia* [Internet]. 2020 Nov 1;40(13):1443. /pmc/articles/PMC7645592/ (22 de abril de 2022)
12. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. 2020 Jul 1;87:18. /pmc/articles/PMC7146689/ (22 de abril de 2022)
13. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache* [Internet]. 2020 Jul 1;60(7):1415–21. /pmc/articles/PMC7272895/ (22 de abril de 2022)
14. do Nascimento IJB, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2020 Apr 1 ;9(4):941./pmc/articles/PMC7230636/ (23 de abril de 2022)
15. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Apr 30;382(18):1708–20. /pmc/articles/PMC7092819/ (23 de abril de 2022)

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

16. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *The BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26;368. /pmc/articles/PMC7190011/ (23 de abril de 2022)
17. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal* [Internet]. 2020 May 5;133(9):1025. /pmc/articles/PMC7147277/ (23 de abril de 2022)
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15;395(10223):497. /pmc/articles/PMC7159299/ (23 de abril de 2022)
19. Kumar Garg R, Vimal J, Paliwal K, Gupta A, Ravindra C, Garg K. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2021 Jan 1 ;93(1):206–22. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26207> (4 de mayo de 2022)
20. Trujillo-Gómez J, Cabrera-Hémer DN. Encefalopatía necrotizante aguda. *Revista de Neurología*. 2019;69(8):349–50.
21. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *REVIEWS AND COMMENTARY • IMAGES IN RADIOLOGY Radiology* [Internet]. 2020;296:119–20. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187> (23 de abril de 2022)
22. Madani Neishaboori A, Moshrefiaraghi D, Mohamed Ali K, Toloui A, Yousefifard M, Hosseini M, et al.): e62 REVIEW ARTICLE Central Nervous System Complications in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis based on Current Evidence [Internet]. Vol. 8, *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020. <http://journals.sbmu.ac.ir/aaem>
23. Rifino N, Corsari B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *Journal of Neurology* [Internet]. 2021 Jul 1;268(7):2331. /pmc/articles/PMC7539268/ (7 de mayo de 2022)
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. *Annals of Clinical and Translational Neurology* [Internet]. 2020 Nov 1;7(11):2221–30. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acn3.51210> (4 de mayo de 2022)
25. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26 ;368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217556/> (7 de mayo de 2022)
26. Yin R, Yang Z, Wei Y, Li Y, Chen H, Liu Z, et al. Clinical characteristics of 106 patients with neurological diseases and co-morbid coronavirus disease 2019: a retrospective study. *medRxiv* [Internet]. 2020 May 10;2020.04.29.20085415. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085415v2> (7 de mayo de 2022)
27. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology* [Internet]. 2020 Jul 1;92(7):786–90. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25918> (23 de abril de 2022)
28. 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 and Vascular Neurology* [Internet]. 2020 Sep 1;5(3):279. /pmc/articles/PMC7371480/ (23 de abril de 2022)
29. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology* [Internet]. 2021 Jan 26 ;96(4):e575–86. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020166/> (7 de mayo de 2022)

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

30. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol* [Internet]. 2020 Nov 1;267(11):3135–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561990/> (7 de mayo de 2022)
31. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection: <https://doi.org/10.1177/1073858420956905> [Internet]. 2020 Sep 11;27(6):582–603. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1073858420956905> (10 de mayo de 2022)
32. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 Oct;26(10):1426–7. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20302949>
33. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurological Sciences* [Internet]. 2020 Dec 1 ;41(12):1. /pmc/articles/PMC7577367/ (10 de mayo de 2022)
34. 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;95(8):e1060–70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482845/> (10 de mayo de 2022)
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty 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. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Aug 1 ;277(8):2251. /pmc/articles/PMC7134551/ (10 de mayo de 2022)
36. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science* [Internet]. 2020 Dec 1;12(1). /pmc/articles/PMC7039956/ (23 de abril de 2022)
37. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2020 Aug 1;71(15):889–90. /pmc/articles/PMC7184514/ (23 de abril de 2022)
38. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011 Apr;36(2):123–33.
39. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 May 1;19(5):383. /pmc/articles/PMC7176927/ (23 de abril de 2022)
40. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Jul 29;7(4):e741.
41. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Journal of Neurology* [Internet]. 2020;267(8):2179–84. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
42. Swanson PA, McGavern DB. Viral Diseases of the Central Nervous System. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2015;11:44. /pmc/articles/PMC4456224/ (23 de abril de 2022)
43. Dean HJ, Miller JM, Ackermann MR, Gao XY, Anderson LL, Jacobson CD, et al. Replication and pathogenicity after intranasal and intracranial inoculation of swine with a recombinant pseudorabies virus containing a deletion at the UL/IR junction. *Virology*. 1996 Sep 1;223(1):19–28.
44. Nelli RK, Carlos Mora-Díaz J, Giménez-Lirola LG, Frieman MB. The Betacoronavirus PHEV Replicates and Disrupts the Respiratory Epithelia and Upregulates Key Pattern

Cousido A. - Manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2

- Recognition Receptor Genes and Downstream Mediators, Including IL-8 and IFN- λ . mSphere [Internet]. 2021 Dec 22;6(6). <https://journals.asm.org/journal/msphere> (16 de mayo de 2022)
45. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: Ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. Virus Research [Internet]. 2012 Feb;163(2):628 /pmc/articles/PMC7114492/ (16 de mayo de 2022)
 46. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. Journal of Medical Virology [Internet]. 2020 Jun 1;92(6):552–5. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25728> (23 de abril de 2022)
 47. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. Autoimmunity Reviews. 2020 Jun 1;19(6):102537.
 48. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020 May 1;55(5):105954.
 49. Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. International journal of odontostomatology [Internet]. 2020 Dec ;14(4):501–7. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501&lng=es&nrm=iso&tlng=es (24 de abril de 2022)