

(Artículo de Revisión)

## Covid-19 y afecciones neurológicas

LOURDES LORIGADOS PEDRE<sup>1</sup>, NANCY PAVÓN FUENTES<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DrC de la Salud, Investigador Titular, Profesor Auxiliar. Jefe Departamento de Inmunoquímica. Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN).

<sup>2</sup>DrC Medicas, Investigador y Profesor Titular, Jefe Laboratorio Inmunología, Departamento de Inmunoquímica. CIREN.

### RESUMEN

**Introducción:** aunque se considera que el SARS-CoV es principalmente una enfermedad respiratoria, existen múltiples evidencias de que el virus puede afectar varios sistemas de órganos incluidos el sistema nervioso central. En la actualidad, ante la presencia del SARS-CoV-2 se revisan y discuten las evidencias de la capacidad neuroinvasiva de este virus y la ocurrencia de trastornos neurológicos asociados al actual coronavirus.

**Desarrollo:** esta revisión comenta y resume las principales experiencias reportadas sobre la presencia de afecciones del sistema nervioso central relacionadas con la COVID-19. Hace un análisis de las vías de invasión del coronavirus al sistema nervioso central, así como una descripción de la relación de la COVID-19 con las enfermedades neurológicas. Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas MEDLINE a través de PubMed y Scopus. Se acotaron las citas revisadas desde diciembre de 2019 hasta agosto de 2020.

**Conclusiones:** el seguimiento de los pacientes con COVID-19 debe atender la evaluación de los eventos presentados en el sistema nervioso central tanto desde el punto de vista clínico como pronóstico debido a la real presencia de diferentes manifestaciones neurológicas en los pacientes positivos al SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, Covid-19, sistema nervioso central, cerebro, enfermedades neurológicas

### ABSTRACT

**Introduction:** although SARS-CoV is considered to be primarily a respiratory disease, there is multiple evidence that the virus can affect various organ systems including the central nervous system. Currently, in the presence of SARS-CoV-2, the evidence of the neuroinvasive capacity of this virus and the occurrence of neurological disorders associated with the current coronavirus are reviewed and discussed.

**Development:** this review comments and summarizes the main experiences reported on the presence of central nervous system conditions related to COVID-19. It makes an analysis of the invasion pathways of the coronavirus to the central nervous system, as well as a description of the relationship of COVID-19 with neurological diseases. A search was carried out in the electronic databases MEDLINE through PubMed and Scopus. The revised appointments were limited from December 2019 to August 2020.

**Conclusions:** the follow-up of patients with COVID-19 should address the evaluation of events presented in the central nervous system both from a clinical and prognostic point of view due to the actual presence of different neurological manifestations in patients positive for SARS-CoV -2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Covid-19, central nervous system, brain, neurological diseases

### INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es una enfermedad respiratoria zoonótica causada por el coronavirus SARS-CoV (del inglés severe acute respiratory syndrome) que comenzó en Asia

y se extendió por todo el mundo en 2003. Tiene las características de inicio agudo y una fuerte infectividad, y es una gran amenaza para la salud humana. Las principales manifestaciones clínicas del SARS son fiebre, escalofríos, tos seca y dificultad para respirar. En casos severos, puede ocurrir insuficiencia respiratoria y muerte.

En la evolución de las enfermedades causadas por los coronavirus humanos se describen epidemias con un alto grado de severidad como el SARS-CoV ocurrido en el año 2002, en China y el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS, del inglés: Middle East Respiratory Syndrome) detectado por primera vez en Arabia Saudita, en 2012. (1) La pandemia más reciente debida a los coronavirus (CoV) es la infección producida por el coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) llamada COVID-19 con el acrónimo COVID-19 (del inglés Novel Coronavirus Infectious Disease 2019). El SARS-CoV-2 es muy similar en su estructura y mecanismo de infección a los otros CoV conocidos (SARS-CoV y MERS-CoV). (2, 3) Si bien SARS-CoV-2 afecta, en primer lugar al sistema respiratorio, existen evidencias de que tiene la capacidad de ser neuroinvasivo, al propagarse a los humanos, desde el tracto respiratorio hasta el sistema nervioso central (SNC). Se conoce que el SNC es susceptible a los virus; muchos de ellos son capaces de llegar al cerebro como es el caso del virus del sarampión, el de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los herpesvirus, entre otros. (4, 5) Desde hace varias décadas se conoce que las infecciones por los CoV pueden alcanzar al SNC. En el año 1992, Fazzini y cols. describen la presencia de anticuerpos específicos contra los CoV en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP); (6) mientras que Murray y cols., detectan cantidades significativas de antígeno y ARN de los CoV en las placas desmielinizantes activas de dos pacientes portadores de esclerosis múltiple (7) De igual forma está descrita la presencia de CoV en enfermedades neuroinmunes como el síndrome de Guillain-Barré (SGB), la enfermedad de Alzheimer y varias encefalitis. (8, 9)

A pesar de estos reportes y de estudios experimentales que muestran el potencial neurotropismo del CoV, los síntomas neurológicos no se notifican con frecuencia en las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV. Sin embargo, y según varios estudios observacionales, los pacientes con SARS-CoV-2 refieren dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mialgias, mareos, hipogeusia, hiposmia y alteración de la conciencia, (10, 11) síntomas que sugieren un compromiso del sistema nervioso.

Aunque el mecanismo exacto por el cual el SARS-CoV-2 penetra en el SNC aún no se conoce con exactitud, las dos explicaciones más probables son: 1) propagación hematogena a través de la circulación sistémica a la circulación cerebral, donde el flujo sanguíneo más lento favorece que el virus dañe el endotelio capilar y acceda al cerebro; (12, 13) y 2) diseminación del virus a través de la placa cribiforme y el bulbo olfatorio. (14) Este trabajo de revisión discute las evidencias de la ocurrencia de las afecciones neurológicas y manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19, así como describe las vías posibles de invasión del virus SARS-CoV-2 al SNC.

## DESARROLLO

La presencia de signos y síntomas neurológicos, que acompañan a las complicaciones respiratorias convencionales de la COVID-19, están descritas en varios estudios. La gravedad del compromiso del SNC muestra un comportamiento variable, el reporte de un caso positivo al SARS-CoV-2, con pérdida de los reflejos respiratorios, proceso controlado por el área inspiratoria del tronco encefálico, es muy alarmante debido a las implicaciones en el manejo clínico del paciente. (2) Por otro lado, los reportes del déficit neurológico en pacientes hospitalizados por la COVID-19 (críticos y no críticos) graves hacen pensar que, en esta pandemia en curso, pueden aparecer complicaciones neurológicas graves (10, 15-17)

El pensar en manifestaciones neurológicas por la COVID-19 parte, además, de la historia evolutiva de los procesos infecciosos causados por otros CoV, como el SARS-CoV. Con el objetivo de estudiar y conocer sobre las vías de invasión al SNC del CoV en los humanos se desarrollan investigaciones en modelos experimentales, tal es el caso de un modelo experimental de CoV del ratón (MHV-CoV, del inglés mouse hepatitis virus) que ayudó también a demostrar los efectos desmielinizantes causados a consecuencia del CoV. (18) El MHV-CoV solo afecta al ratón, pero tiene similitudes con el SARS-CoV-2 en cuanto a su alto poder de contagio, su transmisión a través de aerosoles y superficies, además del contacto directo. Ambos virus poseen una similitud genética de un 66,38 %. (19)

Evidencias de la presencia del SARS-CoV en el SNC y las posibles vías de invasión al SNC

La entrada e infección del SARS-CoV al SNC está demostrada desde el pasado, donde el virus pudo aislarse del cerebro de pacientes fallecidos que presentaban edema y degeneración neuronal. (20, 21) Los estudios para determinarlo se realizaron mediante técnicas inmunohistoquímicas, de hibridación in situ y microscopía electrónica; métodos diagnósticos que, en su conjunto coinciden en identificar la presencia del CoV en las neuronas. (22)

En general, las distribuciones tisulares de las proteínas que funcionan como receptores del virus en el hospedero son, en general consistentes con los tropismos de estos. (23) La entrada del SARS-CoV en las células del humano está mediada por el receptor celular de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), expresado en el epitelio de las vías respiratorias humanas, el parénquima pulmonar, el endotelio vascular, las células renales y las células del intestino delgado. (24) A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV ingresa a las células humanas principalmente a través de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), que está presente en el tracto respiratorio inferior, riñón, intestino delgado, hígado y las células del sistema inmune. (25)

Durante el brote por SARS-CoV entre el 2002 y 2003 se avala el hecho de que el virus puede estar presente en el SNC y se describen casos con afecciones neurológicas como la polineuropatía axonal, miopatía e ictus. (14, 26, 27) De igual forma se detecta, la presencia del virus, en el LCR (28, 29)

Las principales manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV son: la polineuropatía, las encefalitis y los accidentes cerebrovasculares isquémicos,(26) además fiebre, crisis convulsivas y cambios en el estado mental. (30, 31) Estudios anatomopatológicos demuestran la presencia de signos de edema cerebral, vasodilatación meníngea, infiltración de monocitos y linfocitos en la pared de los vasos sanguíneos, cambios isquémicos de las neuronas, desmielinización de las fibras nerviosas, así como partículas y secuencias del genoma del virus SARS-CoV. (26) El transporte del virus a través de las neuronas olfativas es una de las vías neuronales de entrada de este virus al SNC. La organización anatómica peculiar de las terminales nerviosas y del bulbo olfatorio en la cavidad nasal y el proencéfalo, representan un canal entre el epitelio nasal y los compartimentos cerebrales, especialmente el tronco encefálico. (32) Por lo tanto el CoV puede llegar a las estructuras del SNC, producir inflamación y reacción desmielinizante. (31, 33) Así mismo, la presencia del virus de SARS-CoV ha sido identificado en el LCR. (21, 34)

Li y cols., describen la presencia de anticuerpos anti-CoV de clase IgM en el 12 % (n= 183) de pacientes con una sospecha clínica de encefalitis aguda; mientras que en otro estudio realizado en 70 pacientes con infección por el MERS-CoV, refieren que un 26 % de los casos investigados mostraban un estado mental alterado y en un 9 % se constataron crisis epilépticas. (35, 36)

Estudios experimentales en ratones transgénicos revelan que tanto el SARS-CoV, como el MERS-CoV, pueden ingresar al SNC cuando se administran por vía intranasal. Una vez dentro del SNC, el virus es capaz de diseminarse con rapidez hacia algunas áreas específicas del cerebro, incluyendo el tálamo y tronco encefálico. (14, 37) La ruta exacta por la cual el SARS-CoV o el MERS-CoV ingresan al SNC aún no se conoce con exactitud. Sin embargo, aunque la vía hematológica o linfática no están descartadas, no parecen ser las principales, en la etapa temprana de la infección, donde no se observan células neurales infectadas. (38)

Está postulado un modelo de invasión y diseminación neuronal por CoV, en el que el virus infecta una neurona periférica, a través de su captura, por mecanismos de transporte activo en las terminales sinápticas y se transporta de manera retrógrada hacia el soma neuronal. (13, 39, 40) Este mecanismo de transferencia transsináptica está respaldado por un estudio que involucra una cepa de CoV capaz de invadir el cerebro porcino. (2)

Entre las características tomadas en cuenta para hipotetizar el paso del SARS-CoV-2 al SNC está la

observación de las manifestaciones neurológicas (síntomas y signos) por la infección: la hipoxia, la fiebre, el dolor de cabeza, la pérdida del olfato y el gusto, así como la ataxia y las crisis convulsivas.(40) Mao y cols., observan en una serie de pacientes con COVID-19, que los casos con presentaciones sistémicas graves, son más propensos a tener síntomas neurológicos, como las enfermedades cerebrovasculares agudas (5,7 % frente a 0,8 %), el deterioro de la conciencia (14,8 % frente a 2,4 %) y la lesión del músculo esquelético (19,3 % vs 4.8 %), en comparación con aquellos pacientes que presentan formas más leves de la infección.(10) No obstante, esta observación, así como la afirmación de que el cerebro pueda ser un reservorio del SARS-CoV-2, debe ser respaldada por la detección del virus en el cerebro ya sea por estudios postmortem o por la evaluación de la presencia del SARS-CoV-2, en el LCR.

A pesar de lo descrito, con anterioridad aún es tema de controversia las vías de entrada del virus al SNC. Hasta el momento se incluyen, además de las placas cribiformes del etmoides en proximidad con el bulbo olfatorio, la vía hematológica y la interacción con la ACE-2 u otros cofactores. (41) En la vía hematológica el virus infectará las células endoteliales de la BHE. Hay algunas pruebas con respecto a los CoV, especialmente al SARS-CoV-2, que demuestran su ingreso al sistema nervioso a través de la circulación sanguínea. (30, 33) Sin embargo, es poco probable que el virus cruce la BHE debido a su gran tamaño, el acceso del SARS-CoV-2 a través del nervio olfatorio o del trigémino es más probable. Según Mateo Guiu, esta podría ser la explicación de la frecuencia de alteraciones olfatorias por el nuevo CoV. (18)

Teniendo en cuenta que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten el 80 % de su ARN es de esperar que también el SARS-CoV-2 penetre en el SNC, hecho ya demostrado para el SARS-CoV. En el SNC, los receptores para la ACE-2 se detectan en las células gliales y neuronas, en el tronco encefálico, en las regiones responsables de la regulación de la función cardiovascular, incluidos el órgano subfornical, el núcleo paraventricular, el núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral rostral. (42) Según Mannan Baig, ambos virus (SARS-CoV y el SARS-CoV-2) utilizan el receptor de la ACE-2 para penetrar a la célula. La ACE-2 tiene como función la maduración de la angiotensina, una hormona que induce la vasoconstricción y participa en los mecanismos de control de la presión arterial, se expresa en el epitelio de las vías aéreas, el parénquima pulmonar, endotelio vascular, así como en el cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestinos.(2, 40) Está documentado que tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV, se adhieren a la membrana celular al interactuar con el receptor de la ACE-2 del hospedero, utilizando una proteína de pico S1.(14) En conclusión, debido a que la proteína de pico del SARS-CoV-2 puede interactuar con la ACE-2 expresada en el endotelio capilar, el virus pudiera ingresar al SNC, atacar el sistema vascular y dañar la BHE. (12)

La invasión al cerebro por el SARS-CoV-2 a través de las placas cribiformes con proximidad al bulbo olfatorio, según A Mannan Baig, es de especial significación en aquellos pacientes que, en las fases iniciales de la infección, exhiben la pérdida del olfato y el gusto acompañado con signos y síntomas neurológicos. (40) Por otro lado, se refiere que la infección directa del SNC no ocurre en algunos pacientes con el SARS-CoV. (14) Es importante mencionar que los signos y síntomas neurológicos observados en los casos de COVID-19 pueden ser una consecuencia de la hipoxia respiratoria y acidosis metabólica presente en un estado avanzado de la enfermedad. (12)

La invasión al SNC parte del ataque a la célula nerviosa y su internalización a través del receptor de la ACE-2. Luego de su entrada, el ARN del virus se libera al citoplasma, por consiguiente, se replica con posterioridad, se produce la formación de la proteína envolvente y la incorporación del ARN viral en este y a continuación el virus es liberado a la circulación. (12) Además, de la ACE-2, otros cofactores como TMPRSS2 y Neuropilin-1 parecen afectar las tasas de infección, pero no está claro si estos también son necesarios para la infección neuronal. (43-45)

Por último, se proponen dos mecanismos neuropatológicos de la afectación de la Covid-19 al SNC, uno mediado por el daño hipóxico en el cerebro y el otro asociado a un daño mediado por los mecanismos inmunes. (46) El primero de estos mecanismos se explica como consecuencia de la neumonía severa que puede resultar en hipoxia sistémica y así conducir a la hipoxia cerebral; mientras que el daño mediado por el sistema inmune se debe a la tormenta de citocinas con un aumento de los niveles de las citocinas inflamatorias y la activación de los linfocitos T, macrófagos, y las células endoteliales. La liberación de interleucina 6 (IL-6) causa afectación de la vasculatura, activación del complemento y la cascada de la coagulación, con la diseminación intravascular y daño del órgano. (46)

### **SARS-CoV-2 y el sistema nervioso**

La evidencia de la participación del SNC y las manifestaciones neurológicas en la infección por el SARS-CoV-2, es escasa y de baja calidad. Se refiere que solo un cuarto de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico confirmado de COVID-19, presentan alguna manifestación de participación del SNC. (10) Wilson MP afirma que la preexistencia de enfermedades cerebrovasculares puede ser un factor de riesgo y un mal pronóstico en los pacientes confirmados con esta enfermedad. (15)

Las principales manifestaciones de afecciones en el SNC por el SARS-CoV-2 descritas son: el dolor de cabeza, las encefalopatías, la mielitis, los accidentes cerebrovasculares y las discinesias. (10, 40, 47-49) La tabla 1 muestra de forma resumida las manifestaciones neurológicas en el sistema nervioso central, así como algunos de los artículos donde estas se describen.

Sin embargo, las afecciones del SNC en los pacientes positivos a la COVID-19, no están descritas de manera homogénea en los diferentes estudios, dentro de las más frecuentes aparecen: la anosmia, disgeusia, neuralgia, el SGB y las afecciones del musculo esquelético. (46) La pérdida del olfato y el gusto constituyen manifestaciones con frecuencias variables en las cohortes estudiadas. Mao y cols., en una cohorte de 214 pacientes reportan 12 % de pacientes con pérdida del gusto y un 11 % con pérdida del olfato. (10) Mientras que, otros estudios señalan entre el 68 % y el 75 % de pacientes positivos a la COVID-19 con pérdida del olfato y 71 % y el 43 % con disgeusia. (46)

Asadi-Pooya AA, al revisar la literatura existente sobre la COVID-19 y las manifestaciones neurológicas, observa que pocos pacientes muestran manifestaciones neurológicas específicas tales como las crisis convulsivas y los problemas cerebrovasculares, pero es lamentable que, estos casos descritos no tienen estudios de electroencefalogramas (EEG) ni detección del virus en el LCR. (1) Según este autor, la neuroinvasión del SARS-CoV-2 podría dar una explicación parcial del por qué algunos pacientes desarrollan un fallo respiratorio y otros no. (1, 2)

Existe evidencias recientes de invasión al SNC en pacientes con SARS-CoV-2, ARN positivo en el LCR. (59) Este estudio lo realizan en un hospital de Beijing, China. La similitud taxonómica entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, (12, 40) es un aspecto que revela la pertinencia de estudiar, en el nuevo CoV, las afecciones neurológicas presentes en los pacientes, tener en cuenta que este hecho no debe desestimarse y que el desarrollo de las evaluaciones que lo precisen son de relevancia actual.

El SARS-CoV-2 tiene algunas diferencias con el SARS-CoV, entre las que citan: el alto grado de difusión, la presencia de alteraciones olfatorias y gustativas, así como las alucinaciones. Estas características del nuevo virus avalan una especial sensibilidad del SNC hacia el SARS-CoV-2. (18) La alta expresión de receptores de la ACE-2 en el cerebro es congruente con esta posibilidad. Mediante cultivos celulares se evidencia que, el SARS-CoV-2 posee la capacidad de infestar a las neuronas, una actividad relacionada con el hallazgo de que las neuronas expresan la proteína ACE-2. (11, 12)

Se describe, para algunos casos, una cascada de eventos causantes de la muerte neuronal en la infección por los CoV y la misma no se acompaña de una inflamación sustancial. (14). Se inician eventos de fiebre acompañados de dolor de cabeza, seguidos por la pérdida del olfato y gusto, la ataxia y crisis convulsivas, la entrada vía placa cribiforme del SARS-CoV-2 al cerebro y luego una circulación sistémica, diseminación seguida de infección pulmonar que conduce a la pérdida del control respiratorio, insuficiencia respiratoria aguda y la necesidad de ventilación asistida. (12)

**Tabla 1.** Manifestaciones y complicaciones neurológicas en el sistema nervioso central descritas en pacientes con la COVID-19

Manifestación neurológica	Bibliografía
Dolor de cabeza	Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. JAMA neurology. (10)
	Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. The lancet. (50)
	Quan Li L, Huang T, qing Wang Y, ping Wang Z, Liang Y, bi Huang T, et al. Journal of Medical Virology. (51)
	Wang H-Y, Li X-L, Yan Z-R, Sun X-P, Han J, Zhang B-W. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. (11)
Discinesias	Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. JAMA neurology. (10)
Pérdida de la conciencia	Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Bmj. (52)
Problemas cerebrovasculares	Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. Journal of medical virology. (2)
	Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. JAMA neurology. (10)
	Sharifi-Razavi A, Karimi N, Zarvani A, Cheraghmakani H, Baghbanian SM. International Journal of Neuroscience. (53)
Mielitis	Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. New England Journal of Medicine. (48)
	Ahmad I, Rathore FA. Journal of Clinical Neuroscience. (46)
	Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. New England Journal of Medicine. (48)
	Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. MedRxiv. (47)
	Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. JAMA neurology. (10)
Ataxia	Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. JAMA neurology. (10)
Crisis convulsivas	Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Seizure. (54)
	Sohal S, Mossammat M. IDCases. (55)
	Xiang P, Xu X, Gao L, Wang H, Xiong H, Li R. ChinaXiv. (56)
Encefalitis	Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. International Journal of Infectious Diseases. (57)
	Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. Radiology. (49)
	Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Bmj. (52)
	Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Cureus. (58)
	Xiang P, Xu X, Gao L, Wang H, Xiong H, Li R. ChinaXiv. (56)

### **Covid-19 y las enfermedades neurológicas**

Dado la mundial incidencia de la infección causada por el SARS-CoV-2 es de esperar que los signos y síntomas neurológicos no solo se presenten acompañando al síndrome respiratorio. A continuación, los autores de este trabajo se refieren a algunas de las enfermedades neurológicas descritas durante el actual brote de la COVID-19.

**Encefalopatías:** uno de los primeros trabajos publicados se refiere a un paciente de 24 años de edad, en Japón, masculino, positivo a la COVID-19, con síntomas asociados de encefalitis. Este caso tiene como dato interesante que fue negativo a la identificación del SARS-CoV-2 en el PCR realizado en la muestra tomada de la nasofaringe, pero la muestra del LCR fue positiva. Los hallazgos imagenológicos fueron congruentes con una encefalitis y una ventriculitis lateral. (57) Otro caso se trata de un paciente masculino positivo a la COVID-19 de 74 años de edad, que viajó de Europa a EE.UU. Este paciente tenía como antecedente un diagnóstico de EP, síndrome obstructivo crónico y accidente cardiovascular. Los estudios imagenológicos y de laboratorio indicativos de encefalopatía; y los autores aseguran que es un caso donde se destaca la importancia de identificar la encefalopatía como un signo de presentación de la COVID-19. (58)

Existe otra descripción de un caso con la COVID-19 y encefalitis, donde el RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) en el LCR es negativo, al inicio, así como para el cultivo bacteriano y para el virus herpes simple tipo I. En los estudios subsecuentes de seguimiento se determinó por RT-PCR la presencia de la COVID-19 en el LCR. Al final, los autores describen que es un caso de encefalitis e infección por el SARS-CoV-2. Este trabajo tiene como resultado importante dar a conocer la necesidad de detectar al SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el LCR. (60)

**Síndrome de Guillain Barré:** se notifican varios casos de SGB, en diversas regiones: China, Irán, EE. UU. e Italia. (61-65) El intervalo entre la aparición de la enfermedad viral y el desarrollo de los síntomas del SGB fue alrededor de diez días. La mayoría de los pacientes presentaron parestesia y cuadriparesia flácida progresiva y mostraron disociación albúmina-citológica en el estudio del LCR. El subtipo de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda fue el más observado y la inmunoglobulina fue el tratamiento de elección. (61-68)

En otro artículo, a una paciente femenina de 61 años, le realizan estudios de conducción nerviosa y electromiografía, que sugieren la presencia de una desmielinización y polineuropatía. Esta paciente presentaba, además, linfopenia y trombocitopenia; la conclusión diagnóstica fue consistente con un patrón parainfeccioso de SGB debido a la COVID-19. (61) Otra información se refiere a un hombre de 61 años, con una parálisis ascendente, que presentó una cuadriplejía y

parálisis bilateral facial. Los estudios de conducción y miográficos indican una neuropatía axonal sensorimotora aguda. En este caso, los autores sugieren que el SGB puede considerarse una complicación neurológica de la COVID-19 y que el SARS-CoV-2 puede ser un factor de riesgo para desarrollar el SGB. (62) En otro caso, con manifestaciones típicas del SGB, existía el antecedente de ser positivo a la COVID-19, 10 días antes del comienzo de los síntomas de la polineuropatía, lo cual es congruente con un fenotipo del SGB postinfección. (65)

Virani y cols., describen un paciente masculino de 54 años positivo a la COVID-19, con una parálisis ascendente progresiva y necesidad de ventilación asistida. (64) Mientras que, Toscano G y cols., describen cinco pacientes con el SGB que mostraban como síntomas comunes la debilidad en los miembros inferiores y la parestesia. En uno de estos pacientes se evidenció debilidad facial, ataxia y parestesia. De los cinco casos, cuatro fueron positivos en la PCR de la muestra nasofaríngea, el 5to. fue negativo al inicio y se tornó positivo unos días después. Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía mostraron que dos pacientes tenían polineuropatía desmielinizante y tres polineuropatía axonal. (63)

El desarrollo de las polineuropatías axonales en el contexto de una infección viral sugiere que el virus puede causar una reacción inflamatoria neural a través del mimetismo inmunológico, o presentarse como parte de un síndrome de respuesta inflamatoria. (69) Sin embargo, es necesario aclarar el mecanismo de la neuropatía relacionada con el SARS-CoV-2. Es importante notar que la asociación causal entre el SGB y la COVID-19 sigue siendo especulativo, pero probable, dado que el SGB y la encefalitis se describen como complicaciones postinfecciosas de otros CoV, que comparten similitudes con el SARS-CoV-2. (69)

**Enfermedad de Parkinson:** la EP constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. Aunque el diagnóstico suele hacerse cuando aparecen un cortejo de síntomas y signos motores clásicos (temblor de reposo, rigidez, hipocinesia, bradicinesia); es frecuente que un grupo de síntomas no motores antecedan al trastorno motor. Dentro de los síntomas no motores más frecuentes se encuentran los trastornos del sueño REM (del inglés Rapid Eye Movement), hiposmia, disfunción autonómica, constipación y depresión. Desde el punto de vista anatomopatológico esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la substantia nigra compacta y la presencia de agregados intracelulares de alfa sinucleína ( $\alpha$ Syn). Resulta interesante lo coincidencia de que uno de los síntomas de la infección por la COVID-19 es la anosmia y el hecho de que la EP se acompaña, con frecuencia, de la pérdida del olfato en etapas tempranas de la enfermedad. El sistema olfatorio es un sitio de predilección temprano para la patología de  $\alpha$ Syn. (70) Otro aspecto notable es el hallazgo de que la  $\alpha$ Syn participa en la respuesta inmune innata frente a las

infecciones virales. Después de la infección por patógenos y una respuesta inflamatoria simultánea, la expresión de  $\alpha$ Syn en las neuronas periféricas aumenta, lo que conduce a la acumulación de la proteína, que se plegará de manera incorrecta y formará conjuntos de alto peso molecular. (71) En la literatura se describe un paciente masculino de 74 años con EP negativo a la COVID-19 en LCR, pero positivo al SARS-CoV-2, en la PCR correspondiente a la muestra nasofaríngea. (58, 72)

Accidente cerebrovascular (ACV): la infección por los CoV se acompaña de trastornos de intercambio de gases alveolares que provocan hipoxia en el SNC. La hipoxia cerebral puede causar una vasodilatación cerebral, inflamación de las células cerebrales, edema intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral e incluso dolor de cabeza debido a la isquemia y congestión. En la hipoxia persistente, la función cerebral reducida puede conducir a somnolencia, edema conjuntival bulbar e incluso al coma. (73) Además, la hipoxia también puede inducir un accidente cerebrovascular isquémico agudo en los pacientes con un riesgo particular de desarrollar la enfermedad cerebrovascular. (74) La lesión por hipoxia puede trascender en un daño subsiguiente del sistema nervioso.

En un estudio que hace una comparación entre dos cohortes de pacientes con la COVID-19, una procedente de China (214 pacientes) y otra de Francia (88 pacientes), la presencia de eventos cerebrovasculares se reporta en seis casos procedentes de la cohorte China (cinco isquémicos y uno hemorrágico) y tres procedentes del estudio de Francia, todos isquémicos. (10, 48) De igual forma, se describe un paciente con la COVID-19 que resultó en un ACV, donde la tomografía computarizada del cerebro mostró un sangrado masivo en el hemisferio derecho con extensión intraventricular y subaracnoidea, además, con historia de hipertensión. (53)

Epilepsia: uno de los primeros reportes de manifestaciones de crisis epilépticas en pacientes COVID-19 positivos se refiere a una mujer de 78 años que desarrolló un estatus epiléptico sin síntomas prodrómicos, como presentación inicial de la infección. Al ingreso estaba afebril, sin síntomas respiratorios y a los dos días manifestó fiebre, siendo positiva al estudio de la PCR para la COVID-19. Esta paciente no llegó a expresar síntomas respiratorios importantes ni afectación pulmonar (no neumonía, ni necesidad de terapia con oxígeno). Los autores describen este caso como atípico y exponen que es una paciente que desarrolló estatus epiléptico como un síntoma inicial de infección por el virus SARS-Cov-2. (54) Otro caso se refiere a un paciente masculino de 72 años, sin historia previa de epilepsia que al inicio se admite en el servicio médico y días después es trasladado

a la unidad de cuidados intensivos por presentar fallo respiratorio y múltiples episodios de crisis. (55)

Por otro lado, un estudio multicéntrico retrospectivo, realizado en China, que evaluó 304 pacientes sin historia previa de padecer epilepsia mostró dos pacientes con síntomas similares a una crisis o estatus epiléptico debido a estrés agudo e hipocalcemia. El 27 % de los pacientes tenían daño cerebral o un desbalance metabólico, que podría ser la condición de riesgo de crisis, pero ninguno presentó crisis sintomáticas agudas durante la infección por la COVID-19. Los autores concluyen que durante la fase aguda de la COVID-19, el riesgo de crisis es mínimo a pesar de que un porcentaje importante de los pacientes tiene factores de riesgo para las mismas. (75)

## CONCLUSIONES

La literatura consultada evidencia que la mayoría de los CoV muestran una estructura similar, así como semejantes vías y mecanismos de infección. Esta revisión muestra que el neurotropismo puede ser una característica común para el SARS-CoV y el SARS-CoV-2.

La presentación de la COVID-19 tiene una gran variabilidad, mientras existen pacientes positivos que no presentan fiebre ni anomalías radiológicas; mientras que, si en otros los síntomas y signos sí se exteriorizan, esto hace que el diagnóstico sea complejo y constituya un reto para los especialistas. Las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 no están aún bien estudiadas, en pacientes con infestación severa por el virus y que manifiestan síntomas y signos neurológicos múltiples entre los que se describen: el dolor de cabeza, las discinesias, los cambios en el estatus mental y signos meníngeos, entre otros. Se necesita el estudio detallado mediante investigaciones electroencefálicas y el aislamiento del SARS-CoV-2 en el LCR. Estos estudios, con la inclusión de las autopsias a los pacientes fallecidos por la COVID-19 podrían aclarar el papel del virus en el SNC y las manifestaciones neurológicas descritas en esta infección.

En relación con las enfermedades del SNC, es importante que los neurólogos y otros especialistas de la Atención Primaria de Salud estén conscientes de la importancia del reconocimiento temprano y tratamiento del potencial empeoramiento neurológico, que conduce a una insuficiencia cardiorrespiratoria, en pacientes con la COVID-19. Se necesitan futuras investigaciones y la adquisición de datos para esclarecer la posible correlación fisiopatológica, así como para caracterizar el patrón clínico/electrofisiológico de los nuevos casos observados en el contexto de la pandemia actual causada por la COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020;92(6):552-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
4. Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: a foreseeable medical challenge in post-HAART era. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2009;4(2):200-12. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-008-9136-0>
5. Katayama Y, Hotta H, Nishimura A, Tatsuno Y, Homma M. Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissues. *Journal of General Virology*. 1995;76(12):3201-4. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-76-12-3201>
6. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 1992;7(2):153-8. <https://doi.org/10.1002/mds.870070210>
7. Murray RS, Brown B, Brain D, Cabirac GF. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1992;31(5):525-33. <https://doi.org/10.1002/ana.410310511>
8. Sharma K, Tengsupakul S, Sanchez O, Phaltas R, Maertens P. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: a case report. *SAGE open medical case reports*. 2019;7:2050313X19838750. <https://doi.org/10.1177/2050313X19838750>
9. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case reports in neurological medicine*. 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/3502683>
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;77(6):683-90. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2764549>
11. Wang H-Y, Li X-L, Yan Z-R, Sun X-P, Han J, Zhang B-W. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2020;13:1756286420917830. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>
12. 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 chemical neuroscience*. 2020;11(7):995-8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
13. Baig AM, Sanders EC. Potential Neuroinvasive Pathways of SARS-CoV-2: Deciphering the Spectrum of Neurological Deficit Seen in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology*. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.26105>
14. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of virology*. 2008;82(15):7264-75. <https://jvi.asm.org/content/82/15/7264.short>
15. Wilson MP, Jack AS. Coronavirus disease (COVID-19) in neurology and neurosurgery: A scoping review of the early literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020:105866. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105866>
16. Steardo L, Steardo Jr L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*. 2020:e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
17. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and the central nervous system. *European Journal of Neurology*. 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14227>
18. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu J. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurología (English Edition)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.03.002>
19. Hosking MP, Lane TE. The pathogenesis of murine coronavirus infection of the central nervous system. *Critical Reviews™ in Immunology*. 2010;30(2).
20. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(8):1089-96. <https://doi.org/10.1086/444461>
21. Lau K-K, Yu W-C, Chu C-M, Lau S-T, Sheng B, Yuen K-Y. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(2):342. doi: 10.3201/eid1002.030638
22. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *The American journal of pathology*. 2007;170(4):1136-47. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088>
23. Tang JW, To KF, Lo AW, Sung JJ, Ng H, Chan PK. Quantitative temporal-spatial distribution of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) in post-mortem tissues. *Journal of medical virology*. 2007;79(9):1245-53. <https://doi.org/10.1002/jmv.20873>
24. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis Gv, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>

25. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *European journal of cell biology*. 2003;82(2):53-73. <https://doi.org/10.1078/0171-9335-00302>
26. Tsai L-K, Hsieh S-T, Chao C-C, Chen Y-C, Lin Y-H, Chang S-C, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Archives of neurology*. 2004;61(11):1669-73. doi:10.1001/archneur.61.11.1669
27. Chao C, Tsai L, Chiou Y, Tseng M, Hsieh S, Chang S, et al. Peripheral nerve disease in SARS: Report of a case. *Neurology*. 2003;61(12):1820-1. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000099171.26943.D0>
28. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004;113(1):e73-e6. <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>
29. Hui DS, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infectious Disease Clinics*. 2019;33(4):869-89. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
30. Desforges M, Le Coupancec A, Brison É, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Infectious Diseases and Nanomedicine I: Springer*; 2014. p. 75-96. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-1777-0\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-1777-0_6)
31. Bohmwald K, Galvez N, Ríos M, Kalgiris AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2018;12:386. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
32. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell host & microbe*. 2013;13(4):379-93. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010>
33. Desforges M, Le Coupancec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020;12(1):14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
34. Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clinical Chemistry*. 2003;49(12):2108. doi: 10.1373/clinchem.2003.025437
35. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59(3):163-9. <https://doi.org/10.1159/000453066>
36. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;29:301-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>
37. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *The Journal of infectious diseases*. 2016;213(5):712-22. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>
38. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2004;203(2):622-30. <https://doi.org/10.1002/path.1560>
39. Baig AM. Updates on what ACS reported: emerging evidences of COVID-19 with nervous system involvement. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(9):1204-5. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00181>
40. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2020;26(5):499. doi: 10.1111/cns.13372
41. Baig AM. Designer's microglia with novel delivery system in neurodegenerative diseases. *Medical hypotheses*. 2014;83(4):510-2. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.08.003>
42. Gowrisankar YV, Clark MA. Angiotensin II regulation of angiotensin converting enzymes in spontaneously hypertensive rat primary astrocyte cultures. *Journal of neurochemistry*. 2016;138(1):74-85. <https://doi.org/10.1111/jnc.13641>
43. Daly JL, Simonetti B, Plagaro CA, Williamson MK, Shoemark DK, Simon-Gracia L, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.134114>
44. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.137802>
45. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
46. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
47. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
48. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>
49. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020:201187. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
50. 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. *The lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

51. quan Li L, Huang T, qing Wang Y, ping Wang Z, Liang Y, bi Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6). <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>
52. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
53. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Zarvani A, Cheraghmakani H, Baghbanian SM. Ischemic stroke associated with novel coronavirus 2019: a report of three cases. *International Journal of Neuroscience*. 2020;1-5. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1782902>
54. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>
55. Sohal S, Mossammat M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases*. 2020:e00782. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00782>
56. Xiang P, Xu X, Gao L, Wang H, Xiong H, Li R. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv*. 2020;202003:00015.
57. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
58. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3). doi: 10.7759/cureus.7352
59. Xinhua. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. 2020.
60. Huang YH, Jiang D, Huang JT. A Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.012
61. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):383-4. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
62. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
63. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009191>
64. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases*. 2020:e00771. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>
65. Coen M, Jeanson G, Almeida LAC, Hübers A, Stierlin F, Najjar I, et al. Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain, behavior, and immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.074
66. Camdessanche J-P, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Revue neurologique*. 2020. doi: 10.1016/j.neurol.2020.04.003
67. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *Journal of neurology*. 2020;1. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09849-6>
68. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>
69. Kim J-E, Heo J-H, Kim H-o, Song S-h, Park S-S, Park T-H, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *Journal of Clinical Neurology*. 2017;13(3):227-33. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227
70. Rey NL, Wesson DW, Brundin P. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease*. 2018;109:226-48. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.12.013>
71. Tulisiak CT, Mercado G, Peelaerts W, Brundin L, Brundin P. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Progress in molecular biology and translational science*. 168: Elsevier; 2019. p. 299-322. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.002>
72. Papa SM, Brundin P, Fung VS, Kang UJ, Burn DJ, Colosimo C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. *Mov Disord*. 2020;6. DOI: 10.1002/mds.28067
73. Abdennour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L, editors. *Interaction cerveau-poumon*. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*; 2012: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2012.04.013>
74. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;194:105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
75. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020. <https://doi.org/10.1111/epi.16524>

**Dirección para la correspondencia:** Lourdes Lorigados Pedre

**Correo electrónico:** lourdes.lorigados@infomed.sld.cu