

REPERCUSIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO DE PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19

Autores:

Emmanuel Zayas Fundora ^{1.}, Carlos Junior Guilarte Rojas ^{2.} Antonio Pupo Pérez ^{3.}

¹ Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo".

² Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba. Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera".

³ Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Cuba. Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García".

Autor de correspondencia:

- Correo: emmanuelzayascuba@gmail.com

Resumen:

Introducción: La pandemia por la que estamos cursando no tiene precedentes, el virus SARS-CoV-2 que produce la enfermedad COVID-19 aún no termina de mostrar sus alcances, es así como cada día se descubren nuevos hallazgos respecto a formas de contagio, síntomas, evolución, nuevas cepas, inmunidad y asociación con otras patologías. **Objetivo:** describir las complicaciones neurológicas producidas por SARS-CoV-2. **Material y métodos:** se realizó una búsqueda de información usando términos en idioma inglés y español en artículos publicados en las bases de datos Pubmed, MEDLINE y Scielo. Se seleccionaron un total de 31 artículos referentes a las complicaciones neurológicas producidas por SARS-CoV-2 que contaron con la adecuada validez. **Desarrollo:** Los virus respiratorios, así como otros tipos de coronavirus humanos, suelen invadir el sistema nervioso central, por lo que se consideran virus potencialmente neuroinvasivos, generando distintas manifestaciones y secuelas tras su paso. **Conclusiones:** la frecuencia de complicaciones neurológicas producidas por SARS-CoV-2 aún está por determinar, no se ha confirmado la capacidad de neuroinvasión y gravedad en dicha pandemia, no obstante, las complicaciones producidas son un tema que

requiere actualmente de especial atención y se necesita profundizar en la temática por parte de la comunidad científica global.

Palabras clave: Coronavirus; Infecciones por Coronavirus; Sistema nervioso; Encefalopatía; Trastornos Cerebrovasculares; Enfermedades neurodegenerativas.

Summary:

Introduction: The pandemic we are experiencing is unprecedented, the SARS-CoV-2 virus that causes the COVID-19 disease has not yet finished showing its scope, this is how new findings are discovered every day regarding forms of contagion, symptoms, evolution, new strains, immunity and association with other pathologies. **Objective:** to describe the neurological complications produced by SARS-CoV-2. **Material and methods:** an information search was conducted using terms in English and Spanish in articles published in the Pubmed, MEDLINE and Scielo databases. A total of 31 articles referring to the neurological complications produced by SARS-CoV-2 were selected and had adequate validity. **Development:** Respiratory viruses, as well as other types of human coronaviruses, usually invade the central nervous system, which is why they are considered potentially neuroinvasive viruses, generating different manifestations and sequelae after their passage. **Conclusions:** the frequency of neurological complications produced by SARS-CoV-2 is still to be determined, the capacity for neuroinvasion and severity in this pandemic has not been confirmed, however, the complications produced are a subject that currently requires special attention and is needs to delve into the subject by the global scientific community.

Keywords: Coronavirus; Coronavirus Infections; Nervous system; Encephalopathy; Cerebrovascular Disorders; Neurodegenerative diseases.

Introducción:

El mundo está hoy frente a una enfermedad, producida por un virus altamente patógeno y letal, que se describió por primera vez el 31 de diciembre del pasado año, en Wuhan (provincia de Hubei, China). Entonces fueron notificados 27 pacientes con síntomas respiratorios y neumonía (incluyendo 7 casos graves), que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica, el 11 de febrero de 2020, fue síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Posteriormente la enfermedad fue nombrada coronavirus disease 2019 (COVID-19) y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la consideró una pandemia ⁽¹⁾.

La enfermedad COVID-19 aún no termina de mostrar sus alcances, es así como cada día se descubren nuevos hallazgos respecto a formas de contagio, síntomas, evolución, nuevas cepas, inmunidad y asociación con otras patologías ⁽¹⁾.

Respecto a esto último, se ha visto que este virus no solo genera implicancias y deterioros sobre el sistema respiratorio, sino que también sobre otros sistemas como el vascular, renal y también el sistema nervioso central ⁽²⁾, así como presuntos trastornos parainfecciosos ⁽³⁾.

La presencia de síntomas neurológicos en los pacientes afectados por SARS-CoV-2 es aparentemente baja en las series de pacientes reportados ⁽⁴⁾. A pesar que las consecuencias en el sistema nervioso central no se han dilucidado aun ⁽⁵⁾, la repercusión puede ser grande considerando que las enfermedades neurológicas son la principal causa de discapacidad global ⁽⁶⁾.

Objetivo:

Describir las complicaciones neurológicas producidas por SARS-CoV-2.

Material y métodos:

Se realizó una revisión bibliográfica mediante los artículos recuperados en las bases de datos Pubmed, MEDLINE y Scielo, en el periodo comprendido entre mayo y julio del 2020. Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español. Se agregaron artículos externos al marco de tiempo, debido a su importancia para la redacción de la presente, sin que la investigación presentara un porcentaje de actualización inferior al 90 %.

Se emplearon los términos "coronavirus", "infecciones por coronavirus", "sistema nervioso", "encefalopatía", "trastornos cerebrovasculares", "enfermedades neurodegenerativas", así como sus traducciones al inglés: "coronavirus", "covid-19", "nervous system", "encephalopathy", "cerebrovascular disorders", "neurodegenerative diseases"; los cuales fueron extraídos de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Se seleccionaron un total de 31 referencias, las cuales se ajustaban concretamente al tema en cuestión, excluyéndose aquellos con posibles sesgos en sus métodos.

Desarrollo:

La mayoría de los coronavirus humanos causan enfermedades respiratorias leves, pero el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV), el síndrome respiratorio del Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) y más recientemente el SARS-CoV-2 cursan con síntomas clínicos similares y con una elevada letalidad ⁽⁷⁾.

El SARS-CoV-2, de forma similar al SARS-CoV utiliza el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual se expresa en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, riñón, corazón, intestino y tejido testicular ^(8,9). Sin embargo, algunas células no tienen dicha expresión del receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 y pueden estar infectadas por SARS-CoV-2 como es el caso del hepatocito ^(9, 10). Por lo que los pacientes con SARS-CoV-2 también pueden tener afectación multisistémica, atendiendo a esta distribución.

Los pacientes con COVID-19 generalmente se presentan con fiebre, tos seca y fatiga, aunque también pueden aquejarse de dolor faríngeo, abdominal, diarreas y conjuntivitis ⁽¹⁰⁾. La infección por SARS-CoV-2 puede producir una neumonía intersticial y, en muchos casos, daño irreversible en el tejido pulmonar que genera secuelas graves o conduce a la muerte ⁽¹¹⁾.

Los virus respiratorios, como es el caso del virus sincitial respiratorio⁽¹²⁾, así como otros tipos de coronavirus humanos, suelen invadir el sistema nervioso central, por lo que se consideran virus potencialmente neuroinvasivos, generando distintas manifestaciones y secuelas tras su paso, afectando a neuronas y células gliales ⁽¹³⁾. La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por virus respiratorios como los anteriormente mencionados, evidencia de daño y complicaciones neurológicas en otras especies y pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas ⁽¹³⁾.

La incidencia de las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2 se desconoce. Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios de necropsia han mostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes fallecidos con COVID-19 ⁽¹⁴⁾.

Dentro de los síntomas neurológicos inespecíficos más frecuentemente descritos se encontraron mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, mialgias y fatiga ⁽¹⁵⁾. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con COVID-19 en un hospital de Wuhan, el 36,4 % presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24,8 %), periférico (10,7 %) y musculoesquelético (10,7 %) ⁽¹⁵⁾. Los síntomas neurológicos más comunes fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos).

Con respecto a los trastornos del olfato y el gusto, la anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes en personas con SARS-CoV-2, incluso en ausencia de síntomas nasales, y pueden

aparecer en modo súbito. La prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de casos de 12 hospitales europeos ⁽¹⁶⁾.

Lechien y col ⁽¹⁶⁾ en un estudio de 417 pacientes afectados por el virus de forma leve a moderada, hicieron responder cuestionarios a los mismos de alteración del gusto y olfato basados en la encuesta de examen nutricional y de la salud, y la versión corta del cuestionario de trastornos olfativos. Los síntomas más frecuentes reportados fueron tos, mialgia y pérdida del apetito. Un 85,6 % y un 88 % de los pacientes describieron trastornos del olfato y del gusto, respectivamente, y la disfunción olfativa fue el síntoma inicial en el 12 %. El 18 % de los pacientes no presentó rinorrea ni obstrucción nasal, pero en este subgrupo el 80 % tenía anosmia o hiposmia.

Manifestaciones neurológicas como son la encefalopatía y la encefalitis también han sido descritas durante el transcurso de esta enfermedad de origen viral. Beghi E. y col ⁽¹⁷⁾ reportaron la encefalopatía caracterizada por alteración profunda de conciencia en pacientes con COVID-19 que se encontraron entubados y ventilados con fallo de múltiples órganos. En estas circunstancias resultó muy difícil precisar si el cuadro encefalopático obedeció al disturbio metabólico sistémico o a una verdadera neuroinvasión con encefalitis por el SARS-COV-2, relación la cual es importante tener en cuenta.

El SARS-COV-2 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurotropos, como la familia del herpes simple, el de la varicela zoster o el virus del Nilo occidental. Los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia. Un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia, ya que estos síntomas pueden también aparecer en pacientes con COVID-19 con neumonía e hipoxia grave. Se ha publicado un caso de encefalitis en una paciente de 56 años de Wuhan, que fue diagnosticada con COVID-19 en enero de 2020 ⁽¹⁸⁾.

Poyiadji N. y col ⁽¹⁹⁾ publicaron un caso con diagnóstico de encefalopatía necrotizante sustentado por las imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la detección de SARS-COV-2 por la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en muestra nasofaríngea de pacientes que presentaban síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. La tomografía computarizada cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que realizaban tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétrica, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales.

La encefalopatía necrotizante aguda, aun cuando es relativamente rara, es una complicación descrita en algunas infecciones víricas, incluyendo el virus de la influenza tipo B. Mehta P y col ⁽²⁰⁾ postularon que su patogénesis guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citosinas que se ha descrito por la COVID-19.

Con relación al Síndrome de Guillain-Barré (SGB) el primer caso descrito asociado a infección por SARS-CoV-2 se reportó en una mujer de 61 años de edad que inicialmente presentó debilidad muscular y arreflexia osteotendinosa en ambos miembros inferiores, lo que apuntaba a una forma de SGB desmielinizante; proteinorraquia elevada y síntomas clínicos de infección por SARS-CoV-2 con fiebre y tos seca una semana después ⁽²¹⁾. Los autores sugirieron que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombocitopenia. Sin embargo, no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB sin relación entre sí ⁽²²⁾.

Actualmente han sido reportados un total 30 pacientes infectados por el virus, los cuales presentaron manifestaciones clínicas pertenecientes al SGB. Trujillo y col ⁽²³⁾, exponen que las manifestaciones neurológicas más frecuentes reportadas en los infectados analizados, fueron la debilidad muscular de extremidades inferiores, arreflexia, afectación de los nervios craneales (parálisis facial, diplejía facial, disfagia, entre otros), paraparesias y cuadriparesias, seguidas de signos levemente menos frecuentes como tos, fiebre, diarrea, dificultad respiratoria, anosmia, ageusia, entre otros.

Respecto al tiempo de presentación de las primeras manifestaciones neurológicas, se tuvo en cuenta que fluctuaron entre los cinco y los 21 días posteriores a los síntomas del COVID-19 ⁽²⁴⁾.

Llamó la atención que existió un porcentaje de pacientes (26,6 %) a los que no se les realizó testeo de LCR (líquido cefalorraquídeo), esto es importante ya que se ha evidenciado que esta evaluación es de gran relevancia para realizar un correcto diagnóstico y un posterior tratamiento, especialmente en los pacientes que cursan un estado crítico ⁽²⁴⁾.

Aun así, son necesarios más estudios con diseños más elevados en niveles de evidencia y muestras más representativas para poder hacer análisis concluyentes respecto a esta temática debido a la alta tendencia de asociación entre ambas patologías.

Las enfermedades cerebrovasculares también constituyeron un motivo de estudio debido a las complicaciones dadas por muchos de los pacientes adultos mayores con factores de riesgo vascular que parecieron tener un riesgo mayor

de presentar afectaciones de este tipo cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades ⁽²⁵⁾.

Se ha demostrado que los principales factores de riesgo que influyen en la aparición de un ictus son: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer COVID-19 grave, tener historia previa de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada ⁽²⁵⁾. En cuanto a la fisiopatogenia, se conoce que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de la ACE-2 en las células del endotelio, lo que puede ocasionar la elevación de la presión arterial.

Este incremento de la presión arterial, junto con la presencia de trombocitopenia y trastornos de la coagulación, es un factor que puede contribuir al aumento del riesgo de ictus, tanto isquémico como hemorrágico en pacientes afectados por el SARS-CoV-2. El síndrome de tormenta de citosinas puede ser otro factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular ⁽²⁶⁾.

El virus SARS-CoV-2 puede provocar ictus debido a la inflamación sistémica asociada desestabilizando una placa de ateroma. La inflamación sistémica rompería la cápsula fibrosa del ateroma y el material trombogénico quedaría expuesto ⁽²⁷⁾.

Otra de las complicaciones descritas es el síndrome RITAC (respuesta inmune trombótica asociada a la COVID-19). En estos casos se observa una alta incidencia de ictus isquémicos por fenómeno trombótico intracraneal; sobre todo si son pacientes ancianos y presentan varios factores de riesgo aterogénicos, como sería muy habitual en este grupo etario ⁽²⁸⁾.

Ello ha repercutido en tiempos de reperusión cerebrovascular y cardiaca más prolongados, lo que ha llevado a las organizaciones profesionales a emitir recomendaciones para adaptar el tratamiento del ictus y del infarto de miocardio a la pandemia COVID-19 ⁽²⁹⁾.

Dicho esto, podría entenderse que durante la pandemia COVID-19 la morbilidad y letalidad por ictus podría estar aumentando inadvertidamente por mecanismos indirectos como son el miedo de los pacientes a acudir al hospital y estar ocupados casi todos los recursos sanitarios en la atención de enfermos de la pandemia ^(28, 29).

El grado real de neurotropismo del SARS-Cov-2 todavía debe elucidarse; debe demostrarse la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padezcan COVID-19 y encefalitis, y realizar análisis y secuenciación del virus en muestras de tejido cerebral en necropsias ⁽²⁹⁾. En el contexto de la actual pandemia, pueden existir limitaciones para la realización de resonancia o punción lumbar a un paciente con COVID-19 con

manifestaciones neurológicas o con estado mental alterado. Pacientes que presenten COVID-19 y alteración del nivel de conciencia deberían recibir asistencia neurológica apropiada y someterse a exámenes neurológicos, incluyendo estudios de neuroimagen, electroencefalograma y líquido cefalorraquídeo, cuando sean apropiados ⁽³⁰⁾.

En el campo de la especialidad de neurología, el tratamiento de afecciones tales como neurosarcoïdosis, polimiositis, vasculitis cerebral, neuromielitis óptica, miastenia grave o esclerosis múltiple cobra vital importancia. Las personas que padecen estas enfermedades y cumplen tratamiento con corticoides o tratamientos inmunosupresores y biológicos, pueden constituir un factor de riesgo para contraer la COVID-19 ^(29, 30).

Se debe evaluar con fines epidemiológicos y de investigación de la COVID-19 aquellas posibles complicaciones neurológicas que puedan manifestarse tales como: síndromes inmunomediados (cerebelitis aguda, mielitis transversa postinfecciosa y síndrome de fatiga crónica post-COVID-19), complicaciones neurológicas asociadas a tormenta de citosinas, complicaciones neuromusculares (mialgias, rabdomiolisis), así como complicaciones neurooftalmológicas ⁽³¹⁾.

Resulta muy necesario plantear una visión global sobre el virus en el ámbito de la neuroinfección. Se desconoce el modo en el cual el SARS-CoV-2 puede afectar a la expresión clínica de otras coinfecciones víricas, bacterianas o parasitarias en el SNC, puesto que, en regiones tropicales específicas puede darse una cocirculación del SARS-CoV con los virus del dengue, chikunguya, zika o encefalitis japonesa ⁽³¹⁾.

Conclusiones:

La frecuencia de complicaciones neurológicas producidas por SARS-CoV-2 aún está por determinar, no se ha confirmado la capacidad de neuroinvasión y gravedad en dicha pandemia, no obstante, las complicaciones producidas son un tema que requiere actualmente de especial atención y se necesita profundizar en la temática por parte de la comunidad científica global.

Referencias Bibliograficas:

1. Zhonghua L, Xing B, Xue Za Z. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China. [Internet] 2020 [citado 11/09/2020];41:145–51. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32064853>
2. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID- 19): Encephalopathy. Cureus. [Internet] 2020

[citado 11/09/2020];12:e7352. Disponible en:
<https://www.cureus.com/articles/31252-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy-mri-brain-and-cerebrospinal-fluid-findings-case-2>

3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 395(11):507–13. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. [Internet] 2020 [citado 20/07/2020]; 395(12):497–506. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)301835](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)301835).

5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. [Internet] 2020 [citado 20/07/2020]; 8(5):475–481. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

6. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy *Cureus*. [Internet] 2020 [citado 26/06/2020]; 12(3):6–8. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.7352>

7. 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*. [Internet] 2020 [citado 20/07/2020]; 11(7):995–998. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>.

8. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol* [Internet] 2020 [citado 20/07/2020]; 5(1):4–6. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1136/svn-2020-000382>.

9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. [Internet] 2020 [citado 13/07/2020]; 92(6):1–4. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25728>.

10. To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARSCoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J*

Pathol.[Internet] 2004[citado 20/07/2020];203(3):740-3. Disponible en: <http://dx.doi.org:10.1002/path.1597>

11. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. J Infect.[Internet]. 2020[citado 20/07/2020];80(4):394-400. Disponible en: <http://dx.doi.org:10.1016/j.jinf.2020.02.017>.

12. Millichap JJ, Wainwright MS. Neurological complications of respiratory syncytial virus infection: case series and review of literature. J Child Neurol [Internet] 2009 [citado 20/07/2020];24(2): 1499-503. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000500008

13. Desforgues M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgooin A, Lajoie L, Dube M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses 2019 [internet] 2020 [citado 20/07/2020];12(1):14-21. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/1/14>

14. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. [Internet]. 2020[citado 20/07/2020]; 3(1):1 Disponible en: [https://www.thelancet.com/lanres/article/S2213-2600\(20\)30076-X](https://www.thelancet.com/lanres/article/S2213-2600(20)30076-X)

15. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. SSRN Journal. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020];201(2):15-16 Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>

16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. Eur Arch Otorhinolaryngol. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 277(1):2251-2261 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-020-05965-1>

17. Beghi E, Nicolasi A, Kurland, Mulder DW, Hauser A, Shuster L et al. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950–1981: I. Epidemiology. Ann Neurol.[Internet]. 1984 [citado 20/07/2020]; 16(6): 283-94. Disponible en: <http://dx.doi.org:10.1002/ana.41016030435:112>.

18. Xinhua.net [Internet]. China: Xinhuanet; 2020 [actualizado 05/03/2020; citado 20/07/2020] Disponible en: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm
19. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B, COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 3(1):2. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187>
20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 395(12):1033-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>
21. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 422(20):30109-5. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PSIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PSIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)
22. 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*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 11(7):995-998. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
23. Trujillo Gittermann LM, et al. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología*. [Internet] 2020 [citado 11/09/2020]; 34(5):9 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302309>
24. 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*. [Internet] 2020 [citado 11/09/2020]; 87:18–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240762/>
25. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single, retrospective, observational study. *Lancet*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 19(10):325-326 . Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>.
26. Steardo L, Steardo LJr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfeccion may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*. [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]:229(3):6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apha.13473>

27. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.*[Internet].2010 [citado 20/07/2020];10:83–92, Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70331-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70331-7).
28. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East respiratory Syndrome coronavirus: a report of two case and review of the literatura. *Case Report Neurol Med.*[Internet]. 2016 [citado 20/07/2020]]; 16(2):4-7.Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crinm/2016/3502683/>
29. Murphy RT, Foley JB, Mulvihill N, Crean P, Walsh MJ. Endothelial inflammation and thrombolysis resistance in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.*[Internet]. 2002 [citado20/07/2020];83:227–31, Disponible en:[http://dx.doi.org/10.1016/s0167-5273\(02\)00056-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0167-5273(02)00056-6).
30. Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan AM, Tiberio I, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus- 19 pandemic. *Neurol Sci.* [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020];41(12):1003–5, Disponible en:<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04375-9>.
31. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China.*Circ CardiovascQual Outcomes.* [Internet]. 2020 [citado 20/07/2020]; 13(7):123-124, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>.