

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN EL CURSO DE LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2

Autores:

Dr. Joel Rondón Carrasco ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3352-2860>

Lic. Mislaidis Fajardo Rodríguez ² <https://orcid.org/0000-0003-4744-6045>

Lic. Carmen Luisa Morales Vázquez ³ <https://orcid.org/0000-0002-7420-0545>

Dra. Regina Virgen Rondón Aldana ⁴

Dr. Roberto Rondón Aldana ⁵

^{1*} Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: joelrondon@infomed.sld.cu Teléfonos: 23391864 - 54421871

² Licenciada en Gestión de la Información en Salud. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: misladis.grm@infomed.sld.cu Teléfonos: 23392211

³ Licenciada en Enfermería. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Teléfono: 23391864

⁴ Especialista de primer grado en Pediatría. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: reginavirgen69@infomed.sld.cu Teléfono: 23392500

⁵ Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente Guillermo González Polanco, Guisa, Granma, Cuba. Correo electrónico: raldana@infomed.sld.cu Teléfonos: 23392407

* Autor para la correspondencia: E-mail: joelrondon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción. Los coronavirus infectan al ser humano y pueden causar manifestaciones neurológicas en individuos susceptibles. **Desarrollo.** El SARS-CoV-2 entra al sistema nervioso por la vía linfática, hematógena, 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.

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. 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. ⁽³⁾

Este coronavirus se transmite mediante pequeñas góticulas 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. ⁽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. 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.

DESARROLLO

Muchos virus afectan al SN. En la fase aguda de infección por dengue se describen casos de meningitis y encefalitis, mientras que las manifestaciones post infecciosas 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. 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, 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. ⁽¹¹⁾

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 amplificativo con producción de moléculas como quimiocinas y citocinas que exacerban 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, 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.

Mecanismos patogénicos del SARS-CoV-2 en el SN.

La respuesta 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 hematógena, 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, glosofaríngeo 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 exacerban 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 neuro inflamación. ^(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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol. 2020 [acceso: 07/08/2020]; 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: 07/08/2020]; 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: 07/08/2020];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. [acceso: 07/08/2020]. DOI: 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. [acceso: 07/08/2020]. DOI: 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. [acceso: 07/08/2020]
7. Padrón-González AA, González-Losada C, Dorta Contreras A. Empleo del Reibergrama en manifestaciones neurológicas del dengue. RevHabanCienC Méd. 2017 [acceso:

<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. [acceso: 07/08/2020]. DOI: 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. FrontiersAbstract Book. Ciudad de México: Ed Pelayo R; 2018. pp 422-7. [acceso: 07/08/2020]

10. González-Costa M, Padrón-González AA. Causality: autoimmunity and cáncer. Revista Cubde InvestigBioméd. 2019 [acceso: 11/02/2020];38(1):1-4. [acceso: 07/08/2020].Disponibile 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: 07/08/2020];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. BrainBehav Immun. 2020 [acceso: 07/08/2020];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-EtessamJ, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? Neurologia. 2020 [acceso: 07/08/2020];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:

07/08/2020];20(2):3151-5.

Disponibile

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: 07/08/2020];14(2):394-9. Disponibile 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: 07/08/2020];97(5):351-3. Disponibile 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: 07/08/2020];9(1):45- 58. Disponibile 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.[acceso: 07/08/2020]. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00181

19. Das G, Mukherjee N. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. Brain Behav Immun

Health. 2020 [acceso: 07/08/2020];11(9):1206-9. Disponibile 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 ChemNeurosci. 2020 [acceso: 07/08/2020];11(7):995-8.

Disponibile 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: 07/08/2020];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. [acceso: 07/08/2020].

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: 07/08/2020];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: Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2020;39(3):e868 11/02/2020];19(1):231-4. [acceso: 07/08/2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181759962017000400012&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. [acceso: 07/08/2020]. DOI: 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: 07/08/2020];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:

- 07/08/2020];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. RevHabanCiencMéd. 2018 [acceso: 07/08/2020];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: 07/08/2020];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 HeHu Xi ZaZhi. 2020 [acceso: 07/08/2020];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. [acceso: 07/08/2020].
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: 07/08/2020];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. Zhongguodangdaierkezazhi. 2020 [acceso: 07/08/2020];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: 07/08/2020];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: 07/08/2020];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: 07/08/2020];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: 07/08/2020];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: 07/08/2020];38(1): e164. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002019000100011&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 GinecoObste*. 2020 [acceso: 07/08/2020];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: 07/08/2020]; 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: 07/08/2020];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. BrainBehav Immun. 2020 [acceso: 07/08/2020];1591(20):30357-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240762>

43. Dorta-Contreras AJ, Bu-Coifíu 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. [acceso: 07/08/2020].

Conflicto de intereses. Los autores no declaran conflictos de intereses.

Autores:

¹ *Dr. Joel Rondón Carrasco redactó el título del trabajo, el resumen, la introducción. Organizó la redacción y seleccionó los elementos que se utilizarían en el desarrollo del trabajo. Redactó las conclusiones.

² Lic. Mislaidis Fajardo Rodríguez Realizó la búsqueda de la bibliografía, la revisión ortográfica, hizo la corrección de estilo y aplicó los requisitos que se exigen en el congreso para la redacción de los artículos.

³ Lic. Carmen Luisa Morales Vázquez, participó en la redacción del resumen y la introducción, realizó el resumen. Participó en la redacción del desarrollo de la investigación.

⁴Dra. Regina Virgen Rondón Aldana acotó la Bibliografía, realizó todo el trabajo de inscripción del autor al congreso, así como él envió del trabajo a la plataforma para su revisión por los editores.

⁵Dr. Roberto Rondón Aldana participó en la búsqueda de la bibliografía, la revisión ortográfica, hizo la corrección de estilo y aplicó los requisitos que se exigen en el congreso para la redacción de los artículos.