



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR CORONAVIRUS (SARS-CoV-2)

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

**Autor: Matías Alejandro Alonso Linares**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Javier Sáez Valero

## INDICE

RESUMEN O ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVO.....	5
METODOLOGÍA.....	5
Diseño.....	5
Fuentes de Datos.....	5
Tratamiento de la información.....	5
DESARROLLO.....	6
Síntomas y propagación del COVID-19 .....	6
Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2.....	7
Mecanismo de inflamación.....	8
Entrada al Sistema Nervioso Central .....	14
El COVID y su efecto sobre el sistema nervioso.....	14
El COVID-19 y la enfermedad de Alzheimer .....	16
El COVID-19 y otros diversos trastornos en el Sistema nervioso .....	21
DISCUSIÓN .....	23
CONCLUSIÓN .....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	28

## **RESUMEN O ABSTRACT**

La pandemia debida al nuevo coronavirus el SARS-CoV-2, agente patológico del COVID-19, ha supuesto un reto a nivel asistencial y global. La comunidad científica ha desarrollado un extraordinario esfuerzo para su tratamiento; pero más estudios siguen siendo necesarios para entender el comportamiento del virus para su control y erradicación.

Son muchos los aspectos por discernir sobre cómo afecta el SARS-CoV-2 a los múltiples sistemas en el cuerpo humano, particularmente al sistema inmunológico y su influencia sobre la salud en el individuo. Un ejemplo claro de esto es la cascada o tormenta de citoquinas que genera desajustes en el flujo de retroalimentación negativa sobre la inflamación, como mecanismo de defensa propiamente dicho. Ello derivaría en lesiones en tejidos y órganos.

Nuestro interés se ha centrado en el sistema nervioso central (SNC) y en el análisis de la relación del receptor ACE2 con el ingreso del virus en la célula, así como sus consecuencias sobre el desarrollo de patologías del SNC. En esta revisión se describen los principales protagonistas en el desarrollo de patologías postcovid a nivel del sistema nervioso y el empeoramiento de las condiciones de salud de pacientes con patologías ya preexistentes; como lo es el caso del empeoramiento neurológico de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Ilustrando las consecuencias que tiene el mimetismo molecular generado por estructuras del virus que ocasiona la existencia de anticuerpos, contra estructuras nerviosas.

En conclusión, esta revisión bibliográfica busca explicar las consecuencias de la infección por COVID-19 en el SNC y describir los mecanismos relacionados.

## INTRODUCCIÓN

La salud es y siempre ha sido un factor importante para los seres humanos y su desarrollo como sociedad. Se han llevado a cabo en la historia múltiples sucesos que han generado cambios en la manera en la que ésta se percibe. La salud propiamente dicha ha evolucionado con el pasar del tiempo, cada vez es un concepto que abarca mayor cantidad de frentes, lo que permite que sea abordada de múltiples maneras. Aun así, la presencia de enfermedades crónicas, infecciosas o de cualquier otro tipo de etiología generan estragos en la salud de cada individuo.

Las enfermedades como afectaciones directas a la salud que generan desequilibrios en el desempeño de cada individuo (por ejemplo: aquellas que son de carácter infeccioso), generalmente denotan problemas en magnitudes que bien podrían perjudicar a éste, a la comunidad y/o a las entidades sanitarias. Debido a lo que representan, lo normal es que se lleven a cabo planes para mitigar el posible impacto, por ejemplo, entre los años 2014 y 2016 hubo un brote principalmente en el continente africano del “virus del ébola” con una tasa de letalidad cercana al 50%, afortunadamente se llevaron a cabo medidas que evitaron la propagación a nivel mundial del virus <sup>(68)</sup>.

Asimismo, la ciudad de Wuhan, en China, fue el centro de atención mundial en diciembre de 2019, debido a un brote de una enfermedad respiratoria febril ocasionada por un coronavirus, que pasó a denominarse SARS-CoV-2, por su homología con el previamente descrito en años anteriores en Arabia Saudí, *severe acute respiratory syndrome coronavirus* o SARS-CoV-1 <sup>(1)</sup>. Al pasar de los días se fue propagando dentro del país a un punto en el cual las autoridades chinas se vieron obligadas a cerrar perimetralmente muchas zonas.

Para el 10 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió un aviso a todas las naciones para que se preparasen para un nuevo virus, ahora conocido como coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2, causante de una enfermedad respiratoria grave, tras reportarse inicialmente en China. El llamado que se llevó a cabo fue para que los países revisaran sus planes contra la influenza e identificasen las brechas, realizaran evaluaciones de riesgo y

planificaran la investigación, prevención y respuesta en caso de que el país experimentase un brote <sup>(64)</sup>.

El 20 de enero de 2020, se modificó la "Ley Nacional de Enfermedades Infecciosas" de China para convertir la patología por coronavirus de 2019 (COVID-19) en una enfermedad de clase B de declaración obligatoria y se modificó su "Ley de Sanidad y Cuarentena de Fronteras" para apoyar el esfuerzo de respuesta al brote de COVID-19. A continuación, el 23 de enero, el Gobierno chino comenzó a limitar el movimiento de personas dentro y fuera de Wuhan, y dos días más tarde, anunció responder a la epidemia y prevenir una mayor propagación del COVID-19 <sup>(2)</sup>.

El 30 de enero, la OMS declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de interés internacional, lo que significaba que existía la posibilidad de transmisión mundial del virus. El 11 de marzo, la OMS declaró que el COVID-19 era una pandemia, ya que casi todos los países estaban notificando la presencia del virus <sup>(64)</sup>.

A su vez esta pandemia ha generado ingentes repercusiones sociales y económicas, además de gravísimas consecuencias sanitarias, motivado por la alta incidencia de los casos en la población.

Debido a su gran impacto negativo sobre el panorama mundial en los últimos 2 años, es importante comprender el o los mecanismos implicados en la propagación y desarrollo de este virus, así como su acción sobre el sistema inmunológico y cómo éste a su vez se encuentra implicado en la alteración directa o indirecta de otros sistemas, como por ejemplo, el sistema nervioso, en el que se generan problemas tanto al momento de hacerse presente la infección como *a posteriori*, una vez que el paciente ya se ha recuperado de SARS-CoV-2.

En esta revisión también se describirá la importancia de la proteína que funciona como receptor, que utiliza el virus para infectar las células del cuerpo humano, el receptor ACE2, y su relación con el ingreso del SARS-CoV-2 en las células del individuo. Los niveles de expresión tisular, y sus alteraciones patológicas

pueden tener consecuencias a diferentes niveles; se revisará con especial atención a la Enfermedad de Alzheimer que se ve perjudicada por una posible alteración del receptor ACE2 lo que podría incrementar el riesgo de Alzheimer.

## **OBJETIVO**

La finalidad de esta investigación bibliográfica es describir los principales síntomas neurológicos en pacientes afectados por SARS-CoV-2, y evaluar los factores que permitan explicar la influencia de los posibles mecanismos de entrada del virus al sistema nervioso central (SNC) en el individuo, centrándose así en las consecuencias que tiene éste para generar problemas en dicho sistema. Por otro lado, también se revisará cómo algunos factores protagonistas de las cascadas inflamatorias generados como consecuencia de una infección por SARS-CoV-2 pueden afectar al SNC y su influencia en distintas enfermedades neurológicas.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño**

Revisión bibliográfica contemplando bases de datos de interés científico.

### **Fuentes de Datos**

La data se consiguió principalmente en Medline, base de datos de interés para el desarrollo de actividad científica en campos de ciencias de la salud, potenciado por el buscador PUBmed.

### **Tratamiento de la información**

Para ajustar la terminología se utilizó la biblioteca de términos de ciencias de la salud para usar luego los términos MeSH en la búsqueda mediante PUBmed. Las palabras claves fueron COVID-19 y Central Nervous System.

La ecuación final de búsqueda fue: ("COVID-19"[MeSH Terms] AND "Central Nervous System"[MeSH Terms]) AND ((y\_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (review[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))

Los criterios de inclusión fueron artículos de los últimos 5 años, en inglés y centrados en humanos adultos.

## **DESARROLLO**

### **Síntomas y propagación del COVID-19**

Entender cómo se contagia y propaga la enfermedad es importante para evitar su transmisión, así como el desarrollo del tratamiento y/o cura, por lo tanto, las medidas de salud pública deben basarse en directrices que generen cambios positivos en la salud de la población que puede ser susceptible.

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La propagación del virus se produce de persona a persona, tras el contacto estrecho con una persona infectada, por exposición a la tos, los estornudos, las gotitas respiratorias o los aerosoles. Estas partículas pueden ingresar en el cuerpo humano por inhalación a través de la nariz o la boca, iniciando su replicación en las células de la mucosa del tracto respiratorio <sup>(66)</sup>. Se entiende que la infección se vectoriza principalmente a través de grandes gotas respiratorias que contienen el virus del SARS-CoV-2 <sup>(67)</sup>.

De acuerdo con los datos obtenidos el periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 5 días, dependiendo también de la cepa; y los síntomas más destacados de COVID-19 incluyen fiebre, tos y fatiga, seguidos de (o asociados a) dolor de cabeza, disnea y hemoptisis, Síndrome de dificultad respiratoria aguda, problemas cardíacos agudos, neumonía y la alteración de la conciencia. La disfunción gustativa/olfativa fueron síntomas comunes en las personas infectadas de COVID-19, al menos con las primeras cepas. En casos graves también se ha observado fallo multiorgánico.

En España, para finales de octubre del 2021 con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes variaron entre los siguientes porcentajes: fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%) <sup>(69)</sup>.

En este contexto, se han notificado alteraciones del SNC en aproximadamente el 25% de los pacientes con COVID-19. Además, en algunos pacientes se han observado alteraciones del estado mental, delirios y trastornos electrolíticos y metabólicos <sup>(3,5)</sup>.

### **Mecanismo de entrada del SARS-CoV-2**

El coronavirus SARS-CoV-2 utiliza la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) como receptor para su invasión celular e infecta principalmente a las células epiteliales bronquiales ciliadas y a los neumocitos de tipo II <sup>(4)</sup>. El virus invade la célula huésped a través de la glicoproteína (S) (*spike* o proteína S) en la superficie del SARS-CoV-2, el cual se une a los receptores ACE2 de la membrana celular <sup>(7)</sup>.

En el cuerpo humano se pueden destacar el parénquima neural, la mucosa nasal, la lámina cribosa, el transporte axonal retrógrado y el bulbo olfativo entre las posibles rutas de entrada para el virus al SNC <sup>(5)</sup>. Otro mecanismo de entrada en las células huésped se relaciona con las integrinas, a través de su secuencia RGD (formado por Arginina, Glicina y Aspartato) en sus proteínas de espiga <sup>(7)</sup>. Las integrinas son una familia de proteínas que se unen a péptidos que contienen la secuencia de tres aminoácidos: arginina, glicina, ácido aspártico (los denominados RGD), y actúan como receptores que ponen en comunicación la matriz extracelular con el interior celular regulando la adhesión, la migración, la división y los movimientos celulares, a su vez estas se encuentran formadas por una subunidad  $\alpha$  y una  $\beta$  <sup>(58)</sup>.

Es importante destacar que la familia  $\beta 1$  de integrinas (la cual participa en la unión de las células a la matriz extracelular) está estrechamente asociada con el ACE2, motivo que explicaría el mecanismo de ingreso anteriormente citado <sup>(7)</sup>.

El mecanismo relacionado con las integrinas sugiere que se promueve la infección mediante la activación de las vías de transducción, que involucran la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), que genera la entrada del ligando al receptor, en este caso el virus, y la infección de la célula huésped <sup>(7)</sup>.



Para que la proteína S se una a los receptores ACE2 en la célula huésped y, por lo tanto, genere una infección por SARS-CoV-2, es necesaria la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) que participa en el proceso de escisión. Dicha proteína se encuentra expresada en las células sustentaculares del epitelio olfativo, lo que podría explicar el deterioro olfativo. Esto quiere decir que la TMPRSS2 escinde la proteína S viral en dos subunidades, S1 y S2, que facilitan la unión al interactuar con el receptor ACE2 y fusionarse con la membrana, este proceso activa el virus y, por lo tanto, promueve la entrada viral en la célula huésped <sup>(59)</sup>.

### **Mecanismo de inflamación**

Respecto a una infección viral del SNC, el ACE2 está también presente en el cerebro, aunque su nivel de expresión no es de los más altos <sup>(32)</sup>. Por lo tanto, es discutido cuál es el mecanismo que produce la inflamación cerebral que acompaña al virus y es responsable de los casos de afectación central más graves causados por SARS-CoV-2. Existen al menos cuatro posibles mecanismos patogénicos que pueden explicar el efecto perjudicial del SARS-CoV-2 en el SNC: 1. Encefalitis viral directa, 2. Inflamación sistémica, 3. Disfunción de órganos periféricos (hígado, riñón, pulmón), y 4. Alteraciones cerebrovasculares <sup>(32)</sup>. Estos posibles mecanismos no son incompatibles entre sí y posiblemente coexistan.

Sea como fuere, la relación de la afectación del SNC con la inflamación es manifiesta. Después de unirse a el ACE2 en las células epiteliales respiratorias, y luego en las células epiteliales de los vasos sanguíneos, el SARS-CoV-2 desencadena la formación de una tormenta de citoquinas, con una marcada elevación de los niveles de las proinflamatorias interleucina-1 (IL1), interleucina-6 (IL6) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) <sup>(26)</sup>. De cualquier modo, los altos niveles de estas citoquinas aumentan la permeabilidad vascular, el edema y la inflamación generalizada con el consiguiente daño en múltiples órganos, incluyendo el cerebro <sup>(27)</sup>.

La tormenta de citoquinas también desencadena cascadas de hipercoagulación para causar coágulos sanguíneos pequeños y grandes <sup>(26)</sup>. La hiperactivación combinada de marcadores inflamatorios, lesión vascular y factores de coagulación, contribuyen al Síndrome del Distrés Respiratorio (SDRA), insuficiencia renal, lesión hepática, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, así como a múltiples afecciones neurológicas <sup>(27)</sup>.

Entre las células inmunes que se ven afectadas por el SARS-CoV-2 se pueden encontrar las siguientes:

- **Neutrófilos:** son un tipo de células del sistema inmunitario, considerados como la “fuerza de choque” de la inflamación, son los primeros leucocitos sanguíneos que entran en un tejido infectado o dañado <sup>(61)</sup>. Se ha demostrado en estudios de modelos transgénicos murinos (ratones con características específicas) que expresan el ACE2 humano, susceptibles de infección, los cuales fueron infectados con SARS-CoV-2, que los neutrófilos, además de los linfocitos y los macrófagos, se acumulan en el epitelio alveolar, causando un engrosamiento de las paredes alveolares que conduce a una lesión pulmonar <sup>(8)</sup>.
- **Células dendríticas:** son un tipo de “células centinelas” que pueden reconocer la presencia de patógenos y, cuando están activadas, pueden migrar al tejido linfático, donde tienen una participación crucial en la presentación de antígenos <sup>(60)</sup>. Las interacciones específicas de las células dendríticas en respuesta al virus, sugiere que el número de estas se reduce en la fase aguda, aun así, existen datos que plantean que hay aumentos de células dendríticas maduras en lavados bronco-alveolares de pacientes con COVID-19, lo que sugiere que estas células participan en la respuesta a la infección <sup>(9)</sup>.
- **Macrófagos:** son las células predominantes en la mayoría de las reacciones inflamatorias crónicas. Estos contribuyen en las reacciones inflamatorias secretando citoquinas y factores de crecimiento, que actúan

sobre diversas células, destruyendo los agentes invasores y tejidos extraños, y/o activando otras células <sup>(61)</sup>. Se ha demostrado que luego de la infección por COVID-19 de las células en los pulmones, los macrófagos alveolares junto con las células epiteliales vecinas y las células endoteliales, reconocen los patrones moleculares asociados al daño la liberación de ATP, ácidos nucleicos y responden desencadenando la liberación de citoquinas proinflamatorias <sup>(10)</sup>. El problema es que los macrófagos que expresan la ACE2, como los que se encuentran en los pulmones, son susceptibles a la infiltración e infección por el virus <sup>(10)</sup>. Según una revisión en el *Journal of Leukocyte Biology* en su explicación acerca de las cascadas de citoquinas, el SARS-CoV-2 puede infectar macrófagos a través de ACE2, desencadenando la activación atípica de macrófagos que conducen a la producción de interleucina proinflamatorias como la IL6 (Interleucina 6), cuya expresión se da en el bazo y en los macrófagos de los ganglios linfáticos, que a su vez incrementa la expresión de TNF $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral Alpha), IL10 (Interleucina 10 antiinflamatoria) y la expresión de PD1 (proteína de muerte celular programada 1) que se encuentra en los macrófagos<sup>(11)</sup>.

- **Células T:** entre las principales funciones de las células T se encuentran las de erradicar las infecciones producidas por los patógenos intracelulares y activar otras células, como los macrófagos y los linfocitos B <sup>(62)</sup>. El SARS-CoV-2 afecta la presencia de estas células ya que inhibe las respuestas inmunes mediadas por células T, mediante la regulación a la baja de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I y II <sup>(12)</sup>. El agotamiento de las células encargadas de eliminar patógenos invasores o células infectadas, como lo son las T citotóxicas y las células NK (Natural Killer), permite la persistencia viral. Este agotamiento, indicado por la regulación al alza del heterodímero CD94/NKG2A encargado de la inhibición de la producción de NK, en las primeras etapas de la infección, está relacionado con la progresión de la enfermedad <sup>(12)</sup>. Es pertinente comentar que las células T carecen de expresión del

receptor ACE2, pero pueden verse afectados por el SARS-CoV-2. También se encontró que en las células T CD8+ (encargadas de la eliminación de las células infectadas o afectadas por patógenos) en pacientes con COVID-19 producen niveles más bajos de citoquinas IL2 (Interleucina 2 que funciona como regulador de los linfocitos), IFN $\gamma$  (Interferón Gamma, activador de macrófagos y linfocitos) y Granzima B (proteasa importante en el proceso de apoptosis celular) en comparación con individuos sanos, mediante la presencia de estos datos se podría sugerir que existe una disminución de actividad por parte de las T CD8+ lo que llevaría a cabo una posible menor eliminación de células afectadas por la presencia del virus<sup>(12)</sup>. En las células T de sangre periférica de pacientes graves en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), la expresión del receptor PD-1 (muerte celular programada-1, cuyo receptor es el PD-L1, una vez que entra en contacto el ligando con su receptor se lleva a cabo la destrucción de aquellos linfocitos T cuya funcionalidad se vea comprometida) fue mayor en comparación con las células T en donantes sanos y pacientes con enfermedad leve <sup>(12)</sup>. Sea cual sea el mecanismo de estos hallazgos se deduce que el SARS-CoV-2 puede poseer una capacidad inmunosupresora sobre las células T.

- **Células B:** son linfocitos especializados en la generación de la respuesta humoral y generación de anticuerpos específicos. Se ha descrito que en pacientes con COVID-19 gravemente infectados, el recuento de células B disminuye en comparación con los pacientes levemente infectados <sup>(11)</sup>. A su vez también existen datos que explican la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos y células B de memoria en pacientes que se han recuperado de COVID-19 <sup>(14)</sup>. Por otro lado, algunos estudios sugieren que uno de los problemas que podrían ocurrir después de la infección y la recuperación, es que la neutralización producida por los anticuerpos y las células de memoria sea menor en los casos más leves, en comparación con los casos más graves. Esto sugiere que una

respuesta inmune inicial más fuerte podría proporcionar mayor protección frente a la reinfección posterior <sup>(12)</sup>.

El sistema inmune se encuentra altamente involucrado en la evolución del SARS-CoV-2 en el individuo por lo cual podemos especificar algunas de las citoquinas involucradas en este proceso infeccioso. Al ser un sistema propiamente dicho, este compuesto por una serie de células especializadas, por lo que este debería poseer su propia forma de comunicarse entre ellas, ese es uno de los usos principales de las citoquinas, las cuales son los mediadores proteicos o polipeptídicos sintetizados y liberados por las células del sistema inmunitario durante la inflamación <sup>(60)</sup>.

Entre las citoquinas implicadas en la cascada proinflamatoria generada por el SARS-CoV-2 se encuentran:

- **GM-CSF:** el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, cuya función principal es la de incrementar el crecimiento de las células progenitoras de los leucocitos y aumentar el número de leucocitos en la sangre <sup>(60)</sup>. Se ha determinado que en pacientes con SARS-CoV-2 se ha evidenciado un incremento de su presencia <sup>(15)</sup>. Se están realizando ensayos clínicos que demuestren la capacidad de anticuerpos anti-GM-CSF para reducir la inflamación generada por GM-CSF <sup>(15)</sup>.
- **IL6:** una interleucina producida por los macrófagos y linfocitos cuya función principal es la de generar acciones inflamatorias <sup>(60)</sup>. Se han encontrado altos niveles de IL6 en la etapa aguda, asociada con lesiones pulmonares en pacientes con SARS-CoV-2. La IL6 puede inducir la respuesta inflamatoria debido a la invasión del SARS-CoV-2 del tracto respiratorio <sup>(16)</sup>. La evidencia sugiere que los pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria grave y SARS-CoV-2 tienen desregulación inmune o síndrome de activación de macrófagos, los cuales se caracterizan por citoquinas proinflamatorias <sup>(17)</sup>. De este modo, una característica clave de esta desregulación inmune mediada por

SARS-CoV-2 sería la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias por parte de los monocitos <sup>(17)</sup>.

- **IL10:** citoquina producida principalmente por monocitos (células fagocíticas no especializadas) y linfocitos Th2 (linfocitos específicos que generan una respuesta humoral y no celular) caracterizados porque inhiben la producción de citocinas y disminuyen la inflamación <sup>(60)</sup>. Se han descrito casos de SARS-CoV-2 en los cuales los niveles de la citoquina antiinflamatoria IL-10 aumentan, esto motivado a que las células T reguladoras producen dicha citoquina cuando se encuentran expuestos o en contacto con el patógeno, esto se asocia con pacientes gravemente enfermos <sup>(18)</sup>. Las infecciones virales en el pulmón hacen que la IL10 aumente, lo cual genera una retroalimentación negativa que tiene como consecuencia una disminución de la respuesta inflamatoria innata, como la citotóxica (células NK y Linfocitos T) y evite así la destrucción del virus, por lo cual esta termina siendo más lenta, por lo que el proceso en curso de la enfermedad sea más largo y complicado de tratar <sup>(18)</sup>. Por otro lado, existe la posibilidad de que los niveles de citoquinas se encuentren más altos de lo normal lo que podría generar que la inmunidad adaptativa sea ineficaz, exacerbando así los efectos del SARS-CoV-2 sobre la inflamación pulmonar, lo cual podría terminar en una lesión en dicha zona.
- **IL7:** esta interleucina juega un papel importante en la diferenciación de los linfocitos y se han notificado casos de un incremento de los niveles de IL7 en casos graves de COVID-19 <sup>(20)</sup>.
- **IL1:** interleucina encargada de regular la migración celular a los sitios de infección, produce inflamación, fiebre y otras reacciones inmunes (60). Se ha descrito cierta relación con la disminución de la función pulmonar y aumento de la carga viral (18).

- **IL2:** esta interleucina estimula la proliferación, maduración y activación de los linfocitos T, B y NK (Natural Killer). Se ha notificado que en casos severos y graves existen niveles altos de esta citoquina <sup>(19)</sup>.
- **IL12:** esta citoquina en las infecciones virales se basa en efectos quimiotácticos directos sobre la infiltración de células NK, aumentando su unión a las células endoteliales vasculares. Las células secretan IFN- $\gamma$  (interferón Gamma), que participa en la retroalimentación positiva al aumentar la producción de IL12 <sup>(21)</sup>. Se han observado pacientes con SARS-CoV-2 con altos niveles de IL12.

### **Entrada al Sistema Nervioso Central**

Es común que algunas infecciones virales (por ejemplo, el virus de la gripe) pueden causar pérdida de la función olfativa <sup>(51)</sup>. La evidencia sugiere que el SARS-CoV-2 puede ingresar al SNC a través del nervio olfativo en la cavidad nasal, mediante la combinación de su proteína espiga con receptores ACE2 en varias células del epitelio olfativo, lo que lleva a la pérdida de olfato y, finalmente, a la diseminación viral a estructuras más profundas en el cerebro <sup>(52)</sup>. Se propuso otra vía que indica una propagación retrógrada a través de la transferencia sináptica utilizando un mecanismo de endocitosis o exocitosis y un mecanismo de transporte axonal rápido de vesículas que mueve el virus a lo largo de los microtúbulos de regreso a los cuerpos celulares neuronales <sup>(73)</sup>. Se ha demostrado en autopsias de pacientes que padecieron COVID-19 la presencia de ARN viral <sup>(74)</sup>. No obstante, otras vías de infección pueden ser responsables de la invasión viral del SNC, como comentaremos más adelante.

### **El COVID y su efecto sobre el sistema nervioso.**

Luego de la invasión cerebral, el SARS-CoV-2 estimula la astrogliosis reactiva, la activación de la microglía y la cascada neuro inflamatoria. En consecuencia, la barrera hematoencefálica se ve comprometida debido a la inflamación

sistémica, se altera la homeostasis cerebral y se dan condiciones de muerte neuronal <sup>(29)</sup>. En concreto la infección del tronco cerebral podría dificultar la regulación cardiovascular y respiratoria a través de las células neurales quimiosensoras de las células neuronales. La alteración de la función ventilatoria del pulmón agravaría la insuficiencia respiratoria provocando una intensa hipoxia <sup>(29)</sup>.

La combinación de la hipoxia y neuroinflamación destruye la estructura cortical y del hipocampo, dando lugar a graves trastornos neurológicos. Según la propuesta de invasión directa del SNC, el SARS-CoV-2 provoca la liberación de mediadores inflamatorios que conducen hacia una mayor permeabilidad de la BHE (barrera hematoencefálica) y una mayor hipoxia <sup>(30)</sup>. Casi todos los síntomas neurológicos se manifiestan durante la fase inicial de la enfermedad. Los mediadores inflamatorios se encuentran implicados en las manifestaciones del SNC, y los procesos inmunológicos en las anomalías del sistema nervioso periférico (SNP), por otro lado, el sistema neuro esquelético se ve afectado por la presencia del SARS-CoV-2, esto se puede evidenciar en el desarrollo de enfermedades como la Miastenia Graves (MG).

Entre los marcadores inflamatorios se encuentran; IL6, IL1, la proteína 4 asociada al citoesqueleto (CKAP4), y la galectina 9 (Gal-9) <sup>(5)</sup>.

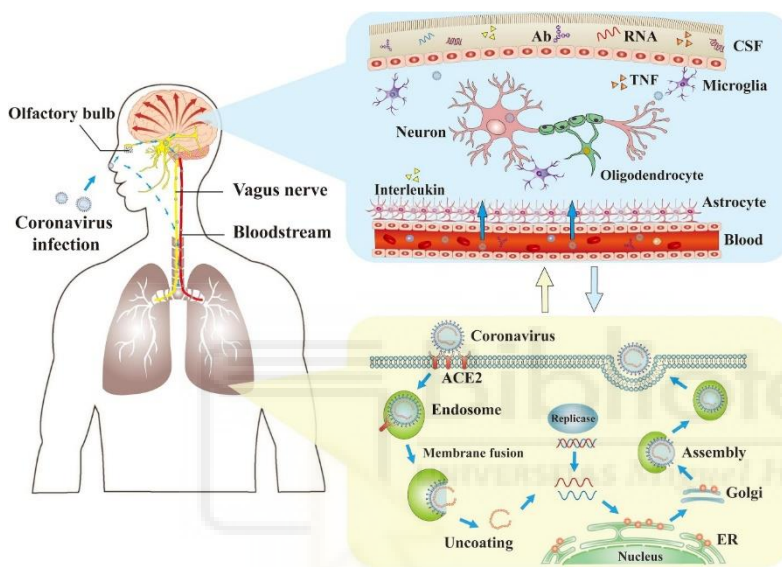
El virus también puede eludir la protección de la BHE infectando macrófagos e infiltrantes en el SNC <sup>(22)</sup>. Otra forma en que el virus puede interrumpir la BHE proviene de la inflamación sistémica involucrada en la respuesta a la infección viral en los pulmones. Los astrocitos (células de soporte en el SNC) son un componente de la BHE y, como tales, recibirían señales de las citoquinas proinflamatorias en circulación <sup>(23)</sup>. Por lo que se podría deducir que el SARS-CoV-2 entre en el SNC también por esta vía, lo que lleva a la neuroinflamación.

Al ser las células inmunes nativas en el SNC, la microglía se activará cuando se produzca una lesión en el cerebro o una infección <sup>(23)</sup>. La microglía cumple una amplia gama de funciones que incluyen, entre otras, regulación de la plasticidad neuronal, limpieza de fragmentos de proteínas cerebrales, poda sináptica, regulación del parénquima cerebral y recepción de información del sistema



inmunológico periférico. La infección por SARS-CoV-2 podría provocar el fenotipo de microglía proinflamatoria, que puede presentarse en un paciente como un trastorno neurodegenerativo, facilitado por la alteración en las funciones de las células microgliales (23).

Finalmente, la entrada viral, a través de los receptores ACE2, en las neuronas puede causar un grave daño neurológico. Es muy probable que esta infección viral pueda acelerar un incremento en el desarrollo de patologías neurológicas (24).



**Figura 1. El mecanismo de infección por Coronavirus y el daño neurológico que puede generar.**  
 Ab: Anticuerpo; ACE2: Enzima convertidora de Angiotensina; CSF: Fluido cerebroespinal; ER: Retículo endoplasmático; TNF: Factor de necrosis tumoral.  
 Tomado de Wu et al. 2020 (30).

### El COVID-19 y la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que afecta a la memoria y al aprendizaje, al comportamiento y al rendimiento cognitivo del paciente. La afectación del cerebro es generalizada en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, incluyendo regiones involucradas en los procesos de memoria y aprendizaje, como el hipocampo; observándose en todas ellas la deposición extracelular del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), y la intracelular de los ovillos neurofibrilares (NFT, del inglés *neurofibrillary tangles*) formados por la proteína citoesquelética tau anormalmente hiperfosforilada (25).

Se ha discutido si los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden tener un mayor riesgo de desarrollar COVID-19, sin dejar de tener en cuenta el hecho de

que los afectados por la Enfermedad de Alzheimer se ven afectados a nivel respiratorio <sup>(28,70)</sup>. Desde un punto de vista meramente funcional puede que estos pacientes no sean capaces de seguir las recomendaciones de las autoridades de salud pública sobre la prevención de la infección por el SARS-CoV-2, como la higiene de las manos, cubrirse la boca y la nariz al toser, mantener la distancia física con los demás o permanecer en casa. Es posible que no entiendan, aprecien o recuerden estas y otras indicaciones. Además, si tienen depresión, malestar, reducción de la movilidad y apatía, también pueden no querer o no poder cumplir estas normas <sup>(25)</sup>.

En lo referente a los trabajos que han analizado variables relacionadas con afectación por COVID-19, se ha reportado que el nivel plasmático de citoquinas inflamatorias se asocia con el estado de progresión de la Enfermedad de Alzheimer y se relacionan con la respuesta inmunitaria <sup>(5)</sup>. Del mismo modo, previamente el rendimiento cognitivo se había relacionado inversamente con la elevación periférica crónica de la IL6 <sup>(18)</sup>.

- **IL6:** de acuerdo con un estudio realizado en ratones transgénicos se llegó a la conclusión de que los ratones deficientes en IL6 conservan una mejor memoria de referencia y espacial y demuestran un mejor rendimiento cognitivo <sup>(30)</sup>. Es posible que la cascada de señalización de IL6 se asocie con la memoria, al menos con su mantenimiento y restauración, a pesar de que el mecanismo no se ha dilucidado <sup>(31)</sup>. Así, se podría asociar un incremento de la pérdida de memoria o deficiencias neurológicas a los aumentos de IL6 en el Alzheimer, ya que la neuroinflamación, con gran participación de IL6, tiene como consecuencia una afectación neurodegenerativa.
- **NLRP3 y la IL1:** los inflamosomas son complejos enzimáticos multiproteínicos que se forman en el citosol de la célula en respuesta a infecciones o lesiones celulares, que producen por mecanismos proteolíticos generados por enzimas de degradación celular formas activas de citocinas inflamatorias como lo es la IL1 <sup>(61)</sup>. Los inflamosomas

pueden formarse con varias proteínas detectoras distintas. Los detectores de la familia NLR encontrados en diferentes inflamomas son NLRB, NLRC4 y al menos seis proteínas NLRP<sup>(61)</sup>. El inflamoma que contiene el dominio detector de pirina 3 de repetición rica en leucina, NLRP3, parece ser un mediador en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer<sup>(37, 38)</sup>. Críticamente, la activación del inflamoma NLRP3 puede potencialmente agravar la Enfermedad de Alzheimer debido a que puede afectar el aclaramiento microglía del péptido A $\beta$ <sup>(40)</sup>. En este contexto, se ha demostrado que la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la infección por SARS-CoV-2 está mediada en parte por la sobreestimulación en la vía del inflamoma NLRP3<sup>(39)</sup>. Una investigación reciente en modelos murinos transgénicos de taupatía demuestra que una sobre activación generada sobre NLRP3 e IL1 mediaría la formación patológica de ovillos neurofibrilares, además de incrementar la activación de caspasas que incrementan el deterioro de las estructuras implicadas en el proceso de memoria, lo que también hace pensar que los pacientes con COVID-19 pueden experimentar una inducción o fuerte agravamiento de la neurodegeneración asociada a taupatía<sup>(33)</sup>. También se ha demostrado que la proteína ORF3a del coronavirus SARS-CoV-2 induce la vía apoptótica extrínseca en células humanas<sup>(41)</sup> y activa el inflamoma NLRP3, que a su vez recluta a las caspasas (enzimas que participan en los procesos de degradación celular)<sup>(42)</sup>. Por otro lado, el SDRA puede estimular rápidamente la respuesta inmune innata y conducir a la activación del inflamoma NLRP3<sup>(33,43,44)</sup>. En base a lo anteriormente descrito, se puede entender que la infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar la activación de NLRP3 a través de mecanismos directos o indirectos, cómo, por ejemplo; generado por el SDRA. También se puede afirmar que la secreción elevada de IL1 $\beta$  a través de la activación de la NLRP3 puede contribuir al empeoramiento del individuo en cuanto al padecimiento de la enfermedad de Alzheimer<sup>(45)</sup>.

- **CKAP4:** proteína 4 asociada al citoesqueleto, aunque no se ha relacionado con el desarrollo patológico de la enfermedad de Alzheimer, se ha descrito una relación con la supervivencia de las células progenitoras nerviosas; en presencia de COVID-19 es un valor en suero que se puede ver altamente perturbado <sup>(34)</sup>.
- **APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4:** la apolipoproteína E (APOE) es el principal transportador de colesterol en el SNC y también es un importante constituyente de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL por el inglés *very low density lipoprotein*). Con tres variantes alélicas,  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 y  $\epsilon$ 4, los individuos portadores del alelo  $\epsilon$ 4 tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, llegando hasta más de 10 veces en los portadores de dos copias de  $\epsilon$ 4. <sup>(7,37)</sup>. De acuerdo con un estudio reciente del Reino Unido se informó que existe un mayor riesgo de contraer COVID-19 en las personas que son portadoras de APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 <sup>(35)</sup>. Lo anterior puede situar a las personas con APOE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 e infección por SARS-CoV-2 con un mayor riesgo de progresión patológica y deterioro cognitivo. También, parece que los pacientes con demencia son más propensos a tener comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes o neumonía, que los que no tienen demencia, lo que aumenta su riesgo de morbilidades graves o incluso de muerte si contraen el COVID-19 <sup>(28)</sup>. Por otro lado, también se indica que la variante  $\epsilon$ 4 influye en la hemodinámica cerebral, como la fuga de la barrera hematoencefálica y la angiopatía amiloide cerebral <sup>(37,80)</sup>.
- **IL17:** esta interleucina es producida por las células T helper 17 y se ha descrito que esta se encuentra implicada en la patogénesis de enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad de Alzheimer <sup>(46)</sup>. Las principales dianas de la IL17 son los neutrófilos, que pueden promover la inflamación y el daño tisular del SNC, tras la estimulación por esta.

- **TNF $\alpha$** : se vincula con la inflamación periférica y central, también se asocia a la modulación de mecanismos neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer <sup>(47)</sup>, y como se ha comentado está relacionado con el COVID-19.
- **Sistema Renina-Angiotensina y ACE2**: el sistema renina-angiotensina se caracteriza por realizar un conjunto de actividades de origen hormonal que regulan la actividad cardiovascular. Este sistema posee 2 rutas de activación; y se ha propuesto que el SARS-CoV-2 induce la regulación a la baja del receptor ACE2, afectando la activación de la vía en la cual se denota implicado el ACE2 propiamente dicho <sup>(72,79)</sup>. Esta afectación, a su vez, conduce a la sobre estimulación de la vía clásica del sistema renina-angiotensina en la que se puede generar estrés oxidativo, neuroinflamación, vasodilatación y eventos trombóticos. Los modelos animales mostraron que la corteza cerebral estaba implicada de forma desigual con células infectadas en regiones sensoriales, una alta densidad de células infectadas en la mayoría de las regiones cerebrales excepto en el cerebelo y en algunos casos se observó que el SARS-CoV-2 puede inducir una alteración de la topología vascular en la corteza <sup>(72,79)</sup>. En el sistema nigrostriatal, la hiperactivación de la vía clásica del sistema renina-angiotensina exacerba la respuesta inflamatoria microglial, contribuyendo a la degeneración dopaminérgica, lo que podría favorecer la progresión de la enfermedad de Alzheimer <sup>(48)</sup>.
- **Estrés oxidativo**: caracterizado por un incremento de las moléculas con radicales libres, bien sean lípidos inestables, especies reactivas de oxígeno (ROS) y/o cualquier otra molécula desequilibrada. Se ha informado que el estrés oxidativo, desencadenado por un estado de desequilibrio entre los radicales libres, moléculas inestables electrónicamente y el sistema de defensa antioxidante (Glutación, tioredoxina, entre otros), está involucrado en la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 <sup>(49)</sup>. Se encontró que la peroxidación lipídica

puede generar disfunción oxidativa de complejos clave relacionados con la energía en las mitocondrias y tener como consecuencia la neurodegeneración, lo que eventualmente puede contribuir al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer <sup>(50)</sup>.

### **El COVID-19 y otros diversos trastornos en el Sistema nervioso**

El síndrome de Guillien-Barré posee un espectro clínico que abarca; una forma sensoriomotora clásica, el síndrome de Miller Fisher, la parálisis facial bilateral con parestesias, la paraparesia, las variantes faríngeo-cervical-braquial, la polineuritis craneal (solapamiento del SGB con el síndrome de Miller Fisher) y la encefalitis del tronco cerebral de Bickerstaff luego de una infección por COVID-19 <sup>(54)</sup>. En Italia se notificaron casos de síndrome de Guillian-Barré en pacientes después de pasar el COVID-19. Existe la hipótesis de que se produce un mecanismo de mimetismo molecular en el que los virus infectantes comparten epítomos similares a algunos componentes de los nervios periféricos y estimulan los linfocitos T o B autorreactivos <sup>(76)</sup>. La mayoría de los pacientes presentaron debilidad en las extremidades inferiores y parestesias con inicio de síntomas neurológicos que ocurrieron de 5 a 10 días después del inicio de los síntomas virales <sup>(53)</sup>.

El impacto de COVID-19 en los pacientes con enfermedad de Parkinson es complejo de valorar, ya que la infección vírica puede afectar directamente a su salud, pero también tener efectos posteriores en la evolución de la enfermedad y calidad de vida. De hecho, esta población puede tener un mayor riesgo de gravedad de la enfermedad <sup>(55)</sup>. Una hipótesis de por qué los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden tener un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 se debe al desarrollo de disfagia orofaríngea, lo que podría conducir a neumonía por aspiración <sup>(55)</sup>. Además, el COVID-19 también puede exacerbar los síntomas neurológicos en pacientes con enfermedad de Parkinson <sup>(55)</sup>. Los cambios en los síntomas motores pueden explicarse en parte por la absorción reducida de la terapia oral debido a la diarrea, un síntoma de COVID-19 <sup>(56)</sup>. El empeoramiento de los síntomas también puede atribuirse a los efectos

secundarios derivados de la realidad pandémica, como el estrés y el cambio en actividad normal. Al evaluar los cambios en los síntomas neurológicos, los pacientes experimentaron un empeoramiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, incluida la rigidez, la fatiga, el temblor, el dolor y la concentración <sup>(56)</sup>.

Entre otra de las posibilidades de afección en el SNC; se encuentra la encefalopatía, es un trastorno generalizado de la función cerebral que puede ser agudo o crónico, progresivo o estático. La etiología de las encefalopatías en los niños abarca causas infecciosas, tóxicas (monóxido de carbono, fármacos, plomo), metabólicas, genéticas e isquémicas <sup>(63)</sup>. Entre los factores de riesgo que predisponen a un paciente al desarrollo de esta patología, se encuentran; enfermedades neurodegenerativas previas, tales como el Alzheimer, anomalías metabólicas, enfermedades sistémicas en el hospital, especialmente en una unidad de cuidados intensivos y otras causas de deterioro cognitivo <sup>(57)</sup>.

Curiosamente, de acuerdo con los datos suministrados, menos del 1% de los niños informaron complicaciones neurológicas definidas como encefalopatía, convulsiones o signos meníngeos <sup>(57)</sup>, lo cual podría indicar que la encefalopatía por COVID-19 es más común en pacientes adultos que en pediátricos.

Por otro lado, también podemos hacer mención de la Miastenia Graves que es un trastorno en el que existe debilidad muscular extrema, que se asocia a la presencia autoanticuerpos contra los receptores para acetilcolina en las membranas musculares, en este caso generada como consecuencia de una infección por COVID-19, puede deberse a un posible mecanismo de mimetismo molecular similar al anteriormente descrito en el síndrome de Guillian-Barré <sup>(77,78)</sup>. Esto también fue sugerido luego de encontrar casos con MG positiva que poseía anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, luego de padecer COVID-19 <sup>(77)</sup>.

El SDRA que normalmente genera dificultad respiratoria, asociado a la debilidad de los músculos implicados en los procesos respiratorios genera por la MG tiene como consecuencia diagnósticos bastante perjudiciales para los pacientes.

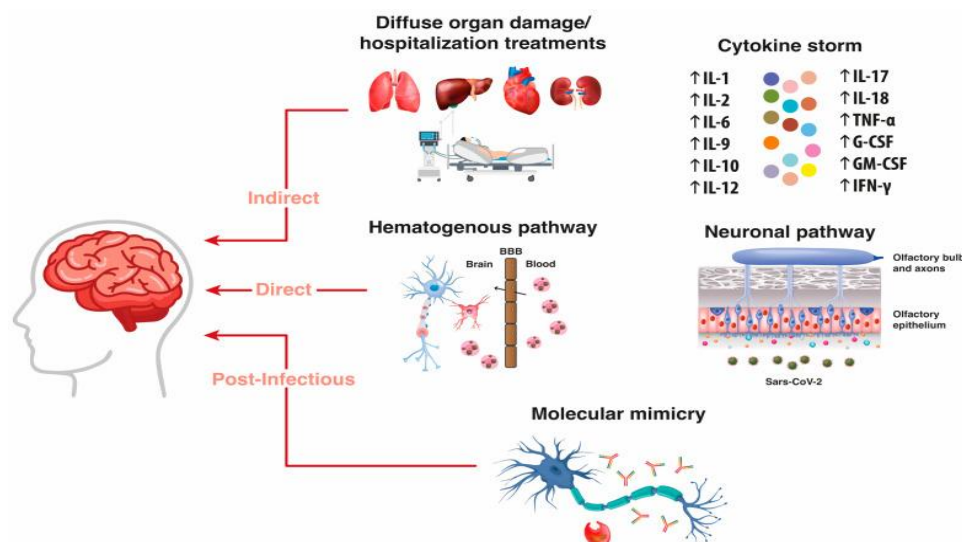


Figura 2. Imagen resumen general de los mecanismos indirectos, directos y posinfecciosos de neurotoxicidad por infección por SARS-CoV-2. Tomado de Casoli et al. 2022 (80).

## DISCUSIÓN

Es innegable que el SARS-CoV-2 es un virus que afecta directa o indirectamente el sistema inmunitario, en otros motivos, debido a que genera un desequilibrio en la regulación de los mecanismos inmunes e inflamatorios, que como hemos explicado anteriormente genera cascadas inflamatorias o tormentas de citoquinas, incremento de células citotóxicas y/o polimorfonucleares, todo ello perjudicando el desempeño funcional de otros sistemas orgánicos o la destrucción de estos. El impacto negativo sobre la salud generado por la presencia de este virus afecta tanto en el momento que se manifiesta la infección como posteriormente, cuando está ya no es contagiosa.

La neurodegeneración como consecuencia de una inflamación descontrolada es una hipótesis plausible que justifica el empeoramiento de la condición neurológica en pacientes con enfermedades pre-existentes, tales como; enfermedad de Alzheimer y síndrome de Guillian-Barré, entre otras.

Siguiendo el mismo orden de ideas, el efecto de las células inmunes y citoquinas sobre los tejidos en la mayoría de los casos termina en neurodegeneración de la zona en sí. El desequilibrio del sistema inmune también plantea



retroalimentaciones perjudiciales para el paciente, como indican autores que sugieren que un aumento en la IL10 en pacientes infectados podría ocasionar una disminución de la respuesta inmune innata y citotóxica, motivado por la sobre-activación de los polimorfonucleares, que a su vez tendría como consecuencia una reducción de la respuesta que podría hacer más complicada la recuperación del paciente <sup>(18)</sup>.

A su vez es importante mencionar el papel fundamental de la IL6; esta interleucina proinflamatoria y su potencial efecto sobre la enfermedad de Alzheimer. Se sospecha que un incremento en la concentración IL6 en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, mediado por un mecanismo aun por aclarar <sup>(30)</sup>, generaría una disminución de la capacidad de memoria y generación de conciencia en el individuo; ya que afecta zonas implicadas en estos procesos. Una posible explicación a esto podría ser que la inflamación generalizada, determine una cascada de citoquinas incluyendo IL6, con lo que se podría ver aumentada la generación de enzimas proapoptóticas y lisis celular en las células del SNC <sup>(30)</sup>. De acuerdo con lo anterior, el tratamiento para evitar que empeore la condición neurológica de un paciente con enfermedad de Alzheimer y que haya contraído SARS-CoV-2 podría verse enfocado en terapias anti-IL6, como lo es el caso del anticuerpo Tocilizumab <sup>(71)</sup>. También cabe destacar el papel de esta citoquina, en la desmielinización generada por un incremento de la respuesta inflamatoria y la activación de los linfocitos T como consecuencia de la estimulación descontrolada de los astrocitos y células que generan citoquinas proinflamatorias, presentes en el SNC <sup>(72,75)</sup>. Por otra parte, se ha planteado que la sobreexpresión de las citoquinas proinflamatorias generadas durante la infección por COVID-19, interfieren en muchos casos los propios mecanismos de retroalimentación, lo que tiene como consecuencia un desajuste en la respuesta inmune generalizada <sup>(72,75)</sup>.

De otro lado, la presencia de la variante alélica  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína APOE, cuya existencia se asocia con un mayor desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, a su vez también se encuentra relacionado con que haya una mayor posibilidad de contraer COVID-19 <sup>(35,37)</sup>. Lo anterior podría sugerir que el efecto neurodegenerador de ambas patologías tendería a verse potenciado, bien sea en

pacientes con Alzheimer preexistente o incluso que comiencen a desarrollar problemas en los procesos de memoria y cognición, como consecuencia de haber padecido COVID-19 <sup>(28,37)</sup>.

También cabe destacar que la memoria inmune varía dependiendo del grado de la infección, por lo que la estimulación de las células B y generación de anticuerpos podría ser menor o mayor dependiendo del caso. Ello en el supuesto de que haya una reinfección, podría determinar una mayor o menor afectación por el virus dependiente de la concentración de anticuerpos ya generados <sup>(12)</sup>. Siguiendo la estimulación del sistema humoral por parte de las células B, tenemos casos en los cuales ocurre cierto mimetismo molecular que desencadena en la generación de anticuerpos contra estructuras del sistema nervioso, como puede ser en el caso de la MG como consecuencia de infección por COVID-19 y los problemas musculares que se generan por el posible “parecido” molecular entre los receptores de acetilcolina (neuromusculares) y algún epítipo del virus.

Uno de los factores perjudiciales de este virus, desde un punto de vista neurológico es que ejerce un efecto doble que incluye tanto la inflamación anteriormente mencionada, como también la hipoxia generada por un desequilibrio en la regulación del sistema cardiovascular, lo cual puede generar en algunos casos, en plazos variables, muerte neuronal. De este modo es importante tratar tanto la inflamación, como evitar la falta de oxígeno en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, debido a que a corto, mediano y largo plazo podría desarrollar pérdidas de memoria que desembocarían en patologías más complejas; esto sin dejar de tener en cuenta los posibles factores de riesgo, que también son condicionantes al desarrollo de enfermedades difíciles de tratar.

Las hipótesis planteadas con anterioridad también señalan que el receptor de ACE2 se encuentra altamente involucrado en la invasión del virus al cuerpo. Las alteraciones en ACE2 en el SNC podrían generar cambios que determinarían el empeoramiento de las condiciones preexistentes. Por lo que el desarrollo de inhibidores para este receptor puede ser explorado como una posible barrera contra la neurodegeneración.

## CONCLUSIÓN

La bibliografía actualmente con relación al SARS-CoV-2 se encuentra en desarrollo, y son muchos los que buscan esclarecer las principales incógnitas sobre su transmisión, mecanismos de entradas y las múltiples dianas orgánicas que se pueden ver afectadas por la presencia del virus. Cabe destacar que dar con tales respuestas permitiría señalar y obtener las principales dianas terapéuticas para hacer frente tanto a la infección como las consecuencias de esta.

Las afectaciones generalizadas en el sistema nervioso terminan siendo consecuencia directa o indirecta de alteraciones en el comportamiento del sistema inmunológico, motivo por el cual una de las principales dianas frente al SARS-CoV-2 es este sistema. El empeoramiento neurológico como anteriormente hemos planteado es bastante común en los pacientes afectados por la enfermedad, por lo tanto, es fundamental enfocar los esfuerzos en prevenir el desarrollo de neuropatías como consecuencia de una infección por COVID-19.

También es importante señalar las consecuencias que pueden tener a nivel cardiovascular el desajuste generado sobre la regulación del receptor ACE2 y las cardiopatías que podría causar tal problema. Las investigaciones acerca de anticuerpos anti-ACE2, es posible que solucione de cierta manera el ingreso del virus a las células, esta sería otra posible diana terapéutica que investigar de hecho se plantea este bloqueo mediante anticuerpos ACE2 para verificar la influencia del receptor en la entrada del virus y desarrollo de síntomas, y lógicamente se espera que haya mayor inhibición de ACE2, menor infección <sup>(73)</sup>.

Por lo anteriormente mencionado, y el impacto que conlleva la COVID-19, es importante continuar con el desarrollo de investigaciones que permitan encontrar mejores maneras para lidiar con esta enfermedad, para toda la población, desde personas con carencia de patologías preexistentes hasta aquellos que se ven afectados ya por otras, y en algunos casos carecen de la capacidad para autocuidado.

No es solo un trabajo en conjunto de los científicos para encontrar las mejores alternativas, es un trabajo de todos. La comunidad debe ser receptiva a la opinión fundada en el conocimiento científico y su análisis de la evolución de la situación pandémica, evitando bulos y rumores que puedan generar.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Azhar E, Madani T, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91(2020):264-6 DOI:10.1016/j.ijid.2020.01.009
- (2) Zhonghua LX, Bing X, Za Z. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. *2020;41(2):145-51*. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- (3) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li XW, Yang B, Song JD, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. [2020-01-24]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- (4) Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2021;268(8):2656-65. DOI:10.1007/s00415-020-10285-9.
- (5) Rahman MA, Islam K, Rahman S, Alamin M. Neurobiochemical Cross-talk Between COVID-19 and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2021;58(3):1017-23. DOI:10.1007/s12035-020-02177-w
- (6) Jha NK, Ojha S, Jha SK, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *J Mol Neurosci*. 2021;71(11):2192-209. DOI:10.1007/s12031-020-01767-6
- (7) Amruta N, Chastain WH, Paz M, et al. SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021; 58:1-15. DOI:10.1016/j.cytogfr.2021.02.002
- (8) Bao, L., Deng, W., Huang, B. *et al*. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature* 583, 830–3 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2312-y>
- (9) Zhou R, To KK, Wong YC, et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*. 2020;53(4):864- 77.DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.026.
- (10) Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-74. DOI:10.1038/s41577-020-0311-8.

- (11) Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):17-41. DOI:10.1002/JLB.3COVR0520-272R
- (12) Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020;69(3):379-88. DOI:10.33549/physiolres.934492
- (13) Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.*2020;395(10235): 1517-20.DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- (14) Cox RJ, Brokstad KA. Not just antibodies: B cells and T cells mediate immunity to COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):581-2. DOI:10.1038/s41577-020-00436-4
- (15) Lang FM, Lee KM, Teijaro JR, Becher B, Hamilton JA. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):507-14. DOI:10.1038/s41577-020-0357-7
- (16) Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: Is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X.* 2020;2(2):100029. DOI :10.1016/j.cyttox.2020.100029
- (17) Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992-1000. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009
- (18) Huang F, Liu X, Sun X, Li Z. IL-10 served as an indicator in severe COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1233-35. DOI:10.1002/jmv.26580
- (19) Neumann J, Prezzemolo T, Vanderbeke L, et al. Increased IL-10-producing regulatory T cells are characteristic of severe cases of COVID-19. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(11): e1204. DOI:10.1002/cti2.1204
- (20) Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54:62-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
- (21) Allavena P, Paganin C, Zhou D, Bianchi G, Sozzani S, Mantovani A. Interleukin-12 is chemotactic for natural killer cells and stimulates their interaction with vascular endothelium. *Blood.* 1994;84(7):2261-8.
- (22) Zhou, Z., Kang, H., Li, S. *et al.* Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19

- to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020; 267, 2179–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
- (23) Murta V, Villarreal A, Ramos AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? *ASN Neuro.* 2020;12 doi:10.1177/1759091420954960
- (24) Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26: e928996. DOI:10.12659/MSM.928996
- (25) Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19. DOI:10.3233/JAD-200581
- (26) Xiong M, Liang X, Wei YD. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1050-2. DOI:10.1111/bjh.16725
- (27) Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):998-1000. DOI:10.1055/s-0040-1710018
- (28) Brown EE, Kumar S, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH. Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(7):712-21. DOI:10.1016/j.jagp.2020.04.010
- (29) Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;229(3): e13473. DOI:10.1111/apha.13473
- (30) 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; 87:18-22. DOI:10.1016/j.bbi.2020.03.031
- (31) Bialuk I, Taranta A, Winnicka MM. IL-6 deficiency alters spatial memory in 4- and 24-month-old mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2018; 155:21-9. DOI: 10.1016/j.nlm.2018.06.006
- (32) Heneka, M.T, Golenbock, D, Latz, E et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alz Res Therapy.* 2020,12, 69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>

- (33) Ding HG, Deng YY, Yang RQ, Wang QS, Jiang WQ, Han YL, et al. Hypercapnia induces IL-1beta overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):4. DOI: [10.1186/s12974-017-1051-y](https://doi.org/10.1186/s12974-017-1051-y)
- (34) Patel, H., Ashton, N.J., Dobson, R.J.B. et al. Proteomic blood profiling in mild, severe and critical COVID-19 patients. *Sci Rep*, 2021,11, 6357. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85877-0>
- (35) Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(11):2231-2. DOI:10.1093/gerona/glaa131
- (36) Hultman K, Strickland S, Norris EH. The APOE ε4/ε4 genotype potentiates vascular fibrin(ogen) deposition in amyloid-laden vessels in the brains of Alzheimer's disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(8):1251-8. DOI:10.1038/jcbfm.2013.76
- (37) McKee C, Coll R. NLRP3 inflammasome priming: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3):1–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR0720-513R>
- (38) Pennisi M, Crupi R, Di Paola R, Ontario M, Bella R, Calabrese E, et al. Inflammasomes, hormesis, and antioxidants in neuroinflammation: role of NLRP3 in Alzheimer disease. *J Neurosci Res*, 95(7):1360–72. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23986>
- (39) Polidoro R, Hagan R, de Santis SR, Schmidt N. Overview: systemic inflammatory response derived from lung injury caused by SARS-CoV-2 infection explains severe outcomes in COVID-19. *Front Immunol*, 2020, 11:1626. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01626>
- (40) Tejera D, Mercan D, Sanchez-Caro JM, Hanan M, Greenberg D, et al. Systemic inflammation impairs microglial Abeta clearance through NLRP3 inflammasome. *Embo J* 2019, 38(17): e101064. DOI: <https://doi.org/10.15252/emj.2018101064>
- (41) Ren, Y., Shu, T., Wu, D. et al. La proteína ORF3a del SARS-CoV-2 induce la apoptosis en las células. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17, 881–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>
- (42) Siu KL, Yuen KS, Castano-Rodriguez C, Ye ZW, Yeung ML, Fung SY, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates



- the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J* 2019, 33(8):8865–77. <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>
- (43) Freeman TL, Swartz TH. Targeting the NLRP3 inflammasome in severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020,11:1518. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01518>
- (44) Fatima N, Saqqur M, Qamar F, Shaukat S, Shuaib A. Impact of COVID-19 on neurological manifestations: an overview of stroke presentation in pandemic. *Neurol Sci.* 2020, 41:2675–79. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04637-6>
- (45) Yaqinuddin A, Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: targeting a potential IL-1 $\beta$ /neutrophil extracellular traps feedback loop. *Med Hypotheses.*2020 143:109906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109906>
- (46) Milovanovic J, Arsenijevic A, Stojanovic B, Kanjevac T, Arsenijevic D, Radosavljevic G, Milovanovic M, Arsenijevic N. Interleukin-17 in Chronic Inflammatory Neurological Diseases. *Immunol* 2020, 11:947. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00947>
- (47) Kalovyra N, Apokotou O, Boulekou S, Paouri E, Boutou A, Georgopoulos S. A 3'UTR modification of the TNF- $\alpha$  mouse gene increases peripheral TNF- $\alpha$  and modulates the Alzheimer-like phenotype in 5XFAD mice. *Sci Rep.* 2020, 10(1):8670. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65378-2>
- (48) Labandeira-Garcia JL, Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, Valenzuela R, Borrajo A, Rodriguez-Perez AI. Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat.* 2020 8:67. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00067>
- (49) Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res* 2020, 51:384-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.019>
- (50) Hardas S, Sultana R, Clark A, Beckett T, Szweda L, Murphy M, Butterfield D. Oxidative modification of lipoic acid by HNE in Alzheimer disease brain. *Redox Biol.* 2014, 1:80–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.01.002>
- (51) Chen X, Laurent S, Onur O, Kleineberg N, Fink G, Schweitzer F, Warnke C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* 2021, 268:392–402. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>

- (52) Lima M, Siokas V, Aloizou A, Liampas I, Mentis A, Tsouris Z, et al. Unraveling the possible routes of SARS-COV-2 Invasion into the central nervous system. *Curr Treat Options Neurol*, 2020, 22(11): 37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11940-020-00647-z>
- (53) G. Toscano, F. Palmerini, S. Ravaglia, L. Ruiz, P. Invernizzi, M.G. Cuzzoni, D. Franciotta, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *New Engl. J. Med.*, (2020), 382 (26), pp. 2574-6. DOI: [10.1017/cjn.2021.102](https://doi.org/10.1017/cjn.2021.102)
- (54) Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré Syndrome. *Lanceta*. 2016; 388 (10045):717–27. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1 PMID: 26948435
- (55) Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 200:106349. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106349
- (56) Cilia R, Bonvegna S, Straccia G, 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
- (57) Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014;43(3):326-333. doi:10.1093/ageing/afu022
- (58) Male D, Peebles S, Male V. *Inmunología*. Elsevier. 9na Edición, 2021. 3; pp 46-53.
- (59) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- (60) James R, Flower R, Graeme H, MacEwan D, et al. *Rang y Dale. Farmacología*. Elsevier, 9na edición. España, 2020. Cap (7), pp 93-105.
- (61) Kumar V, Abbas K, Aster J. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. Elsevier 10ma edición. United States of America, 2021. Cap (3), pp 71-113.
- (62) Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Elsevier, 10ma edición. United States of America, 2022. Cap (6), pp 123-50.
- (63) Kliegman R, Geme J, Blum N, Shah S, Tasker R. *Nelson. Tratado de Pediatría*. Elsevier. 21ava edición. España, 2020. Cap (616) pp 3168-73.

- (64) World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation report 1. 21 January [cited 2022 Abril] Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4%22h](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4%22h)
- (65) World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 22; 2020. 11 February [Citado 2022 abril] Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn%4fb6d49b1\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn%4fb6d49b1_2)
- (66) Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020. DOI: [10.7326/M20-3012](https://doi.org/10.7326/M20-3012). 32491919.
- (67) Public Health England. Weekly Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Surveillance Report. Summary of COVID-19 surveillance systems; 2020
- (68) World Health Organization. Ebola Virus disease [Citado 2022 abril] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>
- (69) Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
- (70) Hou, Y., Dan, X., Babbar, M. et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 15, 2019, 565–81 <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7>
- (71) A. Mastroianni, S. Greco, G. Apuzzo, S. DeSantis, C. Oriolo, A. Zanolini, L, et al. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19-related cytokine release syndrome: an observational cohort study. *E Clin. Med*, 2020 (24), Article 100410. DOI: [10.1016/j.eclinm.2020.100410](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100410)
- (72) Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *bioRxiv.* 2020. [10.1101/2020.06.25.169946](https://doi.org/10.1101/2020.06.25.169946).
- (73) Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe.* 2020;1(7): e290–e9. DOI: [10.1016/s2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30144-0).
- (74) Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-

- mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919–29. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
- (75) Ismail, I.I., Salama, S. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review. *J Neurol*, 2022, 269, 541–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10752-x>
- (76) Zito A, Alfonsi E, Franciotta D, Todisco M, Gastaldi M, Cotta Ramusino M, et al. COVID-19 and Guillain-Barré syndrome: a case report and review of literature. *Front Neurol.* 2020; 11:909. DOI: 10.3389/fneur.2020.00909.
- (77) Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia gravis asociada con la infección por SARS-CoV-2. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (12):1027–28. DOI: 10.7326/L20-0845.
- (78) Male D, Peebles S, Male V. *Inmunología.* Elsevier. 9na Edición, 2021. 24; pp 352-5.
- (79) Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(3):9. Published 2021 Feb 14. doi:10.1007/s11910-021-01102-5
- (80) Casoli T. SARS-CoV-2 Morbidity in the CNS and the Aged Brain Specific Vulnerability. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3782. DOI:10.3390/ijms23073782