

Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2

Pathogenesis of neurological manifestations associated to SARS-CoV-2

Alexander Ariel Padrón-González^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9176-8565>

Alberto Juan Dorta-Contreras² <https://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: alexpadronglez@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los coronavirus infectan al ser humano y pueden causar manifestaciones neurológicas en individuos susceptibles.

Objetivo: Describir la patogenia de las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección: Se realizó una revisión bibliográfica empleando la bibliografía nacional e internacional actualizada. Se realizó la búsqueda en Google Académico, se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed y SciELO, desde enero de 2014 hasta el 6 de mayo de 2020. Fueron seleccionados 51 artículos (6 en idioma español, 45 en inglés) y un libro de neuroinmunología. Se utilizaron los términos de búsqueda “COVID-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “manifestaciones neurológicas”, “sistema nervioso”, “patogénesis”, según el descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS).

Análisis e integración de la información: El SARS-CoV-2 entra al sistema nervioso por la vía linfática, hematogena, transináptica retrógrada, por diseminación local a través del etmoides o por disfunción de la barrera hematoencefálica. La patogenia puede ser por la acción directa del virus o

inmunomediada. En la pandemia de COVID-19 se reportan pacientes con manifestaciones neurológicas centrales, periféricas y musculoesqueléticas. Los síntomas más frecuentes son los trastornos del gusto, el olfato, cefaleas, mialgias y mareos. En las formas graves se reportan meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, ictus y encefalopatías.

Conclusiones: El SARS-CoV-2 puede afectar al sistema nervioso central y periférico. Causa principalmente manifestaciones leves y transitorias, aunque pueden ocurrir complicaciones neurológicas. Los mecanismos patogénicos principales son el daño citopático directo o mecanismos indirectos debido a una respuesta inflamatoria.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus; manifestaciones neurológicas; sistema nervioso; patogenia; patogénesis.

ABSTRACT

Introduction: Coronaviruses infect humans and may cause neurological manifestations in susceptible individuals.

Objective: Describe the pathogenesis of neurological manifestations in patients with COVID-19.

Search strategy and selection criteria: A review was conducted of national and international updated bibliography. The search was carried out in Google Scholar and open access papers were consulted in the databases PubMed and SciELO from January 2014 to 6 May 2020. A total 51 papers (6 in Spanish and 45 in English) and a book on neuroimmunology were selected. The search terms used were “COVID-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV-2”, “neurological manifestations”, “nervous system” and “pathogenesis”, in compliance with the Health Sciences Descriptors (DeCS).

Data analysis and integration: SARS-CoV-2 enters the nervous system by lymphatic, hematogenous, transynaptic, retrograde routes, by local dissemination through the ethmoid, or by dysfunction of the hematoencephalic barrier. Pathogenesis may be due to direct action by the virus or immunomediated. During the COVID-19 pandemic patients have been reported with central, peripheral and musculoskeletal neurological manifestations. The most common symptoms are taste and smell disorders, headache, myalgia and dizziness. Meningitis, encephalitis, Guillain-Barré syndrome, stroke and encephalopathies have been reported in severe forms of the disease.

Conclusions: SARS-CoV-2 may affect the central and the peripheral nervous system. It mainly causes mild, transient manifestations, but neurological complications may also occur. The main pathogenic mechanisms are direct cytopathic damage or indirect mechanisms resulting from an inflammatory response.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; coronavirus; neurological manifestations; nervous system; pathogenesis.

Recibido: 28/05/2020

Aceptado: 20/06/2020

Introducción

Todos los coronavirus poseen ARN como material genético, son envueltos, zoonóticos y ocasionan fundamentalmente manifestaciones respiratorias. Pueden originar además enfermedades hepáticas, intestinales y en ocasiones neurológicas. Poseen gran variabilidad genética y posibilidad de recombinación, lo que permite el salto interespecies.^(1,2)

Dos cepas conocidas como SARS-CoV (*Severe Acute Syndrome Coronavirus*) y MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) han causado brotes epidémicos en China (2002-2003) y Medio Oriente (2012). Se conoce también que los alfacoronavirus 229E y NL63 y los betacoronavirus HKU1 y OC43 son endémicos y causan manifestaciones respiratorias ligeras.^(1,2)

Los primeros casos de la COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, se diagnosticaron en diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China. Su rápida propagación en el mundo motivó que el 12 de marzo de 2020 la Organización Mundial (OMS) declarara esta enfermedad como pandemia. Hasta el 15 de abril de este año se reportaron cerca de 3 millones de casos en 184 países, y aproximadamente 200 mil muertes.⁽³⁾

Este coronavirus se transmite mediante pequeñas gotitas que se propagan hasta dos metros al hablar o toser. En espacios cerrados se forman aerosoles que poseen mayor posibilidad de contagio. Su permanencia y duración en las superficies es muy variable. Se ha demostrado su presencia en

sangre, secreciones del pulmón, saliva, heces, orina y también se ha identificado en líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante técnicas de secuenciación genómica.^(1,4)

Los síntomas clínicos principales de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea, diarreas. Se describen otras manifestaciones inespecíficas como fatiga y náuseas. Es importante destacar que muchos infectados pueden ser asintomáticos, lo que representa un problema para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento y la dificultad para detener la transmisión de la enfermedad.^(5,6)

Se reportan también pacientes con manifestaciones neurológicas, y alteraciones del gusto y del olfato^(5,6), que son características. En las formas graves de la enfermedad se describen trastornos de la conciencia, parestesias, ataxia, miopatías, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y enfermedades cerebrovasculares.

En Cuba, hasta el 6 de mayo de 2020, que sea conocido por los autores, no hay reportados estudios sobre la ocurrencia de manifestaciones neurológicas en enfermos de la COVID-19.

Aún resta mucho por indagar y describir sobre los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2, su repercusión sistémica y en el sistema nervioso (SN). Por lo interesante, y sobre todo por lo actual del tema, se realizó la presente revisión bibliográfica con el objetivo de describir la patogenia de las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 empleando la bibliografía nacional e internacional actualizadas.

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó la búsqueda en Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed y SciELO, desde enero de 2014 hasta el 6 de mayo de 2020. Se recuperaron de esta manera, 51 artículos (6 en idioma español, 45 en inglés) y un libro básico de neuroinmunología. Se utilizaron los términos de búsqueda “COVID-19”, “coronavirus”, “SARS-CoV2”, “manifestaciones neurológicas”, “sistema nervioso” y “patogenia”, según los descriptores del DeCS. Se manejaron, cuando fue necesario, los operadores lógicos AND y OR. A partir de la lectura, interpretación, análisis e integración de la información de cada fuente se reflejan los resultados en el texto. Se seleccionaron finalmente los artículos que daban una información no reiterada y más completa y que son los que se refieren en la revisión.

Análisis e integración de la información

Muchos virus afectan al SN. En la fase aguda de infección por dengue se describen casos de meningitis y encefalitis, mientras que las manifestaciones posinfecciosas incluyen el síndrome de Guillain-Barré, demencia, epilepsia y encefalomiелitis diseminada aguda, entre otras.⁽⁷⁾

En la etiopatogenia de algunas enfermedades autoinmunes se describe que algunos virus pueden alterar la tolerancia inmunológica y originar moléculas y células autorreactivas. Por solo citar algunos de los muchos ejemplos, se refiere que el virus Epstein Barr incrementa el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (EM).^(8,9,10) Se describen, además, pacientes con EM en los que en el estudio de LCR se identificó y aislaron los coronavirus 229E, 293 y OC43.⁽¹¹⁾ También el MERS-CoV se relaciona con la ocurrencia de encefalomiелitis y vasculitis. Estas y otras evidencias sugieren que los coronavirus, en general, pueden ser un factor causal en el desarrollo, inducción o aparición de enfermedades neurológicas y sus exacerbaciones,⁽¹¹⁾ de igual manera que lo son otros virus.

La repercusión que tendrán las coinfecciones de SARS-CoV-2 con microorganismos neurotrópicos, en la actualidad y pasada la pandemia, se desconocen.

Características moleculares y vías de invasión del SARS-CoV-2 al sistema nervioso

Los coronavirus son neuroinvasivos, neurotrópicos, provocan necroptosis y liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Estos mecanismos proinflamatorios establecen un ciclo redundante y amplificador con producción de moléculas como quimiocinas y citocinas que exacerbaban el proceso neuroinflamatorio y neurodegenerativo.⁽¹¹⁾

El SARS-CoV-2 se fija mediante la proteína espiculada S al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2). Esta molécula, con una distribución ubicua, se expresa en la membrana de muchas células como neumocitos tipo 2 y macrófagos del tracto respiratorio inferior (principal diana), en el endotelio de los vasos, riñones, intestino grueso, tiroides, tejido adiposo, médula ósea, hígado, corazón, musculatura lisa y estriada, vejiga, glándulas adrenales, testículos. En el sistema nervioso central existe una alta expresión de receptores de ECA2, lo que hace posible que el SARS-CoV-2 lo afecte.^(12,13,14)

La literatura reseña que el SARS-CoV-2 también emplea la glicoproteína CD147, presente en la matriz extracelular de muchas células, para favorecer la adhesión y la invasión viral. Además la amplia distribución de los receptores ECA2 hace pensar que no solo los pulmones serán los órganos más afectados, sino que, durante y luego de la pandemia, la persistencia del SARS-CoV-2 en estos tejidos pudiera incrementar la incidencia de enfermedades autoinmunes en individuos susceptibles.⁽¹⁵⁾

Después de la unión de la proteína espiculada S al receptor ECA2 ocurre la fusión de la envoltura viral con la membrana celular y la liberación del ARN al interior del citoplasma. Se activa así el proceso de traducción de proteínas virales que se ensamblan con el ARN en viriones que se liberarán al espacio extracelular, para reiniciar nuevamente el ciclo infeccioso.⁽¹⁾

¿Cuáles son los mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 en el SN? La respuesta a esta interrogante aún no está del todo clara y es en la actualidad fuente de investigación y amplio debate en la comunidad científica. Se necesitan más estudios de virología, inmunohistoquímicos e histopatológicos para dilucidar este asunto.

Los coronavirus pueden llegar a infectar al SN por diferentes vías. Por ejemplo la hematogena, linfática, la entrada retrógrada por las terminaciones periféricas, la diseminación empleando células del sistema inmune a las que infecta o que el ARN viral liberado en el plasma sea capaz, por mecanismos desconocidos, de afectar las células endoteliales de la barrera hematoencefálica.⁽¹⁶⁾

En otros coronavirus ocurre disrupción del epitelio nasal, por lo que atraviesan la barrera epitelial y llegan a la sangre o linfa diseminándose a los tejidos. Además, pueden entrar al tejido nervioso a través de la lámina cribosa del etmoides. En el caso del SARS-CoV-2 muchos pacientes refieren trastornos en la percepción del olfato y el gusto lo que puede sugerir afectación directa del SN.^(16,17)

La ruta transináptica retrógrada desde el bulbo olfatorio se describe en la encefalomiелitis hemaglutinante porcina y el virus de la bronquitis aviar. El SARS-CoV-2 pudiera propagarse por el nervio olfatorio a través del bulbo olfatorio, a través de los mecano y quimiorreceptores del pulmón y tracto respiratorio o emplear ramificaciones de los nervios óptico, trigémino, facial, glossofaríngeo y vago.^(16,18,19)

El sistema linfático de drenaje del cerebro está formado por los vasos olfatorios y cervicales que pueden favorecer la entrada directa y diseminación del SARS-CoV-2 al cerebro en caso de que esté

dañada la integridad de barrera sangre-LCR. Se supone que esta ruta linfática sea la más frecuente en las enfermedades neurológicas.^(18,20,21)

La glicoproteína espiculada S del SARS-CoV-2 favorece su entrada a la microcirculación del cerebro al unirse con alta afinidad a los receptores ECA2 del endotelio capilar. Una vez dentro de estas células los mecanismos citopáticos virales las dañan y así este coronavirus entra al LCR y se propaga por ese fluido hacia todos los tejidos cerebrales.⁽¹⁵⁾

La mucosa digestiva también pudiera ser una puerta de entrada por poseer en abundancia receptores de ECA2. Los efectos citopáticos del SARS-CoV-2 inducirían un estado proinflamatorio con daño a la integridad del epitelio digestivo pasando los viriones hacia la linfa, sangre y terminaciones nerviosas del nervio vago para su diseminación a otros órganos, incluyendo el SNC.^(15,21)

De manera indirecta el daño pulmonar que induce la COVID-19 causa hipoxia, induce vasodilatación y aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Ello pudiera ser también una de las vías de acceso del virus al SNC.⁽²¹⁾

Respuesta inmune y manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2

Se describe que los coronavirus pueden infectar de manera crónica células gliales, macrófagos y astrocitos, las que pueden secretar citocinas proinflamatorias que exacerbaban los efectos dañinos de la inflamación y las lesiones cerebrales y la replicación viral induce lesiones directas en el tejido nervioso.⁽²¹⁾

Se supone que el SARS-CoV-2 al entrar en contacto con la mucosa respiratoria (alta y baja) y la gastrointestinal induce una respuesta inmune innata intrínseca con liberación de citocinas proinflamatorias, daño tisular local y también en el SN.⁽¹⁷⁾

Si bien la COVID-19 es una enfermedad con pocos meses de evolución se plantean tres posibles etapas. Un primer momento de replicación, que dura varios días, el sistema inmune innato actúa y hay pocos síntomas. En la etapa de afectación pulmonar (con o sin manifestaciones de hipoxia), si la respuesta innata no contiene la infección, ocurre un efecto citopático directo en las células del pulmón. Por último, la respuesta inmune adaptativa puede disminuir la carga viral, pero en pacientes susceptibles ocurre la llamada tormenta de citocinas, que agrava los mecanismos proinflamatorios de daño tisular. Esta fase se denomina de hiperinflamación sistémica.^(1,2)

En el SNC es muy importante la respuesta antiviral del interferón gamma para controlar y evitar las complicaciones del SARS-CoV-2. En ausencia de las acciones de esta sustancia, los linfocitos TCD8+ son incapaces de evitar la propagación de este agente.⁽²¹⁾

Las proteínas surfactante pulmonares A y D pertenecen a la familia de las colectinas (elementos reconocedores de patrones, al igual que las ficolinas, de la vía de las lectinas del sistema del complemento) e intervienen en la respuesta innata contra microorganismos que entran por vía respiratoria. Puede ocurrir la síntesis intratecal de colectinas y ficolinas en el SNC.^(22,23)

Hasta el momento se describe el rol biológico de la vía de las lectinas en investigaciones básicas previas. Las posibles aplicaciones médicas se reducen a asociaciones con diversas entidades y hallazgos cuando se produce de forma natural la deficiencia de alguno de los componentes de la vía.^(24,25)

Se describe que el SARS-CoV-2 ocasiona linfopenia a predominio de linfocitos TCD4+ y, en menor cuantía, los TCD8+ y Linfocitos B. En pacientes graves ocurre leucocitosis con incremento del índice neutrófilos/linfocitos, aumentan las células CD4+ vírgenes y disminuyen las T de memoria. Se refiere además que afecta la producción de los interferones, para evitar su efecto antiviral, activa el inflammasoma NLRP3 e induce apoptosis y piroptosis.⁽²⁶⁾

Las microglías, en los primeros días de infección por coronavirus, son importantes para limitar la replicación viral y desarrollar posteriormente una respuesta robusta de linfocitos T. Esto se traduce en la clínica con la disminución del riesgo de encefalitis. Las células gliales pueden ser infectadas de manera crónica por coronavirus, inducir desmielinización y amplificar los efectos patológicos de la neuroinflamación.^(27,28)

En roedores infectados con coronavirus neurotrópicos los astrocitos producen interferón alfa y beta de manera más tardía y eficiente que las microglías. De esta forma controlan la replicación viral, evitan el desarrollo de encefalomiелitis y disminuyen la mortalidad.⁽²⁷⁾

La administración intracraneal de coronavirus a ratones susceptibles induce encefalomiелitis con rápida diseminación viral al parénquima. Las células gliales secretan la quimiocina CXCL10 que atrae a los linfocitos T y B para el control viral. A largo plazo estas células del sistema inmune adaptativo pueden contribuir a la neuroinflamación crónica y desmielinización por la persistencia del coronavirus.^(27,28)

Estas inferencias previas pudieran orientar sobre las acciones fisiológicas y el rol patogénico de las respuestas inmune innata y adaptativa en el caso del SARS-CoV-2.

COVID-19 y manifestaciones neurológicas

Los coronavirus humanos, como el SARS-CoV, además de los síntomas respiratorios y gastrointestinales, pueden causar complicaciones neurológicas. En individuos susceptibles pueden causar encefalitis, parálisis flácida aguda, esclerosis múltiple o síndrome de Guillain-Barré. En la actualidad se describen pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas variables, sin síntomas respiratorios. La cefalea, disgeusia, ageusia, anosmia, mialgias y mareos muy frecuentes. Se reporta el caso de una paciente con un episodio sincopal.^(21,29,30,31)

En los enfermos más graves es mayor la incidencia de síntomas neurológicos con toma de la conciencia. Se describe en la literatura casos de meningitis, encefalitis, infartos cerebrales isquémicos, trombosis cerebral de los senos venosos, hemorragia cerebral, ataxia, epilepsia, encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica, entre otras. En la patogenia de estas enfermedades se describen los efectos nocivos de la angiotensina, la tormenta de citocinas, mecanismos hipóxicos u otras causas metabólicas.⁽³²⁾

Los casos de enfermos de COVID-19 que presentan solo trastornos del gusto y del olfato se reportan con frecuencia. En el epitelio nasal se expresan los receptores ECA2 y TMPRSS2 que facilitan la entrada del SARS-CoV-2. Este tejido es un sitio adecuado para su detección. Esta situación pudiera ser expresión del daño periférico del virus al SN y debe ser considerado en el accionar médico diario para el diagnóstico de estos pacientes.^(33,34)

En España se atendieron dos pacientes con COVID-19 en los que la forma de presentarse la enfermedad en uno de ellos fue con síndrome de Miller Fisher y el otro con una polineuritis craneal. Se reporta un caso de síndrome de Guillain-Barré como complicación de la COVID-19.^(2,35,36)

Las complicaciones inflamatorias periféricas y en el SNC, las enfermedades inmunomediadas con daño neurológico secundarias a fallos de la tolerancia inmunológica y mecanismos neuroinflamatorios crónicos, pudieran incrementarse en personas susceptibles por la gran propagación en el mundo y la inmunogenicidad del SARS-CoV-2. Sus repercusiones epigenéticas en las generaciones futuras se desconocen. En la actualidad se han descrito embarazadas positivas

al COVID-19 con signos de sufrimiento fetal. No obstante, en la revisión de la literatura no encontramos evidencia de transmisión vertical.^(37,38,39)

Muchos investigadores describen manifestaciones neurológicas en pacientes enfermos de COVID-19, en los que se aisló el virus en secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina. Pero una limitación es que solo en pocas investigaciones se realizan estudios al LCR para evidenciar la presencia del SARS-CoV-2.^(5,40,41)

Cabe resaltar que la evidencia acumulada en humanos y animales muestra que otros coronavirus pueden detectarse en el LCR y tejido cerebral (en necropsias).⁽⁴²⁾

El estudio del LCR en pacientes afectados por la COVID-19 con manifestaciones neurológicas sería importante para aclarar las características neuroinvasivas del virus, el rol de la barrera sangre-LCR en su prevención y su impacto biológico en el SN. Serviría asimismo para realizar inferencias con otras investigaciones realizadas sobre la correlación entre la infección por coronavirus y el desarrollo futuro de enfermedades neurológicas inmunomediadas. Se podría determinar la existencia o no de síntesis intratecal de Igs con el empleo del reibergrama, calcular el índice de Igs anti-SARS-CoV-2 para establecer si hay linfocitos B activados específicamente.⁽⁴³⁾

Se hace necesario el desarrollo de modelos animales que recreen la COVID-19 para así estudiar los mecanismos inmunopatogénicos directos o indirectos de la enfermedad. Tal vez, incluso, para pronosticar en la práctica clínica la ocurrencia de complicaciones neurológicas o sistémicas y para establecer generalizaciones en una enfermedad que en la actualidad es un problema aún por resolver.

Creemos que falta aún mucho por estudiar, investigar y debatir para mejorar el tratamiento de pacientes con afectación del SN por la actual pandemia. El neurotropismo y la latencia del SARS-CoV-2 pudieran causar un brote de este virus, por lo que en la interacción con los pacientes debemos tener esta posibilidad presente.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 puede afectar al sistema nervioso central y periférico, causando principalmente hiposmia, ageusia, cefalea y mialgias. Se describen complicaciones neurológicas en casos graves.

Entre los mecanismos patogénicos principales se reseñan el daño citopático directo y mecanismos indirectos debido a una respuesta inflamatoria.

Recomendaciones

En la pandemia de SARS-CoV-2 deben realizarse análisis e investigaciones neuroinmunológicas con la cooperación entre instituciones que aborden esta temática. Se debería detallar mejor la evolución clínica y efectuar investigaciones electrofisiológicas.

Por último, es de vital importancia en la prevención de esta enfermedad continuar el aislamiento social, mantener las medidas de higiene y trabajar mancomunadamente en el desarrollo de una vacuna que disminuya la tasa de infección por el SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

1. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol. 2020 [acceso: 06/05/2020];70:311-22. Disponible en: <https://www.neurologia.com/noticia/7687/complicaciones-neurológicas-por-coronavirus-y-covid-19>
2. Costa-Frossard França L, Meca-Lallana V, García-Domínguez JM. Documento EMCAM (Esclerosis Múltiple Comunidad Autónoma de Madrid) para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple durante la pandemia de SARS-CoV-2. Rev Neurol. 2020 [acceso: 06/05/2020];70:329-40. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2020155>
3. Abdullah JM, Wan Ismail WFN, Mohamad I, Ab Razak A, Harun A, Musa KI, *et al.* A Critical Appraisal of COVID-19 in Malaysia and Beyond. MJMS. 2020 [acceso: 06/05/2020];27(2):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7153689/>
4. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973)
5. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. ACS Chem Neurosci. 2020;11(9):1200-3. DOI: [10.1021/acchemneuro.0c00172](https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00172)

6. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med Hypotheses*. 2020;141(2):109757-68.
7. Padrón-González AA, González-Losada C, Dorta Contreras A. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. *Rev Haban Cienc Méd*. 2017 [acceso: 15/02/2020];16(5):711-9. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2004>
8. Rodríguez-Pérez JA, Pérez-Vallín V, Mirabal-Viel A, Padrón-González AA, Castillo-González W, González-Losada C *et al*. Epstein Barr Virus and Multiple Sclerosis. *FASEB J*. 2018;32(1):617-20. DOI: [10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.617.3](https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.617.3)
9. Rodríguez-Pérez JA, Pérez-del-Vallín V, Mirabal-Viel A, González Losada C, Padron-Gonzalez AA, Castillo-González W *et al*. IgG antibody Index against Epstein Barr in Multiple Sclerosis patients. *Frontiers Abstract Book*. Ciudad de México: Ed Pelayo R; 2018. pp 422-7.
10. González-Costa M, Padrón-González AA. Causality: autoimmunity and cáncer. *Revista Cub de Investig Bioméd*. 2019 [acceso: 11/02/2020];38(1):1-4. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/170/pdf>
11. Skinner D, Marro BS, Lane TE. Chemokine CXCL10 and Coronavirus-Induced Neurologic Disease. *Viral Immunol*. 2019 [acceso: 16/05/2020];32(1):25-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30109979>
12. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, *et al*. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020 [acceso: 06/05/2020];1(2):357-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
13. Matias-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia*. 2020 [acceso: 06/05/2020];35(3):170-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299636>
14. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 [acceso: 06/05/2020];20(2):3151-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167588/>
15. Bermejo-Valdés AJ, Cervera-Grau JM. Lighting Up Dark Areas of COVID-19. *Ann Case Report* 2020 [acceso: 06/05/2020];14(2):394-9. Disponible en:

<https://www.gavinpublishers.com/articles/case-report-Annals-of-Case-Reports/lighting-up-dark-areas-of-covid-19>

16. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk. *Mol Pharmacol.* 2020 [acceso: 06/05/2020];97(5):351-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238438>
17. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 [acceso: 06/05/2020];9(1):45-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345362/>
18. Baig AM. Updates on What ACS Reported: Emerging Evidences of COVID-19 with Nervous System Involvement. *ACS Chem Neurosci.* 2020;24(1):176-90. DOI: [10.1021/acchemneuro.0c00181](https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00181)
19. Das G, Mukherjee N. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *Brain Behav Immun Health.* 2020 [acceso: 06/05/2020];11(9):1206-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320211/>
20. 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 [acceso: 06/05/2020];11(7):995-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167747/>
21. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019 [acceso: 06/05/2020];12(1):14-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31861926>
22. Padrón-González AA, Dorta-Contreras AJ. Vía de las lectinas, una ruta del complemento en construcción. *AAIC.* 2018;49(1):5-12.
23. Dorta-Contreras AJ, Padrón-González AA, C. González-Losada C, Lumpuy-Castillo J, Rodríguez-Pérez JA, Ramos-Robledo A, Martínez-Reyes J, Schmitz M, Zerr I, Gudmann Hansen A, Jensenius JC. MASP-3: A New Leptomeningeal Protein in the Lectin Pathway. *FASEB J.* 2018 [acceso: 06/05/2020];32(1):1-3. Disponible en: https://www.fasebj.org/toc/fasebj/32/1_supplement
24. Padrón González AA, Dorta Contreras AJ. Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas. *Rev Cuba Reumatol.* 2017 [acceso:

- 11/02/2020];19(1):231-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962017000400012&lng=es
25. González-Losada C, Padrón-González AA, Lumpuy-Castillo J, Rodríguez-Pérez A, Castillo-González W, Dorta-Contreras AJ. Intrathecal Activation of the Lectin Pathway in Patients with Eosinophilic Meningitis by *Angiostrongylus cantonensis*. *FASEB J*. 2018;32(1):1-3. DOI: [10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.741.2](https://doi.org/10.1096/fasebj.2018.32.1_supplement.741.2)
26. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, *et al*. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *Epilepsia*. 2020 [acceso: 06/05/2020];127(1):436-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146675/>
27. Wheeler DL, Sariol A, Meyerholz DK, Perlman S. Microglia are required for protection against lethal coronavirus encephalitis in mice. *J Clin Invest*. 2018 [acceso: 06/05/2020];128(3):931-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6863772/>
28. González-Costa M, Padrón-González AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd*. 2018 [acceso: 15/02/2020];18(1):30-44. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2445>
29. Conde Cardona G, Quintana Pajaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci*. 2020 [acceso: 16/05/2020];412(1):116824. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141641/>
30. Zhou L, Liu HG. Early detection and disease assessment of patients with novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 [acceso: 16/05/2020];43(3):167-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208917>
31. Tape C, Byrd KM, Aung S, Lonks JR, Flanigan TP, Rybak NR. COVID-19 in a Patient Presenting with Syncope and a Normal Chest X-ray. *R I Med J*. 2020;103(3):50-61
32. Su L, Ma X. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. *BMJ*. 2020 [acceso: 16/05/2020];9(1):707-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164079>
33. Tan X, Huang J, Zhao F, Zhou Y, Li JQ, Wang XY. Clinical features of children with SARS-CoV-2 infection: an analysis of 13 cases from Changsha, China. *Zhongguo dang dai er ke za zhi*.

- 2020 [acceso: 16/05/2020];22(4):294-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312364>
34. Mishra N, Sellner P, Taba S, Öztürk R, Helbok. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Neurology*. 2020 [acceso: 16/05/2020];2(1):1468-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323891>
35. Coen M, Jeanson G, Alejandro Culebras Almeida L, Hubers A, Stierlin F, Najjar I, *et al.* Guillain-Barre Syndrome as a Complication of SARS-CoV-2 Infection. *Brain Behav Immun*. 2020 [acceso: 16/05/2020];1591(20):30698. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360440>
36. Shaikh AG, Mitoma H, Manto M. Cerebellar Scholars' Challenging Time in COVID-19 Pandemia. *Cerebellum*. 2020 [acceso: 16/05/2020];19(3):343-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161715/>
37. Butler MJ, Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020 [acceso: 16/05/2020];14(4):349-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165103/>
38. Rodríguez Manso A, González-Costa M, Padrón-González AA. Hormones, food, stress and infections: their etiological role in autoimmune diseases. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2019 [acceso: 07/04/2020];38(1):e164. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002019000100011&lng=es
39. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, *et al.* Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 [acceso: 07/04/2020];149(2):130-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196655>
40. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 [acceso: 06/05/2020];94:55-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791/>
41. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020 [acceso: 06/05/2020];413(1):116832. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151535/>

42. 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 [acceso: 06/05/2020];1591(20):30357-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240762>
43. Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifiu Fanego R, Magraner-Tarrau ME, Montoro-Cardoso E, Núñez-Fernández FA, Fundora-Hernández H, *et al.* *Neuroinmunología clínica.* La Habana: Ed Academia; 2009. pp 79-85.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Alexander Ariel Padrón González: concepción y diseño del estudio, búsqueda, recogida de la información actualizada, análisis e interpretación.

Alberto Juan Dorta-Contreras: redacción del artículo, revisión crítica del contenido intelectual.