



Mecanismos fisiopatológicos asociados al daño neurológico por Covid-19

Pathophysiological mechanisms involved in neurological damage by Covid-19

Iliana Alonso Rodríguez¹ , Odalys Puentes Corrales¹ , José Antonio Gaya Vázquez² ,
Liliam Leyva Medrano¹ , Adonisbel Mario Valero Sanchez¹ , & Yoelvis Cesar Del Pozo Burgos¹ 

¹ Grupo de Servicios Clínicos Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba.

² Departamento de Neurodesarrollo Infantil. Centro de Neurociencias de Cuba, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: en diciembre 2019, se reportó en China la presencia de un nuevo coronavirus que, se clasificó y denominó como Síndrome Respiratorio Agudo Severo-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad pandémica Covid-19. Este virus es capaz de producir daño adicional en el sistema nervioso y provocar síntomas y complicaciones neurológicas.

Objetivo: describir los principales mecanismos fisiopatológicos que explican el daño neurológico reportado en la enfermedad Covid-19.

Métodos: se realizó una selección de artículos científicos publicados entre 2019 y 2021, utilizando el repositorio electrónico de PubMed/ScienceDirect (y artículos de libre acceso en las Bases/Datos de Scopus, MedLine, Scielo y LILACs) según las recomendaciones del tesoro DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) para operadores lógicos y descriptores sobre esta temática.

Resultados: aunque, se considera una enfermedad típicamente respiratoria, se han descrito una serie de manifestaciones extra-pulmonares como posibles síntomas de presentación y/o complicaciones, en pacientes con Covid-19. El coronavirus SARS-CoV-2, tiene propiedades neuroinvasivas, neurotrópicas y pro-inflamatorias capaces de exacerbar el proceso neurodegenerativo que provoca la enfermedad. Se ha reportado que entre 30-80% de los pacientes con Covid-19 suelen presentar síntomas neurológicos.

Conclusión: esta revisión describe los principales fundamentos fisiopatológicos invocados para intentar explicar los mecanismos que determinan la generación de enfermedad y complicaciones neurológicas en la infección por Covid-19. Las manifestaciones neurológicas reportadas en los pacientes infectados pueden deberse a invasión viral directa (propiedades neurotrópicas) o mecanismos indirectos (derivados del estado infeccioso post-inflamatorio, alteraciones metabólicas y desregulaciones de la respuesta inmune).

Para citaciones: Alonso Rodríguez, I., Puentes Corrales, O., Gaya Vázquez, J., Leyva Medrano, L., Valero Sánchez, A., & Del Pozo Burgos, Y. (2022). Mecanismos fisiopatológicos asociados al daño neurológico por Covid-19. *Revista Ciencias Biomédicas*, 11(3), 223-237. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3778>

Recibido: 4 de abril de 2022
Aprobado: 30 de junio de 2022

Autor de correspondencia:
José Antonio Gaya Vázquez
gaya@cneuro.edu.cu jgayav@gmail.com

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Alonso Rodríguez, I., Puentes Corrales, O., Gaya Vázquez, J., Leyva Medrano, L., Valero Sánchez, A., & Del Pozo Burgos, Y. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Palabras Clave: Covid-19; Coronavirus; SARS-CoV-2; Manifestaciones Neurológicas; Síntomas Neurológicos.

ABSTRACT

Introduction: On December 2019, it was reported in China a novel human coronavirus that was classified and named as Severe Acute Respiratory Syndrome by Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that caused Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. SARS-CoV-2 is being able to affect the nervous system and cause neurological symptoms and complications.

Objective: to describe the main pathogenesis mechanisms of neurological manifestations in patients with Covid-19.

Methods: a review was conducted of international updated bibliography. The search was carried out in Central PubMed electronic database (and open access papers were consulted in Scopus, MedLine, Scielo and LILACs) from February, 2019 to August, 2021. The search terms which addressed about the clinical neurological manifestations and pathogenesis mechanisms of Covid-19 in compliance with the Health Sciences Descriptors.

Results: although SARS-CoV-2 infection is considered a typically respiratory illness have been described a series of extra-pulmonary manifestations as possible symptoms of presentation or complications. During the Covid-19 pandemic have been reported central, peripheral and musculoskeletal neurological manifestations by hematogenous, lymphatic, trans-synaptic retrograde routes and viruses immune-mediated local dissemination or by dysfunction of hematoencephalic barrier. Some research suggests that 30-80% of patients with Covid-19 has neurological symptoms.

Conclusions: this review of literature shows the magnitude and breadth of neurological conditions associated with the Covid-19. SARS-CoV-2 attack the nervous system, both directly (neuroinvasive and neurotropic) and indirectly (inflammatory, metabolic and immunological causes) through a wide range of underlying pathophysiological mechanisms providing varied neurological outcomes in infected patients.

Keywords: Covid-19; Coronaviruses; SARS-CoV-2; Neurological Manifestations; Neurological Symptoms.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus conforman una larga familia de virus que causan enfermedades en aves y mamíferos con manifestaciones sintomáticas típicas en tracto respiratorio y digestivo (1). Poseen gran variabilidad genética y posibilidad de recombinación, lo cual favorece el 'salto' inter-

especies (2). Se conocían varios tipos de coronavirus capaces de infectar y producir enfermedad en los humanos. De estos, dos variedades fueron aisladas en el presente siglo y provocaron brotes epidémicos en Asia (2002-2003) (2) y Oriente Medio (2012) (3), con la peculiaridad de provocar enfermedad respiratoria severa, por lo que se denominaron como:

Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, siglas en inglés) y Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS, siglas en inglés) (3,4). En diciembre 2019, se reportó en la ciudad de Wuhan (provincia Hubei), en China, una serie de casos de neumonía, con etiología desconocida. Poco tiempo después (febrero, 2020), autoridades sanitarias internacionales confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus, clasificado y denominado como: Síndrome Respiratorio Agudo Severo-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad Covid-19 (*Corona Virus Disease 2019*, en inglés), más virulento y letal que sus predecesores referidos (5). Su rápida propagación por el mundo motivo que, en marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara la enfermedad como pandemia (6). En una reciente actualización estadística (1/febrero/2022), se reportan en el mundo ~380 millones de personas afectadas, con más de 5.5 millones de personas fallecidas (7).

Aunque, se considera una enfermedad típicamente respiratoria, se han descrito otras manifestaciones extra-pulmonares como posibles síntomas de presentación y/o complicaciones, en pacientes con Covid-19. Está bien documentado que este nuevo coronavirus puede invadir el sistema nervioso y provocar diversas formas de enfermedad neurológica, incluyendo efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), ya sea como como síntomas iniciales (incluso pre-respiratorios) o exacerbando condiciones neurológicas preexistentes (8-16). En este sentido, algunas de las más citadas revisiones reportan que entre 30-80% de los pacientes con Covid-19 suelen presentar síntomas neurológicos, desde las formas benignas a las más severas (8,9,12-16), incluyendo niños y personas muy ancianas (11,17,18). Sin embargo, se mantiene abierta la discusión científica acerca de esclarecer las condiciones que determinan tal selectiva patogenicidad.

Este trabajo, se propone realizar una revisión actualizada de los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura científica para explicar posibles disfunciones neurológicas reportadas en pacientes con Covid-19.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y selección

Se realizó una revisión bibliográfica (no sistemática) de la literatura internacional especializada, utilizando contenidos digitales sobre la temática propuesta a partir de la búsqueda en repositorios (como Base de Datos) reconocidos: PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, LILACS y Web of Science (Google Scholar/GOOGLE). Para la selección (como criterios de inclusión) se tuvieron en cuenta los siguientes descriptores (tesauro DeCS): 'Covid-19', 'SARS-CoV-2', 'CoV-2' y, sus combinaciones con términos afines (utilizando operadores lógicos 'AND' y 'OR'): 'sistema nervioso', 'manifestaciones neurológicas', 'síntomas neurológicos', 'síntomas neuropsiquiátricos', 'daño neurológico' y, 'complicaciones neurológicas'. En la búsqueda se tuvieron en cuenta como factores restrictivos: fecha de publicación (trabajos publicados entre febrero/2019 y agosto/2021), idiomas de presentación (inglés y español), edad de participantes (menores de 18 años), diagnóstico positivo (PCR confirmatorio), así como otros criterios de exclusión relacionados con incompleta, imprecisa y/o irrelevante información sobre: diseño, resultados, tamaño de la muestra, fuentes confiables, trabajos duplicados, etc. Teniendo en cuenta estos criterios, fueron examinados un total de 2016 artículos agrupados en diferentes formas de registros: revisiones, series de casos clínicos y reportes de casos (se excluyeron trabajos con menos de 20 participantes), estudios retrospectivos y prospectivos, etc. Un panel de tres (3) miembros independientes del panel de autores, revisaron los trabajos a partir de la lectura de títulos y resúmenes para su selección (o, rechazo) según

pertinencia y relevancia (versión propia de una escala de Covidencia). Las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso. Luego, otros 2 autores participantes (independientes, diferentes) determinaron su inclusión, en esta revisión, mediante lectura de texto completo. Finalmente, a partir de la interpretación, análisis e integración de toda la información (relevante, completa y no reiterada) fueron seleccionados 112 artículos que, en su mayoría, conforman la base teórica de este trabajo según los objetivos propuestos.

RESULTADOS

1. Características Generales y Ciclo Vital (virus SARS-CoV-2).

Los coronavirus son un tipo de ARN-virus, constituidos por una estructura pleomorfa o,

esférica, con una envoltura como bicapa lipídica (100-150nm de diámetro) y una cadena de ARN (ssARN monocatenario, ~30 kilobases) que codifica 4 clases de proteínas estructurales: proteína *espículada* (proteína *S*), de *membrana* (proteína *M*), de *cubierta/envoltura* (proteína *E*) y, *nuclear* (proteína *N*); con una disposición de hasta 10 ramificaciones 'abiertas' (19). La proteína *N*, se localiza en el interior del virus asociada a la cadena ARN viral y, las otras 3, están asociadas a la envoltura viral (Figura 1). La proteína *S* (localización transmembrana), es responsable de su poder de unión e invasión a las células hospederas (participa en la liberación del genoma viral) y, por tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. La proteína *M*, es responsable de la forma e integridad estructural del virus. La proteína *E* es la región proteica más pequeña y, resulta esencial para su maduración y multiplicación (19,20).

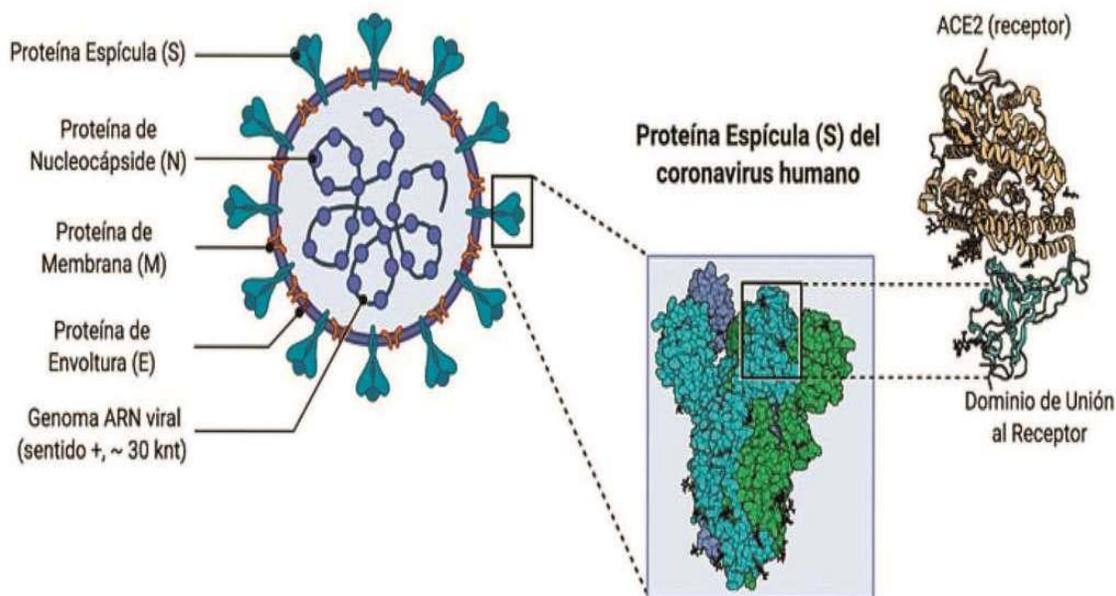


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del SARS-Cov-2.

Tomado y modificado de RCSB Protein Data Bank (ilustración de David S. Goodsell). Disponible en: PLoS Biology /doi: [10.2210/rcsb_pdb/goodsell-gallery-019](https://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/goodsell-gallery-019)

El material genético del coronavirus es vulnerable a frecuentes procesos de recombinación que alteran su transmisibilidad y virulencia. Los coronavirus humanos presentan siete variedades conocidas, entre las que se distingue el novel SARS-Cov-2 (21).

Cuando el virus entra al cuerpo/huésped a través del árbol respiratorio (u otras rutas), se une a distintos tipos de receptores en las células *diana* (Figura 2). La activación de la proteína *S* está mediada por la proteasa celular *TMPRSS2*, que

suele localizarse cerca de los receptores de *ACE-2* (Enzima Convertidora de Angiotensina-2, siglas en inglés). La *TMPRSS2* participa en un proceso de 'cortes' sobre la proteína *S* que facilitan la fusión del virus con otras células. Se ha demostrado que SARS-Cov-2 tiene una mayor afinidad y velocidad de unión con células hospederas que otras variantes de coronavirus (22). Una vez que esto ocurre, el sistema inmune se activa liberando gran cantidad de moléculas inflamatorias (citoquinas,

linfocitos, neutrófilos, etc.) al torrente circulatorio que, determinan la instalación de la fiebre, inflamación, acidosis, secreciones nasales y bronquiales y, eventualmente, daño pulmonar (23). Esta reacción celular inflamatoria, se ha reportado presente en el LCR y, se ha descrito que puede dañar (incrementar) la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica (BHE), haciendo vulnerables las estructuras del SNC a la infección (24).

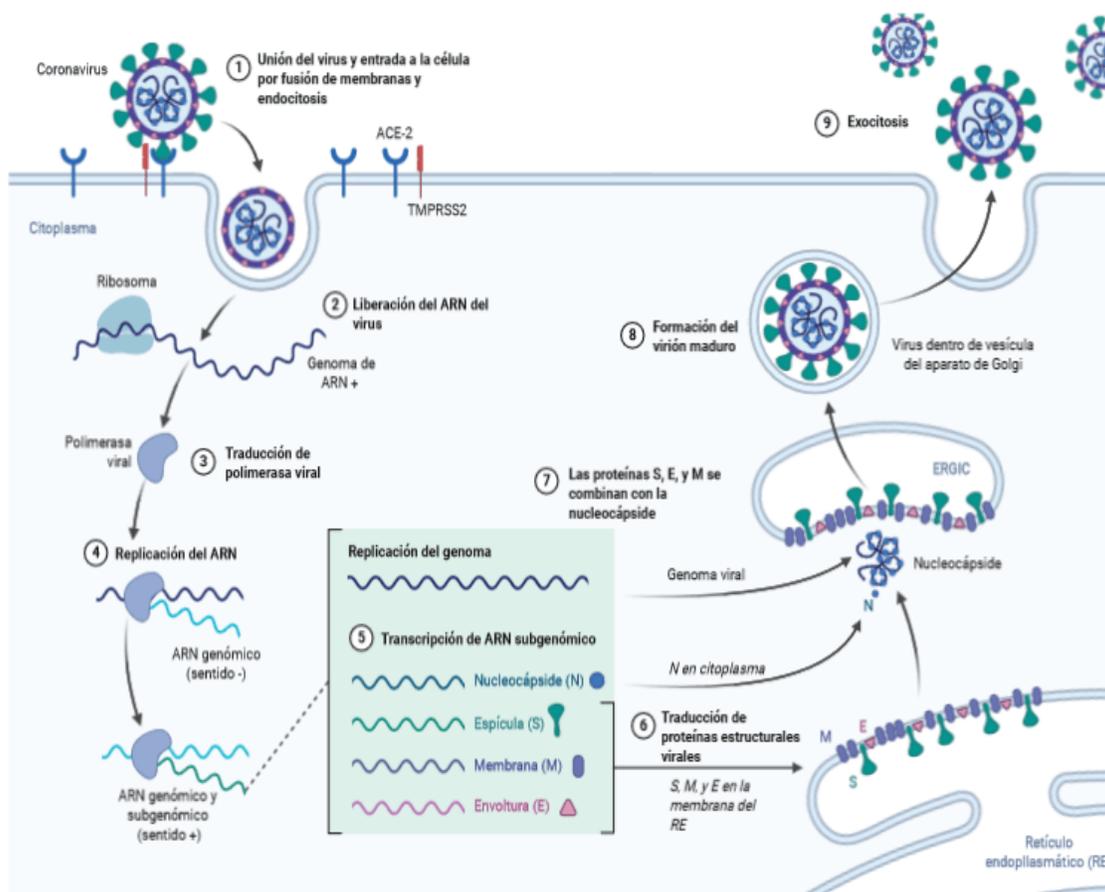


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo infeccioso del coronavirus SARS-Cov-2. (Imagen tomada de [23]. Disponible en: [//Bookshelf ID: NBK554776](#))

2. La enfermedad por SARS-CoV-2

La Covid-19, es la enfermedad causada por un nuevo coronavirus humano (SARS-CoV-2). Este virus, tiene la posibilidad de infectar al ser humano (mecanismo básico de infección) a través de la unión de la proteína *S* (de su estructura), con el receptor de *ACE-2*. Esta molécula, tiene una amplia

distribución en todos los tejidos del organismo humano aunque sus principales células *diana* se encuentran en el tracto respiratorio (25). La detección sistemática de estos receptores mostró que las células humanas que expresan *ACE-2* facilitan la entrada de SARS-CoV-2 y, se ha comprobado que la unión de la proteína *S* con *ACE-*

2 es 10-20 veces mayor que con cualquier otro coronavirus (25,26). De igual manera, se reconoce la existencia de una alta expresión de receptores ACE-2 en el SNC (8,26-28).

Los síntomas iniciales de la enfermedad de Covid-19, se corresponden con los de cualquier infección respiratoria de vías superiores. Los síntomas clínicos principales suelen ser: fiebre, tos seca, disnea, diarrea y mialgias, siendo menos específicos, fatiga y náuseas (5,6,10). Las pérdidas de gusto y olfato se han descrito, también, como muy característicos de esta infección y, se ha reportado que pueden estar presentes en más de la mitad de los pacientes (13,28-31). El período de incubación de la enfermedad se sitúa entre 0-14 días. En este tiempo, la persona infectada produce grandes cantidades de virus en el tracto respiratorio superior, lo cual constituye su principal fuente de propagación. La infección se transmite mediante pequeñas gotas (microgotas) en distancias cortas, hasta 2 metros, cuando los pacientes hablan, tosen o estornudan y, mediante contacto próximo con boca, nariz y conjuntiva ocular, a través de manos contaminadas. En espacios cerrados, se forman aerosoles que incrementan la probabilidad de contagio. Su permanencia y duración en diferentes tipos de superficies es muy variable (hasta 72 horas) y, se ha podido aislar el virus en sangre, saliva, orina y heces, así como se ha identificado, también en LCR (10,26,32).

El diagnóstico de la enfermedad se realiza mediante la detección directa de la reacción en cadena que produce la polimerasa con transcriptasa inversa [TR-PCR] con los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 o, mediante la secuenciación del gen viral, empleando muestras de frotis faríngeo o nasofaríngeo, esputo, heces o sangre (33).

Aunque la mayoría de las personas con Covid-19 sólo padecen enfermedad leve o moderada, en

algunos pacientes la clínica respiratoria evoluciona a formas graves de dificultad respiratoria (neumonía viral), acompañada de septicemia, shock séptico, fallo múltiple de órganos y muerte (34-38). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), es considerado el principal factor responsable de la gravedad clínica por Covid-19 (35,36,38). En general, se reconoce una letalidad entre 2-6% (5,10,16-18,23,28).

3. Manifestaciones neurológicas de la Covid-19

Existen antecedentes médicos sobre las potencialidades de varios virus para invadir al sistema nervioso. Entre los más conocidos: VIH/SIDA, influenza, citomegalovirus, sarampión, hepatitis, papera y varicela/zoster (así como otros arbovirus, papovirus, enterovirus, etc.) (39-41). Se conoce, por ejemplo, que durante la fase aguda de la infección por dengue, pueden presentar casos de meningitis y encefalitis, así como, también, se han reportado otras lesiones como manifestaciones clínicas post-infecciosas (epilepsia, demencia, síndrome Guillain-Barré) (42).

De igual manera, en la etiopatogenia de algunas enfermedades autoinmunes, se ha demostrado que algunos virus pueden alterar la tolerancia inmunológica y originar células y moléculas auto-reactivas. Tal es el caso del virus de *Epstein-Barr* incrementando el riesgo de padecer Esclerosis Múltiple (43). En el caso de los coronavirus, la infección por *MERS-CoV*, se ha relacionado con la ocurrencia de encefalomielitis y neurovasculitis (4,21). Estas y, otras evidencias sugirieron, inicialmente, que los coronavirus, en general, podían ser un factor causal en el desarrollo, inducción o aparición de enfermedades neurológicas, de la misma forma que lo condicionan otros tipos de virus (10,12,14,15,44-46).

En el caso de la enfermedad Covid-19, las manifestaciones neurológicas más frecuentes han sido agrupadas en 3 categorías (27,28,47):

- a) Manifestaciones de daño al SNC: cefalea, mareos, alteraciones de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia, encefalitis, convulsiones, etc.
- b) Manifestaciones de daño al Sistema Nervioso Periférico (SNP): alteraciones de gusto y olfato, discapacidad visual y dolor neuropático.
- c) Manifestaciones de daño al Sistema Neuromioarticular (SMA): miositis y rabdomiólisis.

En general, aunque los síntomas neurológicos se presentan con mayor frecuencia en pacientes que padecen las formas más graves de la enfermedad Covid-19 (este riesgo se incrementa en niños y ancianos con enfermedades crónicas severas o, en sujetos con comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad, inmunodeprimidos, etc.), estos se han descrito, también, en las formas ligeras y moderadas. Según varios reportes, entre 25-40% se pueden presentar como síntomas iniciales, ~60% en pacientes hospitalizados y hasta 85% en cualquier momento durante el curso de la infección (8,9,11,17,18,38).

De igual manera, se han documentado otras asociaciones, menos frecuentes, de la Covid-19 con enfermedades neurológicas crónicas (Parkinson, Esclerosis Múltiple, diversas formas clínicas de encefalopatías y otras enfermedades neurodegenerativas, autonómicas, etc.) que incrementan su tasa de mortalidad (48-52). Numerosas organizaciones internacionales para enfermedades neurológicas han publicado sus recomendaciones y sugerencias para enfermos y especialistas médicos (9).

4. Mecanismos de daño neurológico en la infección por SARS-CoV-2

Para la explicación de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad por Covid-19, se han invocado varios mecanismos (53):

- a) de manera directa (por sus propiedades neurotrópicas):
 - mediante vía hematológica (incluye, linfática),
 - mediante vía neuronal (diseminación neural retrograda).
- b) de manera indirecta:
 - consecuencia del estado post-inflamatorio,
 - consecuencia de alteraciones metabólicas,
 - consecuencia de alteraciones en el sistema inmune.

4.1. Lesión neurológica directa (neurotropismo).

Varios tipos de coronavirus muestran neurotropismo positivo en sus hospederos, incluyendo seres humanos. Existen, básicamente, dos rutas por las cuales el virus puede penetrar al SNC: a) vía hematológica y, b) diseminación neural retrograda.

- a) Vía hematológica:

La integridad del SNC está determinada por un sistema de protección que conforman Líquido Cefalo-Ráquideo (LCR) y Barrera Hemato-Encefálica (BHE). El proceso inflamatorio y su repercusión vascular (cuando pasan al torrente circulatorio virus y células infectadas), incrementan la permeabilidad (disrupción) de la BHE y, facilitan la migración del virus hacia células neuronales (astrocitos) y de sostén (neuroglías), incluso, en las fases iniciales de una viremia (26,40,41,44). De igual manera, este nuevo virus, utilizando su mecanismo básico de infestación, puede unirse a receptores ACE-2, presentes en células nerviosas y capilares cerebrales (10,11,25). Además, el sistema linfático de drenaje del cerebro puede favorecer la entrada directa y diseminación del virus al cerebro en caso de que esté dañada la integridad de la BHE. Se

supone que esta ruta linfática sea muy frecuente en el origen de las complicaciones neurológicas (8,10,11,25,53).

b) Vía neuronal retrograda:

Se conoce que una infección viral puede atacar directamente neuronas periféricas (invasión al SNP) y, aprovechar los propios mecanismos de transporte axonal para su entrada y extensión por el sistema nervioso (54,57). Obviamente y, sin dejar de tener evidencias contradictorias y polémicas (57), esta manera puede representar una vía más rápida, que cualquier otra conocida, a través de los propios nervios craneales. Para el caso del SARS-Cov-2 (enfermedad Covid-19), parece existir mayoritario consenso acerca de un proceso de neuroinvasión utilizando la vía olfatoria (8,27,29,31,44,45,47). La organización anatómica del sistema olfatorio humano puede resultar atractivo para la entrada del virus al cuerpo. Este sistema, como se conoce, se encuentra directamente conectado con el SNC. Las neuronas olfatorias proyectan sus dendritas a la cavidad nasal y extienden sus axones hasta penetrar en el bulbo olfatorio (SNC), desde donde ocurre una rápida diseminación hacia áreas cerebrales contiguas. Este mecanismo puede explicar aquellas manifestaciones neurológicas relacionadas con pérdida de sensibilidad olfatoria y gustativa.

Una vez diseminada la infección por el SNC, los virus pueden acumularse en diversas regiones cerebrales. Esta condición ha sido demostrada en estudios de Tronco Cerebral, específicamente en áreas fundamentales relacionadas con la función cardiorrespiratoria. Se ha postulado que, la presentación súbita y agravada de los síntomas respiratorios (SDRA) y, su dificultad para conseguir una adecuada respuesta terapéutica, podría ser resultado de una disfunción a nivel central (en los centros reguladores de tronco cerebral) (59-61).

Por otra parte, estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han demostrado alteraciones estructurales cerebrales en animales y humanos. Se han observado imágenes sugestivas de edema, desmielinización y necrosis en varias áreas: lóbulo temporal, ganglios basales y tálamo (59,62).

4.2. *Lesión neurológica indirecta.*

Se han postulado otros mecanismos de daño neurológico no relacionados, directamente, con la invasión viral al SNC:

a) Estado post-inflamatorio:

Se ha reportado que la tormenta de citoquinas que, produce el cuadro grave de la infección, puede provocar ruptura de la BHE y ser responsable de la instauración de diversas formas de encefalopatías (tóxica aguda, necrotizante, etc.). La tormenta de citoquinas es una cascada de activación de producción auto-amplificada de citoquinas como resultado de una respuesta inmune no regulada del huésped. En consecuencia, se produce una respuesta inflamatoria tipo sistémica que provoca una activación excesiva de las células inmunitarias y genera gran cantidad de células pro-inflamatorias. Adicionalmente, esta respuesta puede generar un trastorno de la coagulación con trombocitopenia que puede predisponer a los pacientes a padecer eventos cerebrovasculares (trombóticos y hemorrágicos) (34,37,38).

b) Alteraciones metabólicas:

La proliferación viral en el tejido pulmonar provoca una respuesta inflamatoria que reduce el intercambio gaseoso (a nivel alveolar) con la consecuente hipoxia que, alcanza al SNC. Con la hipoxia generada, se produce un incremento del metabolismo anaerobio y una vasodilatación cerebral, con edema celular e intersticial y obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, ocasionando hipertensión intracraneal e

isquemia que explican la cefalea intensa y, el deterioro de la conciencia hasta llegar al coma (35,36,61).

- c) Alteraciones de la regulación inmunológica: El daño neurológico en el curso de infecciones virales puede ser mediado por las disfunciones del sistema inmune. La patología de la infección viral y, su gravedad, está estrechamente vinculada al desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Recientes investigaciones, han confirmado secreción de gran cantidad de factores inflamatorios (interleukinas, factores de necrosis, etc) en cultivos de células neuronales y gliales infectadas por coronavirus. Todos los pacientes con estados infecciosos descontrolados han desarrollado encefalopatías tóxicas e hipóxicas (17,47,63-66).

Todos estos diferentes mecanismos explicados, son capaces de provocar muerte neuronal en la enfermedad por Covid-19. La neuroinvasión viral puede inducir muerte neuronal por apoptosis, necrosis y, menos frecuente, autofagia. La necrosis de neuronas ha sido revelada durante examen microscópico de cerebros infectados por Covid-19 (15,47,59).

Las condiciones epidemiológicas que caracterizan el enfrentamiento sanitario de la pandemia, exigirá que todo el personal médico esté familiarizado con el amplio espectro de síntomas y signos neurológicos de pueden presentarse como parte del cuadro clínico de la Covid-19. Aunque Covid-19 es una enfermedad de predominio respiratorio, existen numerosas evidencias (aquí, descritas) sobre la capacidad del virus SARS-Cov-2 de atacar al sistema nervioso, ya sea a partir de su unión a receptores ACE-2 de neuronas y neuroglías (capilares y, vasos sanguíneos de la circulación cerebral), mediante invasión directa a través del bulbo olfatorio (anosmia), a través de una ruta

sináptica hacia centro regulador cardiorrespiratorio en tallo cerebral (dificultad respiratoria agravada, hipoxia, SDRA y muerte) y/o, la propia hiperreactividad inflamatoria con 'tormenta de citoquinas' que puede diseminarse en el tejido nervioso al atravesar la BHE.

La inclusión de las manifestaciones neurológicas (y sus posibles complicaciones) en los protocolos de atención médica deben permitir optimizar su identificación temprana, incluyendo la exploración neurológica (signos de alarma) en la rutina de observación seriada (pesquisa comunitaria y rondas médicas). De igual manera, los pacientes con manifestaciones neurológicas de comienzo reciente pueden ser examinados y tratados con acciones terapéuticas eficientes a modo de prevenir la evolución a formas graves de la enfermedad.

Se requiere de más información para determinar cifras precisas de presentación, prevalencia, morbimortalidad, etc., de las manifestaciones neurológicas y, lo que es más importante, evaluar sus consecuencias, a corto y mediano plazo, en pacientes con Covid-19.

5. Consideraciones finales

Variante Ómicron: las observaciones y comentarios recogidos en esta revisión se relacionan con aquellas variantes del coronavirus SARS-Cov-2 reconocidas como Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2) y, no incluyen, portanto, referencias acerca de la nueva variante del virus conocida como cepa Ómicron (B.1.1.529). Ómicron, representa la quinta variante de preocupación (VOC, siglas en ingles), reconocida por la OMS y, la tercera (después de Alfa y Delta) en alcanzar presencia dominante, a nivel global (67,68). Esta nueva variante fue documentada, inicialmente, en el mes de noviembre de 2021, en la ciudad de Tshwane, provincia de Gauteng, Sudáfrica (extendiéndose rápidamente por todo el mundo, en unos pocos meses) (69).

Afortunadamente, a pesar de tener un poder de transmisión ~100 veces superior a la variante Delta, las primeras indicaciones médicas le reconocen entre 40-70 veces menos severa (predominando en su cuadro clínico, sintomatología ligera de infección del tracto respiratorio superior) (70-72).

Daño neurológico de Covid-19 en la población infanto-juvenil: Debe considerarse una limitación de este trabajo, su aporte de información sobre la presencia de manifestaciones neurológicas en niños y jóvenes (0-18 años), como consecuencia de la infección por coronavirus SARS-Cov-2. Sin embargo, es necesario señalar que los registros, en estas edades (sin ninguna restricción explícita en los requisitos de búsqueda), resultan inferiores a pesar de su elevada morbilidad y, el impacto ocasionado en educación y bienestar general (73-75). Este hecho, pudiera estar determinado por una reconocida baja patogenicidad del virus (menor cantidad de casos graves, hospitalizados y fallecidos) al comparar con adultos (76,77). Los autores reconocen una adicional motivación para completar y presentar una revisión al respecto, basándose en actualizadas recomendaciones (78).

Secuelas neurológicas en Covid-19: Aunque el tratamiento de este tema excede los objetivos propuestos en este trabajo, no hay dudas de su importancia actual teniendo en cuenta una clara preocupación de las instituciones sanitarias por su posible incidencia en la calidad de vida de los pacientes convalcientes, especialmente para aquellos que han padecido formas severas de la enfermedad. Existen revisiones, muy recientes, que intentan agrupar los diferentes estudios que describen una prolongada persistencia de determinados síntomas clínicos que han caracterizado la evolución de la enfermedad (usualmente denominado, síndrome post-Covid) (79-82). Una reciente revisión, reporta 33% de secuelas neuropsiquiátricas en los primeros 6 meses posteriores a la infección por Covid-19. Sin embargo, este valor se incrementa, en relación

directamente proporcional a la severidad de la enfermedad, hasta 39% para pacientes hospitalizados y, hasta 46% para pacientes tratados en cuidados intensivos. Entre las patologías más frecuentes, destaca: Demencia, entre 12-19%; Stroke/isquémico, entre 2-8%; Trastorno Ansiedad: entre 2-3% (83).

CONCLUSIONES

El virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad Covid-19, tiene propiedades neuroinvasivas y neurotrópicas que provocan liberación de sustancias pro-inflamatorias determinando un ciclo redundante y amplificado capaz de exacerbar el proceso neuroinflamatorio y neurodegenerativo, con graves consecuencias patológicas en poblaciones humanas vulnerables. Las manifestaciones neurológicas en la enfermedad Covid-19 pueden deberse a diversos mecanismos fisiopatológicos (muchos de ellos en actual polémica discusión) caracterizados por una invasión viral directa o, por mecanismos indirectos derivados de: estado infeccioso post-inflamatorio, alteraciones metabólicas y desregulaciones de la respuesta inmune (máxima expresión en la tormenta/citoquinas).

La comprensión precisa de los mecanismos de interacción de la infección viral con el sistema nervioso, resultarán esencial para evaluar sus posibles consecuencias patológicas y, por tanto, ayudar a desarrollar las mejores estrategias de diagnóstico, intervención y modalidades de tratamiento.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:

concepción/diseño del estudio: JAGV, IAR, OPC; recolección, análisis, interpretación de datos: JAGV, IAR, OPC, LLM, AMVS, YCDB; redacción del manuscrito/borrador: JAGV, IAR, OPC, LLM, AMVS, YCDB; revisión crítica y aprobación de versión final: JAGV, IAR, OPC, LLM; responsable de veracidad e integridad del trabajo: JAGV, IAR, OPC, LLM, AMVS, YCDB.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- 1) Cui J, Li F, Shi Z. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17(2): 181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
- 2) 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; 579(7798): 270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- 3) Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, ZH, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China. *Lancet.* 2003; 362 (8667):1353-8. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14630-2
- 4) Zaki AM, Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 2012; 367(7): 1814-20. doi: 10.1056/NEJMOa1211721
- 5) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al (China Novel Coronavirus Investigating and Research Team). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2019; 24(1): 1017-20. doi: 10.1056/NEJMOa2001017
- 6) Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. WHO declares global emergency: A review of 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020; 76(1): 71-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034
- 7) Conferencia de Prensa del MINSAP: Actualización sobre la situación epidemiológica de la COVID-19 en Cuba (31.01.2020). Disponible en: <http://www//CubaPorLaVida; www//COVID19>.
- 8) Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020; 26(2): 143-8. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5
- 9) Butala N. Neurological aspects of Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19). *Innov Clin Neurosci.* 2020; 17(4-6): 13-15. Disponible en: PMID: 32802586
- 10) Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 11) Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683-90. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
- 12) 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; 194: 105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921
- 13) Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020; 41(7): 1667-71. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3
- 14) 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; 143(10): 3104-20. doi: 10.1093/brain/awaa240
- 15) 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 Behav Immun.* 2020; 1(2): 357-63. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
- 16) Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A clinical update. *Front Med.* 2020; 127: 10436. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8
- 17) 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; 382(23): 2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597
- 18) Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Urban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in COVID-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(11): 2221-30. doi: 10.1002/acn3.51210
- 19) Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92: 418-23. doi.org/10.1002/jmv.25681

- 20) Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019; 16: 69 (1-22). doi: 10.1186/s12985-019-1182-0
- 21) Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections: more than just the common cold. *J Am Med Assoc*. 2020; 323(8): 707-8. doi: 10.1001/jama.2020.0757
- 22) Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020; 52: 910-41. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
- 23) Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>
- 24) Krett JD, Jewett GA, Elton-Lacasse C, Fonseca K, Hahn C, Au S, et al. Hemorrhagic encephalopathy associated with COVID-19. *J Neuroimmunol*. 2020; 577326 (1-4). doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577326
- 25) Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020; 20(2): 3151-5. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
- 26) Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(7): 995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- 27) Bender del Busto J, León-Castellón R, Mendieta-Pedroso M, Rodríguez-Labrada R, Velázquez-Pérez L. Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. *Anales ACC*. 2020; 10(2): e855. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/855>
- 28) Machado C. Cómo el SARS-CoV-2 ataca al Sistema Nervioso?. Trabajo para optar por el Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, 2020.
- 29) Machado C, DeFina P. Covid-19: Anosmia and Ageusia might be initial or unique symptoms. *SF J Clin Neurol*. 2020; 1(1): 1002 (1-7). Disponible en: <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0272.v1>
- 30) Weir EM, Reed DR, Pepino MY, Veldhuizen MG, Hayes JE. Massively collaborative crowdsourced research on COVID19 and the chemical senses: insights and outcomes. *Food Quality & Preference*. 2022; 97: 104483 (1-8). doi: 10.1016/j.foodqual.2021.104483
- 31) Zahra SA, Iddawela S, Pillai K, Choudhury RY, Harky A. Can symptoms of anosmia and dysgeusia be diagnostic for COVID-19?. *Brain Behav*. 2020; 10(11): e011839. doi: 10.1002/BRB3.1839
- 32) Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 27(2): 1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973
- 33) Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen, China. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(6): 110-8. doi: 10.3201/eid2606.200301
- 34) Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020; 135(23): 2033-40. doi: 10.1182/blood.202006000
- 35) Machado C. Silent or 'Happy' Hypoxemia: An urgent dilemma for COVID-19 patient care. *MEDICC Rev*. 2020; 22:85-86. doi: 10.37757/MR2020.V22.N4.9
- 36) Machado C. Severe COVID-19 cases: Is respiratory distress partially explained by CNS involvement?. *MEDICC Rev*. 2020; 22(2): 38-9. doi: 10.37757/MR2020.V22.N2.10
- 37) Orsini A, Corsi M, Santangelo A, Riva A, Peroni D, Foidelli T, et al. Challenges and management of neurological and psychiatric manifestations in SARS-Cov-2 (COVID-19) patients. *Neurol Sci*. 2020; 41(9): 2353-40. doi: 10.1007/s10072-020-04544-w
- 38) Zou L, Dai L, Zhang Y, Fu W, Gao Y, Zhang Z, et al. Clinical characteristics and risk factors for disease severity and death in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Front Med*. 2020; 7(1): 532-41. doi: 10.3389/fmed.2020.00532

- 39) Michalicova A, Bhide K, Bhide M, Kovac A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol.* 2017; 61: 393-400. doi: 10.4149/av_2017_401
- 40) He Q, Liu H, Huang C, Wang R, Luo M, Lu W. Herpes simplex virus 1-induced Blood-Brain Barrier damage involves apoptosis associated with GM130-mediated Golgi stress. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 2 (1-16). doi: 10.3389/fnmol.2020.00002
- 41) Tian J, Shi R, Liu T, She R, Wu Q, An J, et al. Brain infection by Hepatitis E virus probably via damage of the blood-brain barrier due to alteration of tight junction proteins. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 9: 52. doi: 10.3389/fcimb.2019.00052
- 42) Padrón AA, González C, Dorta A. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. *Rev Hab Cienc Med.* 2017; 16(5): 711-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000500005
- 43) Rodríguez JA, Pérez V, Mirabal A, Padrón AA, Castillo W, Gonzalez, et al. Epstein-Barr virus and Multiple Sclerosis. *FASEB J.* 2018; 32(1): 617-20. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/868/892>
- 44) Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Sarnelli G. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV-2 neuroinvasion?. *Brain Behav Immun.* 2020; 87(2): 93-4. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.060
- 45) Skinner D, Marro BS, Lane TE. Chemokine CXCL10 and coronavirus induced neurologic disease. *Viral Immunol.* 2019; 32(1): 25-37. doi: 10.1089/vim.2018.0073
- 46) 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; 19(5): 383-4. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5
- 47) Céspedes HR, Rodríguez DJ, Céspedes HA, Céspedes RA. Mecanismos neuroinvasivos y daño neurológico en infecciones por coronavirus. *Rev Cub Ped.* 2020; 92 (Suppl.): e1203. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1203>
- 48) Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 767-83. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
- 49) Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, Andreasi NG, Elia AE, Romito LM, et al. Effects of COVID-19 on Parkinson's disease clinical features: a community-based case-control study. *Mov Disord.* 2020; 35(8): 1287-92. doi: 10.1002/mds.28170
- 50) Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, Korell M, Mann E, Kinel DR, et al. The effect of the COVID-19 pandemic on people with Parkinson's disease. *J Parkinson's Dis.* 2020; 10(4): 1365-77. doi: 10.3233/JPD-202249
- 51) Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7(4): e761 (1-8). doi: 10.1212/NXI.0000000000000761
- 52) COViMS Registry. The COViMS database public data update. Disponible en: <https://www.COViMS.org>
- 53) Padrón AA, Dorta A. Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. *Rev Cub Inv Biomedicas.* 2020; 39(3): e868. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/868>
- 54) Aschman T, Schneider J, Greuel S, Meinhardt J, Streit S, Goebel HH, et al. Association between SARS-CoV-2 infection and immune-mediated myopathy in patients who have died. *JAMA Neurol.* 2021;78(8): 948-60. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2004
- 55) Machado C, Brock B, Schiff A. Reader Response: Skeletal Muscle and Peripheral Nerve Histopathology in COVID-19. *Neurology.* 2021; 97(18): 881-2. doi: 10.1212/WNL.0000000000012790
- 56) Mughal MS, Kaur IP, Alhashemi R, Rehman R, Du D. Acute viral myositis complicated by rhabdomyolysis: a sole manifestation of COVID-19 infection. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021; 11(2): 289-91. doi: 10.1080/20009666.2021.1878601
- 57) Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020; 41(11): 3039-56. doi: 10.1007/s10072-020-04708-8

- 58) Suh J, Mukerji SS, Collens SI, Padera RF, Pinkus GS, Amato AA, et al. Skeletal muscle and peripheral nerve histopathology in COVID-19. *Neurology*. 2021; 97(8): e849-e858. doi: 10.1212/WNL.0000000000012344
- 59) Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70(3): 311-22. doi: 10.33588/rn.7009.2020179
- 60) Cortés ME. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): importancia de sus potenciales efectos neurológicos. *Rev Ecuatoriana Neurol*. 2020; 29(1): 16-7. Disponible en: <http://revuecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00016.pdf>
- 61) Machado C, DeFina PA, Chinchilla M, Machado Y, Machado Y. Brainstem dysfunction in SARS-COV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress. *Neurol India*. 2020; 68(5): 989-93. doi: 10.4103/0028-3886.299165
- 62) Casez O, Willaume G, Grand S, Nemoz B, Lupo J, Kahane P, et al. Teaching NeuroImages: SARS-CoV-2-Related Encephalitis: MRI pattern of olfactory tract involvement. *Neurology*. 2021; 96: e645-e646. doi: 10.1212/WNL.0000000000011150
- 63) Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248
- 64) Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in severe SARS-Cov-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6): 1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
- 65) García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernandez-Perez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B, et al. Neurological comorbidity is a predictor of death in COVID-19 disease: a cohort study on 576 patients. *Front Neurol*. 2020; 11 (3): 781 (1-8). doi.org/10.3389/fneur.2020.00781
- 66) Romagnolo A, Balestrino R, Imbalzano G, Ciccone G, Riccardini F, Artusi CA, et al. Neurological comorbidity and severity of COVID-19. *J Neurol*. 2021; 268(3): 762-9. doi: 10.1007/s00415-020-10123-y
- 67) World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- 68) Papanikolaou V, Chrysovergis A, Ragos V, Tsiambas E, Katsinis S, Manoli A, et al. From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. *Gene*. 2022; 814: 146134 (1-5). doi: 10.1016/j.gene.2021.146134
- 69) Karim SSA, Karim QA. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 398: 2126-8. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6
- 70) Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int J Infect Dis*. 2021; 116(1): 38-42. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
- 71) Tureček P, Kleisner K. Symptomatic mimicry between SARS-CoV-2 and the Common Cold Complex. *Biosemiotics*. 2022; 10(1): 1-6. doi: 10.1007/s12304-021-09472-6
- 72) Zhang L, Li Q, Liang Z, Li T, Liu S, Qiangian C, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect*. 2022; 11(1): 1-5. doi: 10.1080/22221751.2021.2017757
- 73) Borrelli M, Corcione A, Castellano F, Fiori Nastro F, Santamaria F. Coronavirus disease 2019 in children. *Front Pediatr*. 2021; 28(9): 668484. doi: 10.3389/fped.2021.668484
- 74) Castillo-Martínez M, Castillo M, Ferrer M, González-Peris S. Depresión infanto-juvenil y otros aspectos de salud mental durante el confinamiento y la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19: encuesta en contexto escolar. *An Pediatr (Barc)*. 2022; 96(1): 61-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.09.013
- 75) Golberstein E, Wen H, Miller BF. Coronavirus Disease 2019 (COVID19) and mental health for children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9): 819-20. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1456
- 76) Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol*

- Immunol Infect. 2020; 53(3): 371-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
- 77) Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Mortari E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(6): 414-6. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30135-8
- 78) González P, Pérez-Moneo Agapito B, Albi MS, Aizpurúa P, Rodrigo MA, Fernández MM, et al (Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP y AEPap). COVID-19 en Pediatría: valoración crítica de la evidencia. *An Pediatr (Barc)*. 2021; 95(3): e1-e13. doi:10.1016/j.anpedi.2021.05.019
- 79) Callard F, Perego E. How and Why patients made Long-Covid? *Soc Sci Med*. 2021; 268: 113426 (1-5). doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
- 80) Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-Covid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinical Medicine*. 2021; 36: 100899 (1-13). doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100899
- 81) Liu YH, Chen Y, Wang QH, Wang LR, Jiang L, Yang Y, et al. One-Year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2022; e220461 (e1-e10). doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
- 82) Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022; 541586. doi: 10.1038/s41586-022-04569-5
- 83) Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236,379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(5): 416-27. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.16.21249950>