

Afecciones, manifestaciones y repercusiones neurológicas del COVID-19.

COVID-19 conditions, manifestations, and neurological repercussions

Benjamín Alexander Márquez Rosales ^a; Ledmar Jovanny Vargas Rodríguez ^b; Sonia Elizabeth Reyes Peña ^c; Luisa Ivonne Guerra Guerra ^d; Diana Paola Sanabria Aguilar ^e.

- a. Médico. Magíster en enfermedades infecciosas. Especialista en neurología. Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5162-302X>
- b. Médico. Especialista en Epidemiología, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6001-5720>
- c. Médica. Especialista en epidemiología. Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia. Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3307-7405>
- d. Estudiante de medicina. Programa de Medicina, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-0414>.
- e. Estudiante de medicina. Programa de Medicina, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia ORCID: : <https://orcid.org/0000-0002-2701-1098>

DOI: [10.22517/25395203.24928](https://doi.org/10.22517/25395203.24928)

Resumen

Introducción: El Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) es la entidad patológica responsable de la actual pandemia que no solo genera un cuadro respiratorio distintivo sino que también se ha asociado con múltiples mecanismos de invasión al sistema nervioso central (SNC).

Objetivo: Determinar las afecciones, manifestaciones y repercusiones neurológicas que puede generar la infección por SARS-CoV-2.

Métodos: Revisión de la literatura científica de pacientes con infección por SARS-CoV-2, en quienes se evaluó desarrollo de afecciones, manifestaciones y repercusiones neurológicas, desenlace seleccionado en los estudios, presencia de afecciones micro y macroscópicas del SNC y periférico (SNP).

Resultados: Se estudiaron 40 artículos que analizaban la familia y estructura del SARS-CoV-2, mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas neurológicas y las posibles repercusiones a nivel sistema nervioso central.

Conclusiones: El SARS-CoV-2 es una entidad patológica que se asocia a distintos mecanismos de intervención neurológica, por medio de infección

directa al SNC, secundario a un proceso parainfeccioso y postinfeccioso, relacionado con el síndrome de tormenta de citoquinas, daño endotelial, trastornos trombóticos, adicionalmente de secundario a hipoxia, hipoxemia y fallo multiorgánico.

Palabras clave: SARS-CoV-2, infección, sistema nervioso, fisiopatología, pandemia.

Abstract

Introduction: Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) is the pathological entity responsible for the current pandemic that not only generates a distinctive respiratory pattern but has also been associated with multiple mechanisms of invasion of the central nervous system (CNS).

Objective: To determine the affections, manifestations and neurological repercussions that SARS-CoV-2 infection can generate.

Methods: Review of the scientific literature of patients with SARS-CoV-2 infection, in whom the development of conditions, manifestations and neurological repercussions, selected outcome in the studies, presence of micro and macroscopic conditions of the CNS and peripheral (PNS) were evaluated.

Results: 40 articles were included where the family and structure of SARS-CoV-2, pathophysiological mechanisms, neurological clinical manifestations, and possible repercussions at the central nervous system level were analyzed.

Conclusions: SARS-CoV-2 is a pathological entity that is associated with different mechanisms of neurological intervention, through direct infection to the CNS, secondary to a parainfectious and postinfectious process, related to cytokine storm syndrome, endothelial damage, thrombotic disorders, in addition to secondary to hypoxia, hypoxemia and multiple organ failure.

Keywords: SARS-CoV-2, infection, nervous system, pathophysiology, pandemic.

Introducción

El Covid-19, acrónimo del inglés *Coronavirus Disease* 2019, surgió en Wuhan, China (1); es un microorganismo que por su secuenciación de genoma y análisis filogénico pertenece al grupo de *betacoronavirus*, en el mismo subgénero que el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). La estructura de la región del gen de unión al receptor es muy similar a la del coronavirus SARS, se ha demostrado que usa el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), para la entrada celular (2). El Grupo

de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus ha propuesto que este virus se denomine coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (3, 4).

El brote del virus comenzó en el Continente asiático en la provincia de Wuhan, donde inicialmente se empezaron a reportar casos de neumonía a finales del mes de diciembre del 2019, finalmente, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró la pandemia (4). Se han reportado 1'133.758 casos confirmados y 62.784 muertes, donde el continente más afectado es el europeo con 621.407 casos confirmados y 46.416 muertes (5), cifras reportadas hasta el día 5 de abril del 2020.

Algunos Coronavirus (SARS-CoV-2) se encontraron originalmente como infecciones zoonóticas, limitadas solo a sus huéspedes animales naturales, pero han cruzado la barrera de las especies animal – humano y progresado para establecer enfermedades zoonóticas en humanos (6, 7). A medida que avanzó el brote, la propagación de persona a persona se convirtió en el principal modo de transmisión de manera continua, en personas con un contacto cercano (a una distancia de hasta 6 pies o 2 metros como máxima distancia), a través de gotitas de Flügge, similar a la propagación de la gripe, dichas gotitas pueden infectar a otra persona si entra en contacto directo con las membranas mucosas o por superficies infectadas (8).

El virus afecta a las personas de todas las edades, sin embargo, los adultos mayores y de mediana edad son los más comúnmente afectados (9). La infección sintomática en niños es poco común, cuando ocurre generalmente es leve, aunque se han informado casos graves (10).

Se han encontrado asociación con distintas comorbilidades como factores de riesgo de enfermedad grave, dentro de las que se incluyen la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar crónica, asma, cáncer, enfermedad renal crónica (ERC) (11), estados de inmunosupresión, obesidad severa (índice de masa corporal (IMC) ≥ 40) y enfermedad hepática (9). Adicionalmente, los pacientes que presenten linfopenia o elevación de las enzimas hepáticas, lactato deshidrogenasa (LDH), marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva [PCR], ferritina, Dímero D), troponina, creatin-fosfoquinasa (CPK) y prolongación de los tiempos de coagulación, tienen un mayor riesgo de presentar un síndrome respiratorio severo (11).

Los pacientes infectados pueden presentar manifestaciones clínicas como fiebre, cansancio y síntomas respiratorios (tos seca, disnea o dificultad

respiratoria), algunos presentan dolor, congestión nasal, rinorrea, odinofagia o diarrea, en los casos graves, puede causar neumonía, síndrome respiratorio agudo severo e insuficiencia renal que pueden llevar a la muerte del paciente (12).

Cabe señalar que el microorganismo no afecta únicamente al sistema respiratorio, sino que también puede invadir otros órganos (13), incluido el cerebro, facilitando la aparición de patologías o cuadros neurológicos característicos que podrían llevar a la muerte del paciente, es por esto que se decide realizar esta revisión con el objetivo de determinar las afecciones, manifestaciones y repercusiones neurológicas que puede generar la infección por SARS-CoV-2.

Metodología

1. Tipo de estudio y población: Se realizó una revisión de la literatura científica de pacientes con infección por SARS-CoV-2, en quienes se evaluó el desarrollo de afecciones, repercusiones y sintomatología neurológica.

2. Definición del desenlace: El desenlace seleccionado en los estudios fue la presencia de alteraciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), con las consecuentes manifestaciones clínicas, evolución y repercusiones o consecuencias que pueda generar, con base en los hallazgos clínicos y paraclínicos respectivos.

3. Estrategia de búsqueda: Se realizó una búsqueda de la literatura entre el 04 de marzo y 01 de Mayo del 2020, en las siguientes bases de datos: Pubmed/Medline, Science Direct, Scopus, Embase, Direme, Redalyc y Scielo. Las palabras utilizadas para realizar la búsqueda fueron: (*manifestations OR illness or repercussions*) and (*neurological OR neurology OR brain OR nervous system*) and (*coronavirus OR COVID-19 OR SARS-CoV-2*).

4. Criterios de inclusión: Revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohorte, estudios transversales y reportes de casos relevantes. Artículos que evalúan uno o más de los desenlaces descritos.

5. Criterios de exclusión: Investigaciones distintas a las mencionadas en los criterios de inclusión. Artículos que no evalúan los desenlaces descritos.

6. Restricciones empleadas en la búsqueda: Se limitó la búsqueda de la literatura a efectos en seres humanos, publicaciones realizadas en el último año y se aplicó una restricción de idiomas tomando el español y el inglés.

7. Extracción de los datos: La extracción de los datos estuvo a cargo de tres (3) investigadores pertenecientes al proyecto, quienes como estrategia de búsqueda realizaron la identificación y la detección de la literatura a es-

tudiar. Luego seleccionaron los artículos según el título para elegir aquellos que fueran acordes al objetivo planteado. Posteriormente, se evaluaron los resúmenes de las investigaciones seleccionadas y, finalmente, se revisaron los artículos completos para ser elegidos e incluidos en el presente estudio. Una vez seleccionadas las investigaciones, se extrajeron las características específicas de cada uno.

Resultados

Para esta revisión de la literatura se seleccionaron 40 artículos que analizaban la familia y estructura del SARS-CoV-2, mecanismos fisiopatológicos, manifestaciones clínicas neurológicas y las posibles repercusiones a nivel sistema nervioso central. En la discusión se describen los principales hallazgos encontrados.

Discusión

a. Familia de coronavirus

Los análisis filogenéticos de los genomas de coronavirus han identificado que el coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2) es miembro de la familia **Coronaviridae**, subfamilia **Orthocoronavirinae**, del género Betacoronavirus (incluye SARS-CoV, MERS-CoV) y subgénero sarbecovirus (14 - 16).

Se les ha llamado coronavirus por la corona de puntas que se observa alrededor del virus a través de imágenes de microscopía electrónica; puntas que corresponden a las glicoproteínas espiga (S), distribuidas en toda la superficie viral (16).

El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe infecta a los humanos; entre estos se encuentran el SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, que pueden causar enfermedades graves, mientras que otros como HKU1, NL63, OC43 y 229E están asociados a sintomatología leve (16 -18).

El coronavirus de murciélago RaTG13 parece ser el pariente más cercano del SARS-CoV-2, ya que comparte más del 93,1% de la secuencia en el gen de la proteína espiga (S); mientras que el SARS-CoV y otros SARSr-CoV comparten menos del 80% de identidad de secuencia con el SARS-CoV-2 (14, 15).

b. Estructura del SAR-CoV2

El virus se encuentra envuelto y contiene ARN de cadena sencilla, no segmentado y en sentido positivo. Los dos tercios del ARN viral están ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b, además se codifican 16 proteínas no estructuradas, que interfieren con la respuesta inmune

innata del huésped. Mientras que la parte restante del genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales y esenciales, entre estas la glicoproteína espiga (S, del inglés Spike), responsable de la unión y fusión del virus a membranas celulares, ya que se adhiere al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del huésped, incluyendo sus subunidades S1, responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), que permite el transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y formación eventual de su envoltura; además las proteínas de nucleocápside (N) y las proteínas de envoltura (E) (16, 17).

Se han establecido dos características genómicas notables en el SARS-CoV-2. La primera de estas es la optimización de la unión de la proteína espiga (S) al receptor humano de la ECA2. Lo que explica la transmisión eficiente de entre humanos, como en el SARS-CoV (16, 17, 19, 20).

La segunda característica genómica es la presencia de un sitio de escisión polibásica en la unión de S1 y S2 (las dos subunidades de la proteína espiga (S)), a través de la inserción de 12 nucleótidos, lo cual condujo a la adquisición prevista de tres glicanos, permitiendo una escisión efectiva por furina y otras proteasas, influyendo en la determinación de la infectividad viral y el rango de hospederos (14, 16, 17, 20).

El dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína espiga es la parte más variable del genoma del coronavirus y seis aminoácidos RBD han demostrado ser críticos para la unión al receptores ECA2 (20).

Mutaciones en el dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2. El dominio de unión al receptor (RBD) en la proteína espiga es la parte más variable del genoma del coronavirus. Seis aminoácidos RBD han demostrado ser críticos para la unión a los receptores ACE2, además el SARS-CoV-2 parece tener un RBD que se une con alta afinidad a ACE2 de humanos (20).

c. Receptores y su asociación en el proceso fisiopatológico del SNC

Se han identificado dos receptores clave para la entrada de SARS-CoV-2 a la célula, estos son el ACE2 y la serina proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2), a través de múltiples tejidos, entre estos el tejido cerebral (15, 21, 22). El único tipo de célula cerebral donde se ha encontrado que se expresen ambos genes es el oligodendrocito, por lo que se podría esperar que la encefalitis por SARS-CoV-2 sea una enfermedad predominantemente de materia blanca (21).

Las proteínas espiga S del virus utiliza sus dos subunidades, la subunidad S1 y S2, para unirse al receptor ECA-2 de la célula diana, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la TMPRSS2 que aumenta la captación celular del coronavirus ya que escinde el receptor ECA-2, permitiendo que la proteína espiga S se active. Una vez el receptor ECA-2 está escindido y la proteína espiga S activada, se facilita la entrada del virus a la célula del huésped (15, 16, 22, 23).

El ARN genómico viral se libera en el citoplasma para permitir la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral. Una vez las partículas virales se encuentran estructuradas, son liberadas de la célula y proceden a infectar otras nuevas, llevando a un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o la muerte del paciente (16).

La entrada de SARS-CoV-2 para llegar al cerebro se logra a través de la placa cribiforme, ya que se ha detectado ACE2 y TMPRSS2 en el epitelio nasal o por medio de la diseminación circulatoria sistémica tras la infección pulmonar (19, 22, 24) Esta posible vía neural dada por el nervio olfativo debe tomarse en cuenta, especialmente en pacientes con COVID-19 que en fase temprana presenten anosmia o ageusia (16, 25).

El SARS-CoV-2 se une a toda célula corporal que expresa ECA2 y TMPRSS en su superficie, como el tejido cerebral, causando una respuesta inflamatoria sistémica. Esta se inicia con una tormenta de citocinas que consiste en la liberación de grandes cantidades de citocinas pro inflamatorias (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β .) y quimiocinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10) (16, 26, 27).

Es decir, causa un violento ataque del sistema inmune, causando insuficiencia orgánica múltiple y muerte, en los casos graves de infección por SARS-CoV-2 (16). Recientemente se reportó un caso de un paciente con encefalopatía necrotizante aguda identificada a través de imágenes, diagnosticado con COVID-19, cuadro probablemente relacionado con dicha tormenta de citoquinas que se produce dentro del SNC (19).

La difusión de los nervios es posible dada la polarización de las neuronas, propiedad que les da la capacidad de recibir y transferir información. Dicho transporte puede ser retrógrado o anterógrado y está facilitado por proteínas llamadas dineína y kinesina, que pueden ser objetivos de virus. Una vez el virus ingresa al SNC, puede generar alteraciones en las neuronas, ya que se ha identificado en autopsias de víctimas de SARS, cambios histo-

patológicos neuronales a nivel de la corteza y el hipotálamo (19).

La vía olfatoria comienza en las células bipolares del epitelio olfatorio, a partir de allí sus axones y dendritas se extienden hasta el bulbo olfatorio, haciendo sinapsis con las células de esta estructura. Posteriormente, el par craneal se divide en dos ramas y se dirige hacia el núcleo olfativo ubicado en la corteza piriforme y al núcleo dorsal del rafe, este último localizado en el tronco encefálico; ruta nerviosa que ha sido utilizada por algunos coronavirus en modelos de roedores expuestos a la inoculación nasal (19).

De este posible mecanismo de propagación se destaca la presencia del virus en áreas del tronco encefálico ya que esta estructura contiene núcleos que regulan el ritmo respiratorio. Por otro lado, también hay presencia de receptores de ECA2 en el endotelio vascular cerebral lo que produce que al ser invadida por el virus se reduzca su funcionalidad causando elevación de la presión sanguínea cerebral y en consecuencia, la ruptura de los vasos sanguíneos (19).

Lo anterior hace pensar que la dificultad respiratoria es el resultado no solo del daño estructural inflamatorio pulmonar, sino también debido al daño que causa el virus en los centros respiratorios del cerebro, dificultando el manejo de los pacientes (19).

d. Repercusiones neurológicas

Debido a que los pacientes con SARS-CoV-2 sufren hipoxia severa, esta causa daños en el SNC, aumenta el metabolismo anaeróbico en mitocondrias cerebrales; la acumulación de ácido láctico puede causar vasodilatación cerebral, edema neuronal e intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral e incluso cefalea debido a isquemia y congestión; si esto empeora bruscamente asociado a hipertensión intracraneal la función cerebral se va deteriorando, se observa somnolencia, edema conjuntival bulbar e incluso puede progresar a estado de coma (28, 29).

Informes de autopsias han revelado la presencia de edema en el tejido cerebral, junto con degeneración neuronal parcial y vasodilatación meníngea en pacientes fallecidos (30).

Los pacientes críticos muestran niveles elevados de dímero D y trombocitopenia, lo cual puede estar facilitado por la fisiopatología de la tormenta de citoquinas y esto a su vez, genera un estado protrombótico, mediante el cual puede facilitar eventos cerebrovasculares agudos (31, 32).

Varios autores han sugerido que la insuficiencia respiratoria, principal causa de muerte en los pacientes con SARS-CoV-2 grave, puede tener un

componente central y deberse, en parte, a una lesión primaria de las neuronas del centro respiratorio en el tronco encefálico (33, 34).

e. Manifestaciones clínicas neurológicas

Todo el proceso fisiopatológico y alteraciones que se presentan en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden llegar a generar manifestaciones clínicas sistemáticas (35). Los pacientes con afección respiratoria grave tienen más probabilidades de desarrollar síntomas neurológicos que los pacientes con enfermedad leve o moderada (36). Dentro de los que se pueden presentar los que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2

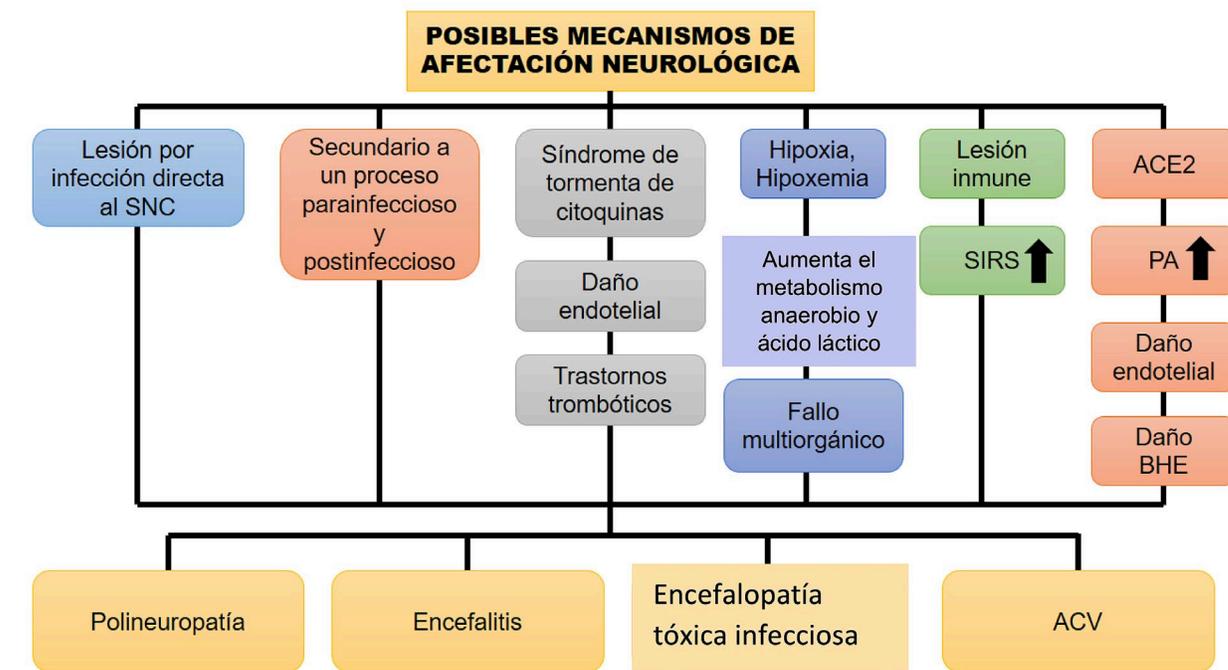
Autor	Número de pacientes	Manifestaciones clínicas
L. Mao, et al (37)	214 pacientes	Cefalea (25%); vértigo (17%); Confusión (8%); ACV isquémico (3%); ataxia (0.5%); convulsiones (0.5%)
Y. Li, et al (38)	221 pacientes	ACV isquémico (5%); trombosis venosa cerebral (0.5%); hemorragia intracraneal (0.5%)
Abdelnour L, et al (39)	1 paciente	Disminución de la fuerza en miembros inferiores, hiporreflexia, ataxia y confusión.
Alberti P, et al (40)	1 paciente	Síndrome de Guillain Barré
Chen T, et al (41)	113 pacientes	Cefalea (11%); vértigo (8%).
Giacomelli A, et al (42)	59 pacientes	Anosmia y ageusia (34%)
Gilani S, et al (43)	8 pacientes	Anosmia (100%); ageusia (25%)
Kaya Y, et al (44)	1 paciente	Confusión y agnosia visual.
Lechien J, et al (45).	417 pacientes	Cefalea (45%); anosmia (86%); ageusia (89%).
Li Y, et al (38)	221 pacientes	ACV (6%)
Lodigiani C, et al (47).	338 pacientes	ACV (2.5%)
McAbee G, et al (48)	1 paciente	Encefalitis y estatus epiléptico
Wang D, et al (32).	138 pacientes	Vértigo (9%); cefalea (7%)
Wang Z, et al (50).	69 pacientes	Cefalea (14%) y vértigo (7%)
Enguita M, et al (51)	1 paciente	Síndrome de Guillain Barré
C. Huang, et al (52).	41 pacientes	Cefalea 8%
Pérez A, et al (53)	1 paciente	Diplopía

A partir de los datos anteriores, en la figura 1 se presentan las posibles repercusiones a nivel del sistema nervioso central y sus manifestaciones clínicas.

«La vía olfatoria comienza en las células bipolares del epitelio olfatorio, a partir de allí sus axones y dendritas se extienden hasta el bulbo olfatorio, haciendo sinapsis con las células ...»



Figura 1. Posibles mecanismos de afectación neurológica



Limitaciones: Este manuscrito presenta varias limitaciones, dentro de las que caben destacar las siguientes: a) se trata de una revisión de tema donde se encuentran grupos poblacionales y estudios heterogéneos; b) los tamaños de muestra y tiempos de seguimiento a los pacientes fue variable, por lo cual no se puede evaluar la temporalidad de exposición.

Conclusiones

El SARS-CoV-2 es una entidad patológica que se asocia a distintos mecanismos de intervención neurológica, por medio de infección directa al SNC, secundario a un proceso parainfeccioso y postinfeccioso, relacionado con el síndrome de tormenta de citoquinas, daño endotelial, trastornos trombóticos y es secundario a hipoxia, hipoxemia y fallo multiorgánico.

Referencias

1. Thompson R. Pandemic potential of 2019-nCoV. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar;20(3):280. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30068-2
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
4. OMS Organización mundial de la salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Organización mundial de la salud. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 76 [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977_2
6. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol*. 2015 Aug;23(8):468-78. doi: 10.1016/j.tim.2015.06.003.
7. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol*. 2013 Oct;21(10):544-55. doi: 10.1016/j.tim.2013.05.005.
8. Centro para el control y la prevención de las enfermedades. Cómo se propaga el coronavirus [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: https://espanol.cdc.gov/enes/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Ftransmission-sp.html
9. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. Personas que corren un mayor riesgo de enfermedad grave [Internet]2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
10. Yuxia Cui, Maolu Tian, Dong Huang, Xike Wang, Yuying Huang, Li Fan, Liang Wang, Yun Chen, Wenpu Liu, Kai Zhang, Yue Wu, Zhenzhong Yang, Jing Tao, Jie Feng, Kaiyu Liu, Xianwei Ye, Rongpin Wang, Xiangyan Zhang YZ. 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. 2020; 3 (221):519. doi.org/10.1093/infdis/jiaa265
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Organización mundial de la salud. Coronavirus (CoV) GLOBAL [Internet]2020 [cited 2020 Apr 5]. Available from: <https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus>
13. Corman VM, Lienau J, Witznath M. Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl)*. 2019 Nov;60(11):1136-1145. German. doi: 10.1007/s00108-019-00671-5.

14. Wan L, Li J, Sun W, Chen W, Wu R, Fan Y, Wan L, Li J, Sun W, Chen W, Wu R, Fan Y, et al. Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor. *Nature*. 2020 May; 581(7807):215-220. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: Origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*. 2020; 3(2):79-86.doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619
17. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
18. Corman VM, Lienau J, Witzenthat M. Coronaviren als Ursache respiratorischer Infektionen [Coronaviruses as the cause of respiratory infections]. *Internist (Berl)*. 2019 Nov;60(11):1136-1145. German. doi: 10.1007/s00108-019-00671-5.
19. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci*. 2020 May 15;412:116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824.
20. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
21. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care*. 2020 Jun;32(3):667-671. doi: 10.1007/s12028-020-00978-4.
22. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Matz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes JL; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020 May;26(5):681-687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
23. Yu Chen, Lanjuan Li. SARS-CoV-2: Virus Dynamics and Host Response. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):515-516. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30235-8.
24. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020 May;26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
25. 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*. 2020 Jun;92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
27. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. [Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36(6):471-475. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20200224-00088.
28. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
29. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.

30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang FS. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 ;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
31. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92(6):568-576. doi: 10.1002/jmv.25748.
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
33. Khan S, Ali A, Siddique R, Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect [Internet].* 2020 Mar 1 [cited 2020 Apr 11];104(3):252-3. Available from: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(20\)30043-8/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(20)30043-8/fulltext)
34. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
35. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
36. Li X, Zeng W, Li X, Chen H, Shi L, Li X, Xiang H, Cao Y, Chen H, Liu C, Wang J. CT imaging changes of corona virus disease 2019(COVID-19): a multi-center study in Southwest China. *J Transl Med.* 2020;18(1):154. doi: 10.1186/s12967-020-02324-w.
37. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
38. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
39. Abdelnour L, Eltahir Abdalla M, Babiker S. COVID 19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1119-1120. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.024.
40. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, Viganò M, Giovannelli G, Pirro F, Montisano DA, Appollonio I, Ferrarese C. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Apr 29;7(4):e741. doi: 10.1212/NXI.0000000000000741.
41. Chen T, Wu D, Chen H, Yang D, Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 31;368:m1295. doi: 10.1136/bmj.m1295
42. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
43. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med Hypotheses.* 2020;141:109757. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109757.
44. Kaya Y, Kara S, Akinci C, Kocaman AS. Transient cortical blindness in COVID-19 pneumonia; a PRES-like syndrome: Case report. *J Neurol Sci.* 2020;413:116858. doi: 10.1016/j.jns.2020.116858.
45. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, De-

- quanter D, Blečić S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. 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.* 2020;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
46. 46. Lodigiani C, Lapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
47. 47. McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis Associated with COVID-19 Infection in an 11-Year-Old Child. *Pediatr Neurol.* 2020 Aug;109:94. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013.
48. 48. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769-777. doi: 10.1093/cid/ciaa272.
49. 49. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Gastón-Zubimendi I. Fatal Guillain-Barre syndrome after infection with SARS-CoV-2. *Neurologia.* 2020;35(4):265-267. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.004.
50. 50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
51. 51. Pérez Álvarez ÁI, Suárez Cuervo C, Fernández Menéndez S. SARS-CoV-2 infection associated with diplopia and anti-acetylcholine receptor antibodies. *Neurologia.* 2020;35(4):264-265. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.003.