

## Artículo de Revisión

### PATOGÉNESIS DE LAS MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN COVID-19.

#### PATHOGENESIS OF NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS IN COVID-19.

Peña, Wilmer<sup>1</sup>; Cadenas, Ronald<sup>2</sup>; Vega, Andrés<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Morfológicas, Unidad Académica de Histología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

<sup>2</sup> Unidad de Neurología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

<sup>3</sup> División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

Correo-e de correspondencia: [neurowap@gmail.com](mailto:neurowap@gmail.com)

Recibido: 18-09-2020. Aceptado: 24-10-2020.

#### RESUMEN

En la actual pandemia por SARS-CoV-2, cada vez son más comunes y frecuentes las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. Los coronavirus tienen la capacidad de infectar neuronas y células gliales, es decir, presentan neurotropismo. Objetivo: Explorar la evidencia científica mundial y concreta sobre el neurotropismo y los mecanismos de patogénesis de las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas descritos recientemente en la COVID-19. Metodología: enfoque cualitativo, de tipo exploratorio y diseño no experimental, documental y de corte transversal. Las referencias para esta revisión se obtienen mediante búsquedas en PubMed de artículos científicos publicados entre 2004 y 2020. Discusión: La COVID-19 tiene formas de presentación variables impredecibles. El desenlace y la severidad son mayores en pacientes con comorbilidades no tratadas y no controladas. Conclusiones: Los síntomas neuropsiquiátricos en la COVID-19 pueden iniciar antes que los síntomas respiratorios, y, presentarse en ausencia de clínica respiratoria y estudios imagenológicos de tórax sin lesiones aparentes. Recomendaciones: Emplear el RT-PCR como método diagnóstico, valoración periódica por neurología y estudios de neuroimagen seriados en usuarios con COVID-19 grave. Valoración mental y psicológica continua en el personal de salud, casos confirmados, casos en remisión o de reincidencia.

**Palabras clave:** Neurología; Neuropsiquiatría; Neurotropismo; COVID-19; Pandemia.

#### Cómo citar este artículo

Peña, W., Cadenas, R. y Vega, A. (2020). Patogénesis de las manifestaciones neuropsiquiátricas en COVID-19. *GICOS*, 5 (e2), 140-152



## **ABSTRACT**

In the current SARS-CoV-2 pandemic, neurological and psychiatric manifestations are becoming more common and frequent. Coronaviruses have the ability to infect neurons and glial cells, that is, they present neurotropism. Objective: Explore scientific evidence on the pathogenesis mechanisms of neurological and psychiatric manifestations in COVID-19. Methodology: qualitative approach, exploratory and non-experimental, documentary and cross-sectional design. References for this review are obtained by searching PubMed for scientific articles published between 2004 and 2020. Discussion: COVID-19 has unpredictable variable forms of presentation. The outcome and severity is greater in patients with untreated and uncontrolled comorbidities. Conclusions: Neuropsychiatric symptoms in COVID-19 can begin earlier than respiratory symptoms, and present in the absence of respiratory symptoms and chest imaging studies without apparent lesions. Recommendations: Use RT-PCR as diagnostic method, periodic evaluation by neurology and serial neuroimaging studies in users with severe COVID-19. Continuous mental and psychological evaluation in the health personnel, confirmed cases, cases in remission or recidivism.

**Keywords:** Neurology; Neuropsychiatry; Neurotropism; COVID-19; Pandemic.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Con el tiempo, los diferentes tipos de coronavirus se han detectado no solo afectando las vías respiratorias, sino también infectando neuronas y células gliales, es decir, presentan neurotropismo (Desforges, Le Coupanec, Brison, Messen-Pinard y Talbot, 2014; Desforges, Le Coupanec, Stodola, Messen-Pinard y Talbot, 2014; Desforges et al., 2019). En la actual pandemia por COVID-19, la enfermedad clínica que es causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha comenzado a reportar diversos hallazgos sobre la presencia de este virus en el Sistema Nervioso Central (SNC) y se han atribuido a su potencial neurotropismo (Paniz-Mondolfi et al., 2020; Conde, Quintana, Quintero, Ramos y Mascote, 2020), como causa de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas.

El propósito de esta revisión es explorar la evidencia científica mundial y concreta sobre el neurotropismo y los mecanismos de patogénesis de las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas descritos recientemente en la COVID-19, para generar impacto sobre el sector salud y, conciencia en la comunidad latinoamericana, permitiendo de esta forma la evaluación integral sobre las políticas de salud pública ejecutadas durante la pandemia, así como la posibilidad de incorporar nuevas acciones en los protocolos de atención médica.

## **METODOLOGÍA**

La investigación se realizó con un enfoque cualitativo, de tipo exploratorio y diseño no experimental, documental y de corte transversal. Las referencias para esta revisión se obtienen mediante búsquedas en PubMed realizadas desde agosto hasta octubre 2020 para trabajos de investigación relevantes en la materia, publicados entre 2004 y 2020, sin restricción de idiomas. Se utilizaron los términos de búsqueda SARS-CoV-2, COVID-19, neurotropismo

y neuroinvasión.

## DESARROLLO

Mao et al. (2020) reportan una serie de casos de 214 pacientes hospitalizados en Wuhan, China por COVID-19 habiendo encontrado síntomas del SNC en el 36,4% de los pacientes, de los cuales se destaca el deterioro de la conciencia, enfermedad cerebrovascular y lesión muscular, obteniendo significación estadística ( $p < 0.05$ ), aunque reportaron varios otros; así como alteraciones en los valores de laboratorio (menor recuento de linfocitos, plaquetas y mayores niveles de nitrógeno ureico en sangre) que no aparecieron en aquellos pacientes que no contaron la presencia de estos síntomas neurológicos. Moriguchi et al. (2020) en Japón, informó de un paciente que presentó meningitis y encefalitis, en el que la PCR fue positiva para SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo. Dugue et al. (2020) informan de un varón de término de 6 semanas con diagnóstico de COVID-19 además de rinovirus que presentaba una fuerte sospecha inicial de convulsiones con mirada sostenida hacia arriba, extensión distónica bilateral de las piernas y alteración de la capacidad de respuesta. Dentro de la respuesta inmune aberrante a COVID-19, Gutiérrez et al. (2020) comunicaron en España dos casos de Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal; y, Sedaghat y Karimi (2020) informaron en Irán de un caso de síndrome de Guillain Barre. De la misma manera, se han reportado muchos otros casos de manifestaciones neurológicas en todo el mundo en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, debido a la tipificación reciente del virus y al poco tiempo que lo conocemos, aún no se ha descrito su potencial para generar secuelas neurológicas o psiquiátricas, así como la posterior respuesta inmunológica del huésped en el SNC.

## Neurotropismo

El SARS-CoV-2 infecta a la células a través del reconocimiento de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que es una enzima que contrarresta fisiológicamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona, asumiendo parcialmente el control de la presión arterial; de tal manera que se utiliza para ser regulada negativamente por diversos fármacos antihipertensivos, por lo que, incluso, se ha criticado la recomendación del uso de estos fármacos antihipertensivos por la relación entre la ECA2 y el receptor del SARS (Vaduganathan et al., 2020). Se ha visto que el dominio de unión al receptor de la glicoproteína de pico de superficie (proteína S) del SARS-CoV-2 juega el papel principal en el reconocimiento de la ECA2 para acoplarse al epitelio respiratorio y así poder infectar células (Lan et al., 2020; Yan et al., 2020); afectando principalmente al aparato cardiorrespiratorio (Fernández, 2020).

Años antes de la actual pandemia, se sabía que el SARS presenta tropismo por la ECA2 y que genera daño tisular en el epitelio respiratorio (Kuba et al., 2005), y no ha sido la excepción para el SARS-CoV-2. La ECA2 no sólo se expresa en células epiteliales alveolares de tipo I y tipo II sino que a través de inmunohistoquímica, se ha encontrado su presencia en tejido nervioso (Hamming et al., 2004). En modelos animales transgénicos, se ha demostrado que la ECA2 desempeña un papel importante en la fisiología del cerebro, como dentro de la regulación

cardiovascular central, el pronóstico del accidente cerebrovascular, la cognición, la memoria, la respuesta al estrés y la ansiedad (Alenina y Bader, 2019). El papel de ECA2 en los procesos neurodegenerativos también se ha visto a través del estrés oxidativo, la apoptosis y la neuroinflamación (Abiodun y Ola, 2020). Es debido a esta expresión de ECA 2 en tejido cerebral que el SARS-CoV-2 presenta neurotropismo y es capaz de generar daño neuronal que resulta en manifestaciones neuropsiquiátricas que se están reportando en todo el mundo (Fig. 1).

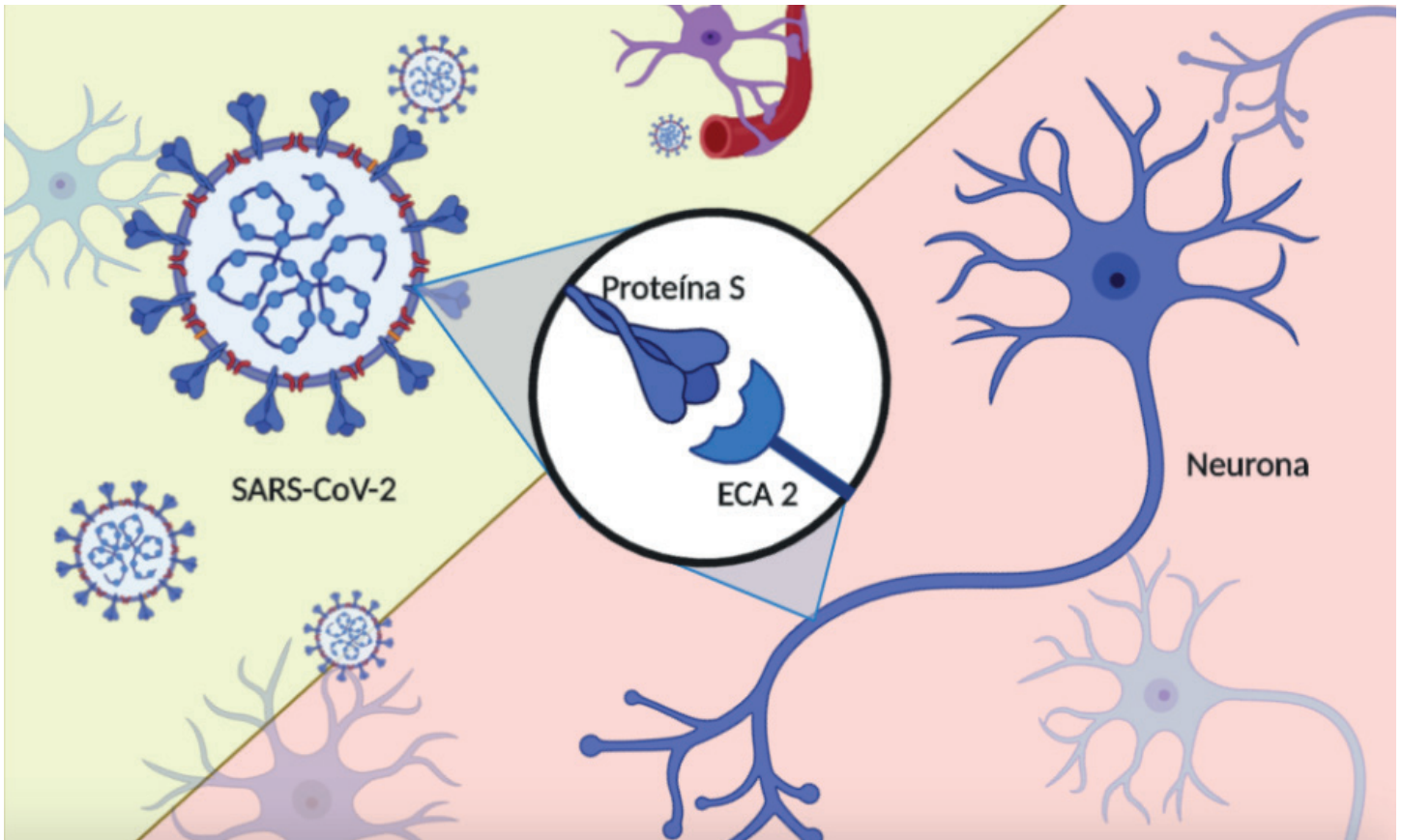


Figura 1. Reconocimiento de la proteína S a la ECA 2 en tejido nervioso. El receptor del SARS en el cuerpo humano es la ECA 2 y se ha demostrado que la expresión de este receptor por neuronas y células gliales es la razón por la cual el SARS-CoV-2 puede infectar estas células y de esta forma ejercer neurotropismo, resultando en las manifestaciones neuropsiquiátricas que se han manifestado en algunos pacientes diagnosticados de COVID-19. Fuente: Los autores.

Existen principalmente tres mecanismos de acción por medio de los cuales el SARS-CoV-2 llega al SNC, que son por: transporte trans sináptico por medio de vías endocíticas y exocíticas, lo cual se ha visto en modelos animales transgénicos de transporte de SARS-CoV-1 por entrada nasal al SNC a través del nervio olfatorio (Wan, Shang, Graham, Baric, y Li, 2020); infectando y atravesando las células endoteliales que componen la barrera hematoencefálica (BHE) (Bohmwald, Gálvez, Ríos y Kalergis, 2018) y por medio de la estrategia del caballo de Troya a través de leucocitos infectados que atraviesan la BHE (Zubair et al., 2020).

## Patogenicidad y virulencia

Neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, células endoteliales y pericitos expresan en sus membranas plasmáticas ECA2 (Chen et al., 2020). En el humano las regiones encefálicas que expresan elevadas densidades de ECA2 son la corteza posterior del cíngulo y el giro temporal medio; en el ratón la sustancia negra pars reticulada, el bulbo olfatorio, la corteza piriforme y los plexos coroideos de los ventrículos laterales. El hipocampo en ambos tipos de mamíferos cuenta con una baja densidad de ECA2 (Chen et al., 2020). Los viriones de SARS-CoV-2 están delimitados por una envoltura lipídica que rodea el genoma viral compuesto por una hebra simple positiva de ARN de 27 a 32 kb de longitud, que a su vez, está protegido por proteínas de la nucleocápside (N). De la envoltura lipídica se emiten en múltiples direcciones de forma radial, las proteínas S, que tienen la capacidad de interactuar con ECA2 de las células del hospedero y hacen infectivo al virión (Baig, Khaleeq, Ali y Syeda, 2020; Hoffmann et al., 2020).

La expresión de síntomas y signos neurológicos dependen de factores fisiopatológicos como: 1) pérdida de la integridad de la BHE por inflamación y/o daño directo de la célula endotelial o las uniones ocluyentes, 2) liberación de citocinas proinflamatorias por parte de neuronas infectadas, 3) producción de anticuerpos por parte de linfocitos B que logran ingresar hacia el SNC actuando como autoanticuerpos, 4) estrés mental y orgánico que condicionan: hipercortisolismo y modificaciones epigenéticas. Tales elementos fisiopatológicos condicionan procesos de edema cerebral puro o mixto, encefalitis, muerte neuronal y astrogliosis (Li, Xue y Xu, 2020). La tormenta de citocinas intracraneal puede inducir encefalitis necrotizante. SARS-CoV-2 condiciona trombocitopenia, coagulopatías locales y sistémicas que justifican accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos en individuos que padecen COVID-19 (Zhou, Kang, Li y Xiao, 2020). La lesión de la BHE condiciona ciclos viciosos que se hacen evidentes en estudios de autopsias y anatomía patológica que describen infiltrados de neutrófilos y monocitos en el SNC que propiciarán mayor respuesta inflamatoria (Gu et al., 2005). En los murinos, la presencia de macrófagos activados y microglías en el SNC se ha relacionado con lesiones desmielinizantes en el contexto de neurotropismo por coronavirus (Templeton, Kim, O'Malley y Perlman, 2008).

Blaess, Kaiser, Sauer, Csuk y Deigner (2020) reportan que la glicoproteína S, está conformada por dos subunidades: (S1) encargada de la fijación al receptor ECA 2 de la célula huésped y (S2) que induce la fusión de la envoltura viral a la membrana celular con subsecuente egreso del genoma viral al citosol. La subunidad S1 presenta el dominio de unión al receptor y este último cuenta con el motivo de unión al receptor conformado por los aminoácidos 437 al 508, este motivo interactúa directamente con ECA 2. Dos mecanismos justifican el clivaje de la proteína S: el primero de ellos se realiza directamente en la superficie celular a través de proteasas TMPRSS2 y, el segundo de ellos ocurre en el citosol luego del ingreso del virión al mismo, a través de endocitosis mediada por receptor, es decir, el clivaje ocurre dentro de endolisosomas gracias a catepsinas L, sin embargo, ambas rutas culminan en la liberación de RNA viral y proteínas de la nucleocápside al citosol. Una vez que el RNA está disponible en el citosol se procede a su traducción en ribosomas libres o polisomas, generando poliproteínas que serán escindidas en proteínas no estructurales como la RNA polimerasa, que sintetiza genoma de progenies y, RNA mensajero subgenómico, este último es traducido en ribosomas adheridos a las membranas del retículo endoplasmático

rugoso formando proteínas estructurales. El genoma de las progenies y las proteínas estructurales se ensamblan en la porción intermedia de las cisternas del Aparato de Golgi, constituyendo nuevos viriones de SARS-CoV-2 que culminan egresando al intersticio previa exocitosis (Fig. 2).

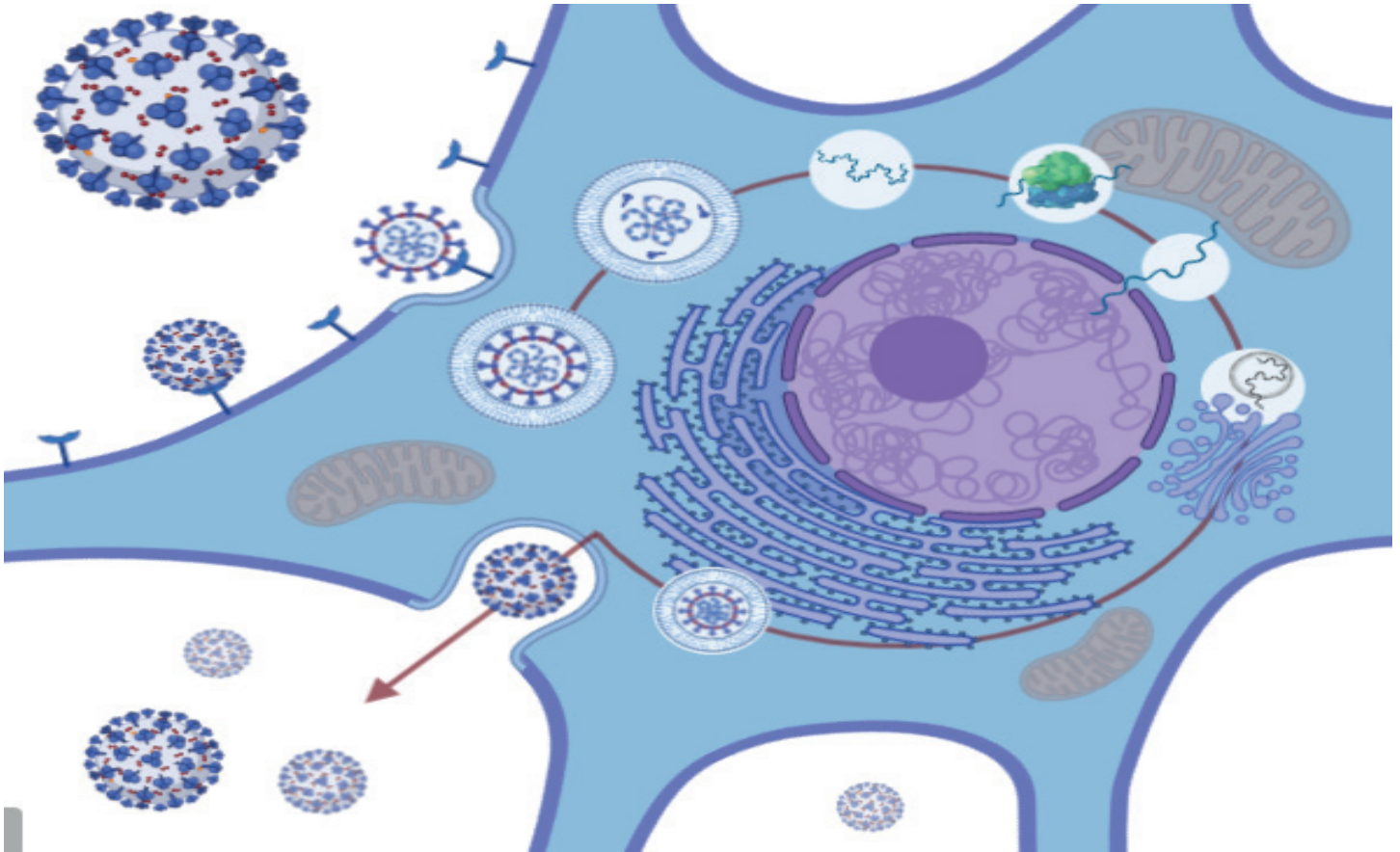


Figura 2. SARS-CoV-2 ciclo vital: La interacción entre proteínas S y receptores ECA 2 condiciona el ingreso de viriones en vesículas endocíticas al citosol, que tras su maduración e interacción con enzimas lisosomales, permite el egreso del genoma viral al citoplasma que será traducido por ribosomas libres en poliproteínas que son escindidas en proteínas no estructurales como la RNA polimerasa que cataliza la formación de: 1) RNA de progenies y 2) RNA mensajero relacionado con la formación de proteínas estructurales, proceso que se lleva a cabo en ribosomas adheridos al retículo endoplasmático rugoso. El Aparato de Golgi permite la conjunción de RNA de progenies y proteínas estructurales, formando nuevos viriones de SARS-CoV-2 que egresan de la célula a través de vesículas de exocitosis. Fuente: Los autores.

## MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS

El potencial neurotropismo de SARS-CoV-2 fue pobremente establecido al inicio de la pandemia, sin embargo, cada vez son más frecuentes múltiples reportes de manifestaciones neurológicas en COVID-19. Las manifestaciones neurológicas pueden ser: a) del Sistema Nervioso Central (SNC): mareo, cefalea, deterioro de conciencia, meningitis, encefalitis, meningoencefalitis, encefalomielitis aguda diseminada, accidente cerebrovascular, ataxia

y convulsiones; b) del Sistema Nervioso Periférico (SNP): hiposmia, anosmia, hipogeusia, ageusia, síndrome de Guillain-Barré y c) injuria del sistema músculo esquelético: mialgias y creatina cinasa sérica > 200 U/L (Ahmad y Rathore, 2020; Ahmed et al., 2020).

Yan, Faraji, Prajapati, Boone y DeConde (2020) documentaron disfunción quimiosensorial en 59 pacientes COVID-19 positivos, demostrando que la disfunción del olfato y el gusto fue mayor en el grupo con COVID-19 respecto a los negativos (anosmia: 68% vs. 16% y ageusia: 71% vs. 17%). La mayoría de los pacientes de este estudio no requirieron hospitalización ni ventilación mecánica. Moriguchi et al. (2020) reportaron el primer caso confirmado de COVID-19 asociado a encefalitis viral en Japón, se trataba de un hombre de 24 años que presentó fiebre, alteración del nivel de conciencia, crisis epilépticas y positividad para SARS-CoV-2 en la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR). Poyiadji et al., (2020) reportan el caso de una mujer de 50 años de edad, que cursó con 3 días de fiebre, tos y alteración del nivel de conciencia, con RT-PCR de hisopado nasofaríngeo positiva y negativa en LRC, que adicionalmente mostró lesiones anulares con captación de contraste en tálamo bilateral, lóbulos temporales y regiones subinsulares en resonancia magnética de cráneo, sugerentes de encefalitis aguda necrotizante.

Helms et al. (2020) reportaron manifestaciones neurológicas en 58 de 64 pacientes consecutivos admitidos en la unidad de cuidados críticos con RT-PCR positiva, entre sus hallazgos destacan agitación, confusión, encefalopatía y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Mao et al. (2020) reportaron seis casos de ACV en una cohorte de 214 pacientes dentro de los cuales cinco fueron isquémicos y uno hemorrágico. Oxley et al. (2020) publicaron cinco casos de ACV isquémico de grandes vasos en pacientes menores de 50 años con COVID-19 y sin antecedentes de ACV previos.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) también se ha asociado a infección por SARS-CoV-2, así lo reportaron en Italia con 5 pacientes que desarrollaron clínica sugestiva y una latencia entre el inicio de los síntomas típicos de COVID-19 y los de Guillain-Barré entre 5 y 10 días (Garnero et al., 2020). También fue reportado el caso de una variante clínica de SGB, el síndrome de Miller Fisher asociado a infección por SARS-CoV-2 en un paciente masculino de 52 años de edad quien tuvo síntomas cardinales (arreflexia, ataxia y oftalmoplejía internuclear) con 5 días de evolución y positividad para anticuerpos IgG-GD1b esperables en dicha entidad (Gutiérrez et al., 2020). Zhao, Shen, Zhou, Liu y Chen (2020) reportaron el caso de un paciente masculino proveniente de Wuhan, quien presentó parálisis flácida en ambos miembros inferiores, disfunción esfinteriana y nivel sensitivo en T-10 en el contexto de infección por SARS-CoV-2 dando lugar al diagnóstico de mielitis transversa. La encefalomielitis aguda diseminada asociada a SARS-CoV-2 ha sido registrada en dos pacientes femeninas de 50 años, la primera desarrollo disfagia, disartria y encefalopatía 9 días después de haber iniciado con fiebre y mialgia; el segundo caso se presentó con deterioro del nivel de conciencia y crisis epilépticas, requiriendo intubación orotraqueal por disfunción respiratoria. Ambas pacientes sin hallazgos en el análisis del LCR pero con aumento en la señal de intensidad en estudio de resonancia magnética altamente sugestivo de focos de desmielinización (Ellul et al., 2020).

La capacidad del SARS-CoV-2 para infectar el sistema nervioso también ha generado reportes de alteraciones

psiquiátricas. Las más comunes reportadas han sido el estrés post traumático (96.2%) y aumento importante de síntomas depresivos ( $p = 0.016$ ); así como empeoramiento de sintomatología de pacientes con comorbilidades psiquiátricas preexistentes (Vindegaard y Benros, 2020). Por otro lado, en pacientes hospitalizados el delirium ha sido de las manifestaciones psiquiátricas más relacionadas, presentando un verdadero reto, especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos (Kotfis et al., 2020); así como otras manifestaciones reportadas, como síndromes confusionales, trastornos del sueño, cuadros psicóticos (Bohlken, Schömig, Lemke, Pumberger y Riedel-Heller, 2020) y otras presentaciones psiquiátricas derivadas del daño neurológico, sistémico o psicológico que genera el virus en el organismo o las ideas irracionales generadas por las medidas de aislamiento social. Es importante destacar que los problemas de salud mental relacionados al COVID-19 no sólo han afectado a los pacientes y a la población general, sino también al personal de salud, quienes se han convertido en población de riesgo (Dinakaran, Manjunatha, Naveen y Suresh, 2020) de problemas psicológicos y psiquiátricos, como violencia, burnout, ansiedad o depresión.

## **DISCUSIÓN**

Las manifestaciones neurológicas en el contexto de la COVID-19 se presentan en diferentes grados de complejidad, desde síntomas inespecíficos aislados hasta síndromes severos. La evidencia científica y los reportes previamente mencionados reflejan patrones impredecibles de la cronología y severidad con la que se presentan estas manifestaciones del SNC y SNP, siendo necesarios mayores estudios para dilucidar los factores individuales y poblacionales que pueden radicar en alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso. La complejidad del manejo del paciente con COVID-19 grave, amerita la inclusión en los protocolos de estudios seriados de neuroimagen, así como el análisis del LCR de forma contextualizada e individualizada con el propósito de tomar conductas terapéuticas tempranas y evitar secuelas neurológicas. Se debe considerar que la ausencia de viriones en LCR, no exime la posibilidad de encefalitis y meningitis atribuibles a la tormenta de citocinas.

Existe la posibilidad de manifestaciones neurológicas severas en pacientes COVID-19 positivos, en ausencia de manifestaciones respiratorias y estudios imagenológicos de tórax sin lesiones. Se postula la hipótesis de modificaciones epigenéticas neuronales asociadas con estresores ambientales y mentales inherentes a las medidas de salud pública que determinan la nueva normalidad de los estilos de vida, así como el estrés orgánico y disregulación de mecanismos homeostáticos que se traducen en manifestaciones psicológicas, hipercortisolismo seguido de inmunosupresión y agravación del cuadro de respuesta inflamatoria sistémica que culmina en círculos viciosos que comprometen todos los niveles del SNC en estructura y función. ¿Es posible que el genoma viral se integre al genoma de neuronas y glía? ¿Es posible que las manifestaciones neurológicas se expresen de forma tardía, tomando en cuenta que es posible la reinfección por SARS-CoV-2 en un mismo individuo?

## **CONCLUSIONES**

La COVID-19 tiene formas clínicas variables de presentación y, aún entre individuos de una misma población, al



estudiar grupos etarios determinados, no se concluye un patrón exclusivo de la historia natural de la enfermedad. La evidencia científica demuestra que el desenlace y la severidad serán mayores en pacientes con comorbilidades no tratadas y no controladas. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos en la COVID-19 pueden: a) iniciar antes que los síntomas respiratorios, hecho que cada vez tiene mayor soporte estadístico y, b) presentarse en ausencia de clínica respiratoria y estudios imagenológicos de tórax sin lesiones aparentes.

## RECOMENDACIONES

1. Basar las políticas de salud pública en la evidencia científica.
2. Emplear el RT-PCR como método en el diagnóstico inicial.
3. Fortificar la pesquisa de portadores sintomáticos y asintomáticos.
4. Valoración periódica por un médico neurólogo en usuarios con COVID-19 grave.
5. Realizar estudios seriados de neuroimagen en usuarios con COVID-19 grave.
6. Valoraciones mentales y psicológicas continuas al personal de salud, casos confirmados, en remisión y reincidentes.

## REFERENCIAS

- Abiodun, O., y Ola, M. (2020). Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. *Saudi journal of biological sciences*, 27(3), 905–912. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.01.026>
- Ahmad, I., y Rathore, F. (2020). Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 77, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
- Ahmed, M., Hanif, M., Ali, M., Haider, M., Kherani, D., Memon, G., Karim, A., y Sattar, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Frontiers in neurology*, 11, 518. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00518>
- Alenina, N., y Bader, M. (2019). ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochemical research*, 44(6), 1323–1329. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2679-4>
- Baig, A., Khaleeq, A., Ali, U., y Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 11(7), 995–998. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
- Blaess, M., Kaiser, L., Sauer, M., Csuk, R., y Deigner, H. (2020). COVID-19/SARS-CoV-2 Infection: Lysosomes and Lysosomotropism Implicate New Treatment Strategies and Personal Risks. *International journal of molecular sciences*, 21(14), 4953. <https://doi.org/10.3390/ijms21144953>
- Bohlken, J., Schömig, F., Lemke, M., Pumberger, M., y Riedel-Heller, S. (2020). COVID-19-Pandemie: Belastungen

- des medizinischen Personals [COVID-19 Pandemic: Stress Experience of Healthcare Workers - A Short Current Review]. *Psychiatrische Praxis*, 47(4), 190–197. <https://doi.org/10.1055/a-1159-5551>
- Bohmwald, K., Gálvez, N., Ríos, M., y Kalergis, A. (2018). Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y.,... Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
- Chen, R., Wang, K., Yu, J., Chen, Z., Wen, C., y Xu, Z. (2020). The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.030650>.
- Conde, G., Quintana, L., Quintero, I., Ramos, Y., y Moscote, L. (2020). Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *Journal of the neurological sciences*, 412, 116824. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116824>
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Brison, E., Meessen-Pinard, M. y Talbot, P. (2014). Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Advances in experimental medicine and biology*, 807, 75–96. [https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0\\_6](https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6)
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgoquin, A., Lajoie, L., Dubé, M. y Talbot, P. (2019). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Stodola, J., Meessen-Pinard, M., y Talbot, P. (2014). Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus research*, 194, 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>
- Dinakaran, D., Manjunatha, N., Naveen, C., y Suresh, B. (2020). Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. *Asian journal of psychiatry*, 53, 102188. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102188>
- Dugue, R., Cay-Martínez, K., Thakur, K., Garcia, J., Chauhan, L., Williams, S.,... Mishra, N. (2020). Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology*, 94(24), 1100–1102. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009653>
- Ellul, M., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B., Easton, A.,... Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet. Neurology*, 19 (9), 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
- Fernández, I. (2020). RAAS inhibitors do not increase the risk of COVID-19. *Nature reviews. Cardiology*, 17(7), 383. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0401-0>
- Garnero, M., Del Sette, M., Assini, A., Beronio, A., Capello, E., Cabona.,... Benedetti, L. (2020). COVID-19-related and not related Guillain-Barré syndromes share the same management pitfalls during lock down: The experience of Liguria region in Italy. *Journal of the neurological sciences*, 418, 117114. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117114>

- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y.,...Leong, A. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *The Journal of experimental medicine*, 202(3), 415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
- Gutiérrez, C., Méndez, A., Rodrigo, S., San Pedro, E., Bermejo, L., Gordo, R., de Aragón, F., y Benito, J. (2020). Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 95(5), e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., y van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C.,...Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S.,...Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Kotfis, K., Williams, S., Wilson, J., Dabrowski, W., Pun, B., y Ely, E. (2020). COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical care (London, England)*, 24(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B.,...Penninger, J. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
- Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S.,...Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581(7807), 215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Li, H., Xue, Q., y Xu, X. (2020). Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection. *Neurotoxicity research*, 38(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00219-8>.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q.,...Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J.,...Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Oxley, T., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C., Shoirah, H., Singh, I.,...Fifi, J. (2020). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine*, 382(20), e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>

- Paniz-Mondolfi, A., Bryce, C., Grimes, Z., Gordon, R., Reidy, J., Lednický, J., Sordillo, E., y Fowkes, M. (2020). Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of medical virology*, 92(7), 699–702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., y Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*, 296(2), E119–E120. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Sedaghat, Z., y Karimi, N. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 76, 233–235. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
- Templeton, S., Kim, T., O'Malley, K., y Perlman, S. (2008). Maturation and localization of macrophages and microglia during infection with a neurotropic murine coronavirus. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 18(1), 40–51. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00098.x>
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J., Pfeffer, M., y Solomon, S. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>
- Vindegaard, N., y Benros, M. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, behavior, and immunity*, S0889-1591(20)30954-5. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R., y Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of virology*, 94(7), e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Yan, C., Faraji, F., Prajapati, D., Boone, C., y DeConde, A. (2020). Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International forum of allergy y rhinology*, 10(7), 806–813. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., y Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science (New York, N.Y.)*, 367(6485), 1444–1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., y Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet. Neurology*, 19(5), 383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
- Zhou, Z., Kang, H., Li, S., y Zhao, X. (2020). Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Journal of neurology*, 267(8), 2179–2184. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
- Zubair, A., McAlpine, L., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D., y Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA neurology*, 10.1001/jamaneurol.2020.2065. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/>

**Autores**

**Wilmer Alfredo Peña Balza**

Médico Cirujano, Universidad de Los Andes (ULA), Venezuela.  
Profesor Instructor de la Unidad Académica de Histología, Facultad de Medicina, ULA.  
Profesor Invitado Diplomado de Neuroanatomía Funcional con Orientación Clínica, UNAM.  
Líneas de investigación: a) Neurohistología, b) Neurocirugía y c) Neuroeducación.  
**Correo-e:** neurowap@gmail.com  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7290-0898>

**Ronald Cadenas Torrealba**

Médico Cirujano, Universidad Nacional Experimental Rómulo Gallegos, Venezuela.  
Neurólogo Adjunto a la Unidad de Neurología del I.A.H.U.L.A, Mérida, Venezuela.  
Líneas de investigación: a) Neurología y b) Epilepsia.  
**Correo-e:** ronalcadenast@gmail.com.  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5649-3797>

**Andrés Vega Rosas**

Médico Cirujano, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).  
División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, Ciudad de México.  
Líneas de investigación: a) Neuroplasticidad, b) Metabólica y c) Neurofisiología.  
**Correo-e:** andresvr315@gmail.com.  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5000-7847>