



Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas

Juan Enrique Bender del Busto¹, <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>

Roberto León Castellón², <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Marcel D. Mendieta Pedroso³, <https://orcid.org/0000-0003-1588-282X>

Roberto Rodríguez Labrada⁴, <https://orcid.org/0000-0003-3193-7683>

Luis C. Velázquez Pérez⁵, <https://orcid.org/0000-0003-1628-2703>

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba

³ Especialista de II Grado en Medicina General Integral y Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Hospital Leopoldito Martínez; San José de las Lajas, Cuba

⁴ Especialista en Microbiología y Neurofisiología. Doctor en Ciencias de la Salud. Vicedirector General de Investigación y Desarrollo. Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana, Cuba.

⁵ Doctor en Ciencias. Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología y Neurofisiología Clínica. Presidente de la Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia:

Dr. C. Juan Enrique Bender del Busto

Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba

Correo electrónico: jebender@infomed.sld.cu

Palabras clave

coronavirus; neurotropismo; manifestaciones neurológicas; COVID-19

RESUMEN

En diciembre de 2019 fueron detectados casos relacionados con un nuevo coronavirus que provoca un síndrome respiratorio agudo; fue nombrado SARS-CoV-2 y, después, a la enfermedad consecuente se le dio el nombre de *coronavirus disease 2019* (COVID-19). El virus se diseminó rápidamente por Europa y América, donde ocasionó gran morbilidad y mortalidad, y la enfermedad fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. Teniendo en cuenta el neurotropismo del virus, varios autores reportan las diversas manifestaciones neurológicas que se han presentado, tanto del sistema nervioso central, como del periférico, incluso en los primeros estadios, las cuales podrían empeorar el pronóstico. Se realiza un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la afectación del sistema nervioso por el coronavirus 2019. Se resaltan las manifestaciones del sistema nervioso por la infección del SARS-CoV-2 y se destaca la importancia de tener en cuenta las entidades neurológicas crónicas que pueden tener implicación en la evolución

desfavorable de la enfermedad. Se hacen necesarias la evaluación clínica y la realización de otros exámenes en pacientes afectados para monitorizarlos durante la enfermedad y después de esta.

SARS-CoV-2 infection: from neuroinvasive mechanisms to neurological manifestations

ABSTRACT

Keywords

coronavirus; neurotropism; neurological manifestations; COVID-19

In December 2019, cases related to a new coronavirus causing an acute respiratory syndrome were detected; It was named SARS-CoV-2 and the consequent disease was named coronavirus disease 2019 (COVID-19). This virus spread rapidly throughout Europe and America, causing great morbidity and mortality and the disease was declared and the disease was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. Taking into account the virus's neurotropism, several authors have reported the various neurological manifestations that have occurred, both in the central and peripheral nervous systems, including the early stages, which could worsen the prognosis. An analytical summary of the scientific evidence available regarding the involvement of the nervous system by the coronavirus 2019 is made. The manifestations of the nervous system due to SARS-CoV-2 infection are highlighted and the importance of taking into account chronic neurological pathologies that may have an implication in the unfavorable evolution of the disease is highlighted. Clinical evaluation and the performance of other examinations in affected patients are necessary to monitor them during and after the illness.

INTRODUCCIÓN

La humanidad enfrenta una situación muy difícil desde que, en el mes de diciembre del pasado año, en Wuhan (provincia de Hubei, China) fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV). Su denominación, con un epónimo muy fugaz, fue *virus de Wuhan*, hasta que el 11 de febrero de 2020 se le denominó *coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo 2* (SARS-CoV-2). Este es el séptimo coronavirus conocido que infecta a seres humanos.^(1,2) Poco después la enfermedad fue nombrada *coronavirus disease 2019* (COVID-19).^(3,4)

Los coronavirus son una gran familia de virus que se han presentado como el agente causante de diferentes manifestaciones clínicas que van desde un resfriado común hasta un severo problema de salud mundial como, por ejemplo, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) de 2002-2003, que dejó 774 muertes y 8098 infectados, y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), originado en Arabia Saudita y responsable de 848 muertes en 27 países durante 2012-2019,⁽⁵⁾ y más recientemente la enfermedad que nos ocupa, que evoluciona con síntomas clínicos similares y tiene asociada una elevada letalidad.⁽⁶⁻⁹⁾

El brote de neumonía asociada al nuevo coronavirus que se reportó inicialmente en Wuhan,^(10,11) provocó un rápido au-

mento del número de casos en toda la región y progresivamente se expandió a diversos países vecinos como Tailandia, Japón y Corea^(12,13) y después a Europa y América, hasta que fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.^(14,15)

Múltiples autores han dejado claro en las últimas semanas que los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 pueden presentarse de varias maneras, incluso con síntomas neurológicos, que coinciden o podrían preceder a los síntomas pulmonares y la fiebre.⁽¹⁶⁾ En las descripciones de muestras de conveniencia de tres hospitales en Wuhan, hasta el 36 % de los pacientes con COVID-19 manifestaron síntomas neurológicos, aunque cuando se analizaron solo los casos severos, esta proporción ascendió hasta el 46 %.^(3,16) No obstante, su homogeneidad, complejidad, frecuencia, grado de causalidad y permanencia es algo que aún no se ha logrado definir con exactitud. De la misma manera, tampoco es conocida la repercusión que sobre el sistema nervioso pueden tener los estadios pre- y posinfecciosos.⁽¹⁷⁾

Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la afectación del sistema nervioso por el SARS-CoV-2. Para elaborarlo se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y manifestaciones/complicaciones neurológicas. Se emplearon las bases de datos Medline, Scielo, Scopus y Medscape.

DESARROLLO

El SARS-CoV-2 como agente patógeno

Los coronavirus son virus encapsulados y tienen uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kb. El término *coronavirus* se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus, visible por microscopía electrónica, la cual está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula.^(5,18)

El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género *Betacoronavirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y familia *Coronaviridae*. Los SARS-CoV y MERS-CoV pueden causar enfermedad grave, mientras que otros miembros de esta familia, como los HKU1, NL63, OC43 y 229E, están asociados a síntomas leves.^(19,20) Los coronavirus tienen una diversidad genética notable y una capacidad de recombinarse elevada; ello explica el salto interespecie de los coronavirus emergentes que han afectado al ser humano en las últimas décadas.⁽²¹⁾

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante pequeñas gotitas que se dispersan 1 o 2 m al hablar o toser.⁽²²⁾ La entrada del virus a las células hospederas depende de la proteína S (del inglés *spike*) que conforma las espículas en la envoltura viral. Estas se fijan al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) a través de su dominio de unión al receptor, pero la fusión de membranas requiere adicionalmente de una activación proteolítica de la proteína S garantizada por la proteasa celular TMPRSS2.⁽²³⁾

Varios estudios de transcriptómica han revelado la expresión del receptor viral en múltiples estructuras más allá del epitelio de la vía aérea y el parénquima pulmonar, tales como endotelio vascular, cerebro, corazón, riñón, tejido testicular e intestino.⁽²⁴⁾ Sin embargo, algunas células como el hepatocito pueden estar infectadas por SARS-CoV, y estas no tienen expresión del receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2,^(8,25) lo que sugiere un probable mecanismo de entrada independiente al receptor de la ECA2. Atendiendo a esta distribución, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 pueden desarrollar una afectación multisistémica.

Manifestaciones clínicas

El período medio de incubación es de 5 días (rango medio: 3-7, con un máximo de 14 días). Durante la fase de replicación viral, que dura varios días, los sujetos pueden presentar síntomas leves como consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmunitaria innata. La afectación de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmunitario no consigue frenar la propagación y replicación del virus, y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las células del pulmón.⁽²⁶⁾

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. Algunos pacientes pueden padecer el SARS una semana después de iniciados los síntomas y este puede ser mortal. La mortalidad global se estima en un 8 % y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico.⁽²⁷⁾

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.⁽¹⁵⁾ La infección puede producir también una neumonía intersticial y, en muchos casos, daño irreversible en el tejido pulmonar, que genera secuelas graves o conduce a la muerte.⁽²⁸⁾

El sistema inmunitario adquirido actúa en un segundo momento, y la carga viral del SARS-CoV-2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado *tormenta de citoquinas*, y que recuerda al síndrome de linfocitopenia hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales.⁽²⁹⁾

Pacientes ancianos o con enfermedades graves son el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial (24 %), la diabetes mellitus (16 %), la cardiopatía isquémica (6 %), las enfermedades cerebrovasculares (2,3 %) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,5 %) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19.⁽²⁷⁾

Fenómenos tromboembólicos asociados a la COVID-19

Unas de las complicaciones mortales de la COVID-19 son las relacionadas con las coagulopatías. Los primeros 138 pacientes hospitalizados en Wuhan, China, presentaron algunas alteraciones relacionadas con la activación de la coagulación. Estas consistieron en la elevación del dímero D en un 46 % de los pacientes infectados con COVID-19, y por otra parte, el 36,2 % ha desarrollado trombocitopenia. Estas tasas se incrementan en pacientes que han sufrido la forma más severa de la enfermedad.⁽³⁰⁾

Esta situación se ha relacionado a la respuesta inflamatoria que se produce por la presencia del virus, que es capaz de activar el proceso de la coagulación.⁽³¹⁾

Otras alteraciones relacionadas con los fenómenos tromboembólicos han sido el incremento de los productos de la degradación de fibrina, la prolongación del tiempo de protombina y el tiempo parcial de tromboplastina activado.⁽³²⁾ Un número no despreciable de pacientes han sufrido la coagulación intravascular diseminada, lo que ha provocado la muerte en muchos casos.^(33,34)

Un estudio reportó que, de 21 sobrevivientes al virus, 15 reportaron una coagulación intravascular diseminada, de

acuerdo con la clasificación de la International Society on Thrombosis and Haemostasis.⁽³⁵⁾ Otro metanálisis demostró una trombocitopenia significativa en pacientes con la forma severa de la enfermedad, lo que se relacionó con un pronóstico malo. Otro estudio señaló la asociación al mal pronóstico y la muerte en pacientes con COVID-19 y aumento del dímero D.⁽³⁶⁾

Un elemento de importancia fue reportado en China, al precisarse que el 5 % de los pacientes con COVID-19 sufrieron un infarto cerebral, donde la edad promedio se encontró sobre los 55 años. Los vasos de gran calibre fueron los más afectados. Todo parece indicar que la noxa inicial parte de la disfunción endotelial y, a partir de aquí, como fue señalado en el brote de SARS-CoV-1 ocurrido en Singapur, se desarrollaron los fenómenos tromboembólicos.⁽³⁵⁾

No es posible hasta la fecha afirmar que los problemas de la coagulación del paciente que sufre el SARSCoV-2 se deban a un solo problema, sino a múltiples fenómenos que parten de una desregulación del proceso de formación del coágulo, donde el resultado final es la oclusión de grandes y pequeños vasos.

Panigada y colaboradores⁽³⁷⁾ han reportado como una causa importante de muerte la coagulación intravascular diseminada, donde existe un consumo de los factores de la coagulación producto de la propia disminución de las plaquetas, incremento del fibrinógeno y aumento de los productos de desecho, como se había mencionado previamente. Otra investigación ha resaltado el número elevado de trombosis venosa asociada a la COVID-19, lo que confirma que las modificaciones que ocurren en esta entidad con respecto a los factores de la coagulación generan un sinnúmero de complicaciones graves.⁽³⁸⁾

Neotropismo del SARS-COV-2

Los virus respiratorios también pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como *neotropismo*) e inducir diversas enfermedades neurológicas (neurovirulencia).⁽³⁹⁾ Las hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basan en las siguientes evidencias: plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por otros virus respiratorios, evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies, modelos animales de infección del SNC por coronavirus humanos, existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus y pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.⁽⁴⁰⁾

La infección por coronavirus ha sido reportada en el cerebro de animales de experimentación ^(41,42) y de pacientes

infectados⁽⁴⁾. Su entrada al sistema nervioso, según se ha hipotetizado, ocurre a través del bulbo olfatorio, y el virus se disemina posteriormente a áreas específicas del sistema nervioso central, fundamentalmente el tálamo y el tallo cerebral. La vía transináptica a través de la ruta que conecta el centro cardiorrespiratorio con mecanos y quimiorreceptores en el pulmón y el tracto respiratorio bajo ha sido demostrada en muchos coronavirus, lo cual podría contribuir o tener un gran impacto en la patogenia del fallo ventilatorio en pacientes con COVID-19. Adicionalmente, estos virus pueden acceder al sistema nervioso mediante una vía hemática a través de la barrera hematoencefálica^(4,8,40).

Por otra parte, como los coronavirus tienen afinidad por el sistema nervioso, el SARS-CoV-2 no parece ser la excepción, y puede infectar tanto neuronas como neuroglías. Las células neurales expresan ACE2 y la infección directa al SNC junto con el proceso inflamatorio sistémico que produce la COVID-19 comprometen la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta neuroinflamatoria con astrogliosis reactiva y activación de microglías,⁽⁴³⁾ lo cual pudiera originar diversos procesos neurológicos que potencialmente inducirían trastornos ventilatorios.

El estudio del potencial neurotrópico del SARS-CoV-2 mediante muestras anatomopatológicas y su aislamiento del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y el tejido encefálico pueden esclarecer aún más su papel en el daño cerebral y su influencia sobre el centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico. ⁽⁴⁾ Este tema ha suscitado diversas opiniones en el ámbito internacional, en busca de mejor definición y de hacer un llamado de alerta a la comunidad científica y médicos prácticos a estar atentos ante cualquier signo neurológico relacionado con la infección por SARS-CoV-2. ⁽⁴⁴⁾

Manifestaciones neurológicas

En concordancia con las propiedades neurotrópicas propuestas para el SARS-CoV-2, se presentan casos clínicos, documentados desde los primeros estudios realizados, donde se exponen las afectaciones neurológicas de dicha afección, las cuales son más frecuentes en casos de infección grave y empeoran el pronóstico de los pacientes^(3,15,45,46).

Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios de autopsias han mostrado la presencia de tejido celular cerebral hiperémico y edematoso, así como degeneración neuronal.^(47,48) Algunos investigadores han detectado ácido nucleico del SARS-CoV en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes y en el tejido cerebral estudiado^(49,50).

Un estudio inicial en tres hospitales del epicentro de Wuhan, China, evaluó de manera retrospectiva (en el período comprendido entre el 16 de enero del 2020 y el 19 de febrero del 2020), a 214 pacientes con SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas (78 pacientes), donde predominó la afectación al sistema nervioso central (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %).^(3,9,12)

Dentro de las manifestaciones del SNC se encuentran mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y epilepsia. Las mayores diferencias entre los casos de infección severa y no severa se observaron en el deterioro del estado de conciencia y la enfermedad cerebrovascular aguda ($P < 0,001$ y $P < 0,05$ respectivamente).⁽³⁾

La cefalea es el síntoma más común en personas afectas de COVID-19 en China. En la serie de Guan *et al.*, de más de 1000 enfermos de COVID-19, el 13,6 % relataba cefalea (el 15 % en las formas graves). La intensidad de la cefalea se describe como leve, aun cuando los detalles clínicos son incompletos. En estos estudios no se menciona si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos.⁽²⁷⁾

Encefalopatía

El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas. Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía.⁽²⁷⁾

En el estudio de Mao *et al.*, el 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de conciencia, y tan solo un 2,4 % en las formas leves. La encefalopatía asociada a la COVID-19, en opinión de estos autores, puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, así como al efecto de la hipoxia o los fármacos. Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas.⁽¹²⁾

El empeoramiento de la conciencia ha sido reportado en el 7,5 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19.⁽³⁾

Los pacientes severamente afectados son los más propensos a esta condición. Esto puede deberse a diversos factores, los cuales incluyen la encefalitis viral, alteraciones metabólicas, encefalopatía toxico-infecciosa, crisis epilépticas con confusión postictal y accidente vascular encefálico.⁽²⁾

Se ha descrito el caso de un paciente con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático y era incapaz de seguir órdenes verbales. El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral. Los hallazgos patológicos fueron edema cerebral en ausencia de marcadores inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo.⁽⁵¹⁾

Poyiadji y colaboradores reportaron el primer caso de encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, con afectación talámica bilateral, en una paciente de la sexta década de la vida, con historia de tos, fiebre y trastorno agudo de las funciones mentales, quien fue positiva a SARS-CoV-2. El líquido cefalorraquídeo no fue útil.^(9,46)

La encefalopatía necrotizante aguda, aun cuando es relativamente rara, es una complicación descrita en algunas infecciones víricas, incluyendo el virus de la gripe. Los autores postulan que su patogénesis puede tener relación con el síndrome de la tormenta de citoquinas que se ha descrito por la COVID-19.⁽²⁹⁾

En el Hospital Regional de Boca Raton, en la Florida, Espinosa y colaboradores informaron un segundo caso de un paciente que presentó infección por COVID-19 y encefalopatía. Se trató de un paciente del sexo masculino, de 72 años de edad, con una historia de hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2, que se presentó en el departamento de emergencia, aquejado de fiebre y tos seca. El paciente dijo haber tenido contacto, 6 días antes de su ingreso, con un vecino al que se le confirmó la COVID-19. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue positiva para el SARS-CoV-2. Radiografías de tórax demostraron consolidaciones multifocales relacionadas con la neumonía multifocal. Se realizó una resonancia magnética nuclear de cráneo, la cual mostró signos de infarto parietal izquierdo, el cual se interpretó en relación con hipoperfusión. El paciente se mantuvo descompensado y hubo necesidad de intubarlo por falla respiratoria aguda. Evolutivamente presentó *shock*, y requirió vasopresores. Después de necesitar ventilación durante 10 días, ya hemodinámicamente estable, el paciente no tuvo respuesta verbal ni a los estímulos nociceptivos profundos, con solo respuesta a los estímulos de tallo encefálico. La electroencefalografía reveló desorganización difusa del trazado, sin evidencia de actividad paroxística. El líquido cefalorraquídeo no mostró aumento de la celularidad.⁽⁵²⁾

Se desconocen los mecanismos exactos de la encefalopatía y la respuesta patológica de la COVID-19, aunque impresiona que la causa de la encefalopatía es multifactorial. Los autores consideraron que el SARS-CoV-2 no parece cruzar la barrera hematoencefálica, aunque anecdóticamente ha sido reportado que la encefalopatía puede ser secundaria al neurotropismo a través del bulbo olfatorio y la diseminación hemática.⁽⁵³⁾

El SARS-CoV-2 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurótrofos. 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 suceder en pacientes con COVID-19 y neumonía e hipoxia grave.

Se ha publicado un caso de encefalitis en una paciente de 56 años, de Wuhan, que fue diagnosticada de COVID-19 en enero de 2020.⁽⁵⁴⁾ La paciente fue ingresada en una unidad de cuidados intensivos y presentó disminución del nivel de conciencia, por lo que se realizó una tomografía computarizada cerebral, que fue normal. El diagnóstico de encefalitis se confirmó al aislarse el SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de secuenciación genómica.^(55,56)

Se ha descrito un segundo caso de meningoencefalitis en un varón japonés de 24 años con síntomas de COVID-19, que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia. El ARN del SARS-CoV-2 no se detectó en la nasofaringe, pero sí en el líquido cefalorraquídeo mediante PCR-TR. El análisis del líquido cefalorraquídeo evidenció 12 células/ μ L (10 mononucleares y dos polimorfonucleares). En la resonancia de encéfalo se observaron áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, la región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo.⁽⁵⁷⁾

El 15 de abril de 2020, se publicó una serie de 58 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos por síndrome de dificultad respiratoria aguda debido a la COVID-19. Se observaron síntomas o signos neurológicos en el 84 % de los pacientes, con la siguiente distribución: confusión (26/40, 65 %), agitación (40/58, 69 %), signos del tracto corticoespinal (39/58, 67 %) y síndrome disejecutivo (14/39, 36 %). En la resonancia magnética craneal se observó realce leptomeníngeo (8/13), alteraciones de la perfusión (11/13) e ictus isquémico (3/13) ⁽⁵⁸⁾.

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.

Ataxia

Los reportes de ataxia asociada a la COVID-19 son escasos, lo cual puede obedecer a la escasa expresión del receptor viral en el cerebelo⁽⁵⁹⁾ y su baja invasión en modelos animales. ⁽⁴¹⁾ En el estudio de Wuhan, Mao y colaboradores reportaron un solo paciente con ataxia y realizaron una detallada interpretación descriptiva del sustrato anatómico de ese signo particular.⁽³⁾ Lahiri y colaboradores, en el Instituto Post-

graduado de Educación Médica de la Universidad de Moscú, reportaron recientemente el caso de un paciente de 72 años que presentó una ataxia cerebelosa aguda seguida de encefalopatía y a quien finalmente se le diagnosticó una neumonía relacionada con el SARS-CoV-2. Lo notable de este caso es que las manifestaciones neurológicas precedieron a las respiratorias por varios días. ⁽²⁾

Epilepsia o crisis epilépticas

En relación con la incidencia y el riesgo de crisis epilépticas sintomáticas agudas en personas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), del 18 de enero al 18 de febrero de 2020 se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico en pacientes con COVID-19 que fueron tratados en 42 hospitales de la provincia de Hubei, epicentro de la epidemia en China, situado en la provincia de Sichuan y el municipio de Chongqing. Los datos fueron recolectados por 11 neurólogos utilizando un formulario de informe de caso estándar.

Un total de 304 personas fueron estudiadas, de las cuales 108 tenían una afección grave. Ninguno en esta investigación tenía historia de epilepsia ni de crisis epilépticas sintomáticas agudas, como tampoco de estatus epiléptico. Dos personas tuvieron crisis epilépticas durante la hospitalización debido a una reacción aguda por estrés e hipocalcemia, y 84 (27 %) tuvieron lesiones cerebrales o desequilibrios metabólicos durante el curso de la enfermedad, que -se conoce- aumenta el riesgo de crisis epilépticas. No hubo evidencia que sugiriera un riesgo adicional de ataques agudos sintomáticos en personas con COVID-19. Ni el virus ni los posibles factores de riesgo de crisis epilépticas parecen ser riesgos significativos para la aparición de crisis epilépticas sintomáticas agudas en el curso de la COVID-19.

El análisis de los autores apunta a que la COVID-19 presenta un riesgo mínimo para crisis epilépticas durante la enfermedad aguda, aunque la proporción de individuos gravemente enfermos tiene factores de riesgo que pueden aumentar la propensión a experimentar crisis epilépticas. Por todo ello, los factores de riesgo deben abordarse de inmediato para minimizar el riesgo de desarrollar crisis epilépticas.⁽⁶⁰⁾

Estudios prospectivos a largo plazo deben hacerse para determinar si las personas que han sufrido de COVID-19 tienen un mayor riesgo de presentar crisis epilépticas o epilepsia en meses o años posteriores como consecuencia de la enfermedad.

Es preciso mencionar, además, el reporte reciente de Karimi y colaboradores, sobre una paciente de 30 años de edad, con antecedentes de buena salud, que ingresó en un hospital iraní y había comenzado 5 días antes de su ingreso con tos seca y 3 días antes con fiebre y fatiga. Dos días antes

de acudir al hospital presentó una crisis epiléptica durante el sueño. Continuó con crisis de inicio generalizado, tónico-clónicas recurrentes (hasta 5 veces por día), y tuvo la última al llegar al hospital. En el examen se encontró obnubilación y desorientación temporal.⁽⁶¹⁾

Todos los estudios complementarios, incluyendo el de líquido cefalorraquídeo (LCR) y la resonancia magnética nuclear (RMN) de cráneo, fueron normales. Sin embargo, los estudios nasal y faríngeo fueron positivos de COVID-19. La paciente fue tratada oportunamente con fármacos antiepilépticos y el resto del tratamiento protocolizado para estos casos, y tuvo una buena evolución. Este es el primer estudio donde se reporta la asociación de crisis epilépticas en el curso de la infección por coronavirus (COVID-19).⁽⁶²⁾

Con fecha de 25 de marzo de 2020, se describió también el caso de una paciente de 24 años, japonesa, que presentó una pérdida de conciencia seguida de crisis epilépticas en el 9.º día de un cuadro febril. Hubo evidencia de afectación pulmonar en la tomografía computarizada torácica, y en la RMN craneal se observó una pequeña hiperintensidad en la región temporal mesial derecha (DWI y FLAIR). La paciente presentaba rigidez de nuca, y la punción lumbar mostró un LCR a presión (>320 mm H₂O) y una leve pleocitosis de 12 células mononucleares/ μ L. La reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR) para SARSCoV-2, negativa en la muestra nasofaríngea, fue positiva en el LCR. Por el momento, se trata del primer y único caso de meningoencefalitis en el contexto de una infección por SARS-CoV-2.⁽⁵⁷⁾

Estamos de acuerdo, al igual que los autores de dicho estudio, en que muchos virus pueden desempeñar un papel en el desarrollo de crisis epilépticas y, en la causa de estas, puede existir relación con una infección primaria del sistema nervioso, como parte de la etiología infecciosa descrita en la clasificación más reciente de las epilepsias.^(61,63)

La orientación adecuada a los pacientes se hace necesaria, pues estos deben conocer que no son más susceptibles ni tienen más riesgos que otras personas de contraer la COVID-19, como tampoco un déficit de su sistema inmunitario. A la vez, ha de considerarse un reajuste de la medicación antiepiléptica cuando el facultativo de asistencia lo considere necesario. No debe dejar de mencionarse que la tensión emocional ante la pandemia puede crear inestabilidad en estos pacientes.^(51,64)

Al respecto, se realizó un estudio transversal de casos y controles del 01 al 29 de febrero de 2020, aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Sichuan. Sus autores consideraron que, durante los brotes epidémicos, los médicos y cuidadores deben centrarse no solo en el control de las crisis epilépticas, sino también en la salud mental de los pacientes

con epilepsia, especialmente aquellos con epilepsia resistente a los medicamentos.

Después de excluir a las personas con psicosis, encontraron un nivel significativamente más alto de angustia entre los pacientes con epilepsia que en los controles. Este resultado respalda el hecho de que el paciente con epilepsia tiene un alto riesgo de enfermedad mental. Aunque solo uno de los pacientes había sido diagnosticado con COVID-19 en el momento de la encuesta, los resultados son consistentes con trabajos anteriores que sugieren una alta prevalencia de problemas de salud mental entre los individuos con epilepsia.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾

Enfermedad cerebrovascular

Los ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando tienen la COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades.⁽³⁴⁾

En un estudio retrospectivo de 221 pacientes de Wuhan con COVID-19, 11 pacientes (5 %) presentaron ictus isquémico; uno (0,5 %), trombosis cerebral de los senos venosos, y uno (0,5 %), una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron los siguientes: edad avanzada (edad media de 71,6 años), padecer COVID-19 grave, tener antecedentes de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente). La mortalidad fue del 38 %.⁽³⁴⁾

En la serie de Mao *et al.* se describen 5 pacientes con ictus (un 80 % isquémicos), que tenían formas graves de la COVID-19, aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos.⁽¹²⁾

En cuanto a la fisiopatogenia es conocido que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de la ECA2 en las células del endotelio, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial. El 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 con COVID-19. El síndrome de tormenta de citoquinas puede ser otro factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular.

En el estudio retrospectivo que se describió, realizado en Wuhan, el accidente cerebrovascular complicó la infección por COVID-19 en el 5,9 % de los pacientes, con una mediana de 10 días después del inicio de los síntomas. Los pacientes con accidente cerebrovascular eran adultos mayores, tenían más comorbilidades cardiovasculares, y la neumonía fue más grave. Los mecanismos del accidente cerebrovascular, según dichos autores, pueden variar y podrían incluir hipercoagulabilidad por enfermedad crítica y cardioembolismo relacionado con el virus.⁽⁶⁸⁾

Así también, se documenta el caso de un paciente de 79 años que el pasado 24 de enero del 2020 se reportó en el Hospital de Medicina Tradicional China, Hubei (China). El enfermo no presentó el cuadro típico de la enfermedad viral, aunque sí comenzó con manifestaciones que sugirieron un infarto cerebral agudo y después se demostró la presencia del SARS-CoV-2, por lo que se le relacionó con el cuadro clínico ⁽⁶⁹⁾.

Aquí la infección por SARS-CoV-2 causó hipoxemia y secreción excesiva de citoquinas inflamatorias, que contribuyen a la aparición y desarrollo de accidente cerebrovascular isquémico. Los ancianos siempre tienen mayor cantidad de factores de riesgo asociados con accidente cerebrovascular isquémico agudo o eventos vasculares embólicos,⁽⁷⁰⁾ los cuales aumentan la susceptibilidad de presentar estas alteraciones vasculares. Hay que tenerlos en consideración.

Un equipo multidisciplinario del Peking Union Medical College Hospital en Wuhan (China) describió el caso de un paciente con COVID-19, clínicamente con coagulopatía significativa, anticuerpos antifosfolípidos y múltiples infartos. Era uno de los tres pacientes con estos hallazgos en la unidad de cuidados intensivos designada para pacientes con COVID-19. En todos los pacientes, el síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se confirmó por reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR) o prueba serológica.^(69,71)

Durante un período de 2 semanas del 23 de marzo al 7 de abril, 2020, un total de 5 pacientes menores de 50 años de edad se presentaron en el sistema de salud en la ciudad de Nueva York con síntomas de inicio súbito de accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos. Los cinco resultaron positivo para COVID-19. Al ingreso de los cinco pacientes, el puntaje de la Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos de Salud (NIHSS) fue 17, consistente con grave afectación. ⁽³⁴⁾

Uno de ellos, una mujer de 33 años, previamente sana, presentó tos, dolor de cabeza y escalofríos que duraron 1 semana. Después de los síntomas iniciales, tuvo disartria progresiva con entumecimiento y debilidad en el brazo izquierdo y la pierna izquierda durante un período de 28 h. La paciente se demoró en buscar ayuda en emergencias por miedo a la COVID-19. Cuando se presentó al hospital, el puntaje en la NIHSS fue de 19 (los puntajes varían de 0 a 42, con números más altos que indican mayor severidad del accidente cerebrovascular).

La tomografía y la angio-TAC mostraron una oclusión de la arteria carótida derecha en la bifurcación cervical. Se precisó, además, opacidad irregular de vidrio esmerilado en ambos pulmones, y las pruebas para detectar SARS-CoV-2 fueron positivas. La ecocardiografía y la resonancia magnética de crá-

neo y cuello no revelaron la fuente del trombo. Al día 10 del ingreso hubo resolución completa del trombo, y la paciente fue dada de alta a una instalación de rehabilitación.

Un estudio retrospectivo de datos del brote de COVID-19 en Wuhan, China, mostró que la incidencia de accidente cerebrovascular entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 fueron aproximadamente del 5 %, y el paciente más joven de esa serie tenía 55 años de edad. La evolución de los restantes fue similar. ⁽³⁴⁾

La asociación entre accidente cerebrovascular de grandes vasos y COVID-19 en pacientes jóvenes requiere mayor investigación. ⁽⁷²⁾

Mielitis

Kang y colaboradores reportaron el primer caso de mielitis posinfecciosa en un paciente de 66 años de edad y diagnóstico de COVID-19. Este paciente presentó debilidad muscular apendicular bilateral aguda, trastornos esfinterianos y nivel sensitivo D10 una semana después del inicio del cuadro febril. ⁽⁴⁵⁾ A este paciente no se le pudieron realizar estudios de líquido cefalorraquídeo ni resonancia magnética espinal, por lo que este diagnóstico no fue debidamente refrendado, pero era muy probable atendiendo al cuadro clínico y la evolución. El paciente recibió tratamiento antiviral e inmunosupresores y recuperó evolutivamente la fuerza muscular en sus extremidades. ⁽⁹⁾

Alteraciones en el sistema nervioso periférico y a nivel muscular

Atendiendo al potencial de afectación neuromuscular por la COVID-19, la infección por SARS-CoV-2 podría causar un síndrome de Guillain-Barré, miositis o polineuropatía o miopatía del paciente crítico.⁽⁶⁹⁾ La infección podría exacerbar una enfermedad neuromuscular conocida o aflorar el diagnóstico de una cuyos síntomas y signos estuvieran enmascarados. Entre las autoinmunitarias se encuentran polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (CIDP), neuropatía sensorimotora desmielinizante adquirida multifocal (MADSAM), neuropatía motora multifocal, miastenia grave, síndrome de Eaton-Lambert; y en el grupo de las enfermedades degenerativas figuran: esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias, distrofias musculares, miopatías congénitas, miopatías mitocondriales, metabólicas, entre otras.^(73,74)

En relación al tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador en pacientes con enfermedades neuromusculares, este no solo incrementa el riesgo de infección por SARS-CoV-2, sino que también podría incrementar el riesgo de que se presente una forma grave de infección, como también podría incrementar la gravedad de otras infecciones en pacien-

tes con enfermedades neuromusculares y COVID-19. Por tal motivo se hace necesario mantener una estrecha vigilancia en pacientes con este régimen terapéutico, donde la telemedicina desempeñará un rol importante.^(29,73,75)

Se considera hasta el momento que el empleo de inmunoglobulina intravenosa, eculizumab o recambio plasmático no aumenta el riesgo de contraer la COVID-19 o de presentar una infección grave.^(73,76)

El empleo de riluzole, toxina botulínica, antiepilépticos, benzodiacepinas y piridostigmina no requiere cambios específicos de la dosis que se utiliza de manera individualizada. En el caso particular de la toxina botulínica se recomienda posponer el uso no urgente de las inyecciones.⁽⁷³⁾

En relación con el tratamiento con corticoesteroides, en el empleo de la prednisona, la metilprednisolona y el deflazacort se recomienda utilizar la dosis efectiva menor que prevenga la exacerbación o brote de la enfermedad. En el caso de la distrofia muscular de Duchenne se debe mantener sin cambios de dosis la terapia esteroidea.⁽⁷³⁾

La terapia inmunosupresora (azatioprina, micofenolato mofetil, methotrexate, tacrolimus, ciclosporina) debe continuarse con las dosis típicamente recomendadas, pudiendo valorarse reducirla si el médico de asistencia lo considera en relación con la evolución de la enfermedad neuromuscular. La monitorización de laboratorio rutinaria para quienes llevan este tratamiento debe realizarse según riesgos-beneficios. Debe considerarse el retraso del tratamiento inmunosupresor en un paciente con enfermedad neuromuscular leve y estable hasta que la pandemia sea erradicada.⁽⁷³⁾

En el caso del rituximab, el ocrelizumab y la ciclofosfamida, así como de otros fármacos en ensayo clínico debe considerarse posponer las infusiones, espaciar los intervalos de las dosis o cambiar a una terapia diferente. Debe evitarse prescribir nuevas indicaciones de dichos fármacos a menos que no exista otra alternativa.⁽⁷³⁾

Los datos sobre la actual pandemia de la COVID-19 en relación con el riesgo y el impacto para pacientes con enfermedad neuromuscular son desconocidos. Se necesitan nuevas estructuras clínicas que incluyan robustas plataformas y procedimientos de telemedicina para mantener la atención a estos pacientes y la educación médica especializada mientras dure este período.⁽⁷³⁾

En el estudio de Wuhan se reportó, además, que el daño muscular estuvo presente en 23 pacientes, y que predominó en quienes presentaron infección severa ($P < 0,001$). Las mialgias se refirieron en la serie de Yang y colaboradores entre el 3,4 %⁽⁷⁷⁾ y el 35,8 %.⁽⁷⁸⁾

En dicho estudio, los investigadores encontraron que los pacientes con síntomas musculares tuvieron cifras más ele-

vadas de la creatinina y lactato deshidrogenasa y, a su vez, estas fueron más elevadas en pacientes con infección severa. Esto podría estar en relación con la presencia de ACE2 en el músculo esquelético; sin embargo, el SARS-CoV, usando el mismo receptor, no fue detectado en el músculo esquelético en el examen *post mortem*.^(12,79,80)

En la serie de Guan *et al.*, el 15 % de los pacientes relataba mialgias, un 13,7 % presentaba niveles elevados de creatinina (el 19 % en los casos graves), y se citan dos casos de rabdomiólisis (0,2 %) en pacientes con COVID-19 no grave. También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la creatinina y fallo múltiple de órganos como complicación tardía de la COVID-19.⁽⁸¹⁾

Trastornos del gusto y el olfato

Los trastornos del gusto y del olfato son comúnmente referidos por los pacientes con COVID-19. Los trastornos del olfato, ya sea una disminución o la pérdida transitoria del olfato, constituyen una queja clínica frecuente en diversas afecciones de causa viral del sistema respiratorio⁽⁸²⁾. En el estudio de Mao, la hiposmia no mostró diferencias significativas entre las formas severas y leves de la enfermedad ($p = 0,338$).⁽³⁾ Informes recientes indican que la anosmia o la hiposmia son marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2.^(83,84)

En un estudio reciente que incluyó 2 618 862 personas encuestadas mediante una aplicación de telefonía móvil realizada en el Reino Unido y en los EE. UU. reveló un elevado poder predictivo de las manifestaciones del olfato y el gusto en relación con el diagnóstico de la COVID-19. El 63 % de los individuos a los que se les confirmó la infección con SARS-CoV-2 reportó este tipo de alteraciones, contra solo el 21 % de los casos negativos⁽⁸⁵⁾.

Zhou y colaboradores encontraron en su casuística que la anosmia o hiposmia se precisó en el 30 % de los pacientes.⁽⁸⁶⁾ Vaira y colaboradores afirman en su investigación que, en pacientes con COVID-19, la anosmia no se acompaña de obstrucción nasal u otros síntomas de rinitis, lo que probablemente se debe al daño directo del virus en los receptores olfativos. Refieren que actualmente no es posible determinar si habrá una recuperación completa del olfato o cuánto tiempo llevará. También exponen que, en un número no despreciable de pacientes, la ageusia y la anosmia pueden representar la primera o la única manifestación sintomática.^(84,87)

La presentación de la anosmia puede ser sutil y se ha observado en pacientes que finalmente han resultado positivos para el coronavirus, sin otros síntomas. Se espera que, con la recuperación de la enfermedad, la mayoría de los pacientes recobren gradualmente el sentido del olfato.⁽⁸⁸⁾

Ollarves Carrero y colaboradores reportaron un caso clínico con COVID-19 donde la anosmia persistió durante más

de 2 semanas y predominó por sobre otros hallazgos clínicos comunes en esta infección, como la fiebre y la tos. Están de acuerdo en que varios virus pueden usar el nervio olfatorio como un acceso directo al sistema nervioso central e incluso causar trastornos olfatorios a largo plazo en algunos casos. Concluyen que la anosmia no es frecuente en el contexto del resfriado común ni de la gripe y que, sin embargo, existe un incremento de este hallazgo en el contexto de la COVID-19 ^(84,89).

Entre el 12 y el 17 de marzo de 2020 se realizó en Irán un estudio transversal con una lista de verificación en línea de casos voluntarios en todas las provincias. Los casos se definieron como anosmia/hiposmia autoinformada. En este estudio participaron 10 069 pacientes. La correlación entre el número de trastornos olfativos y los pacientes con COVID-19 informados en las 31 provincias fue muy significativa ($p < 0,001$). Los autores describen que el inicio de la anosmia fue repentino en el 76,24 % y que, hasta el momento de completar el cuestionario, la disminución del sentido del olfato se mantuvo en el 60,90 %. Concluyen correlacionando el brote de disfunción olfativa con la COVID-19. ^(7,84)

Atendiendo a numerosos informes de otorrinolaringólogos europeos relativos a los trastornos del olfato y del gusto, se decidió realizar un estudio epidemiológico internacional para caracterizar dichos hallazgos en pacientes con COVID-19 confirmada por laboratorio. ⁽⁹⁰⁾

De 357 pacientes, el 85,6 % tenían disfunción olfatoria relacionada con la infección. Entre ellos, 284 (79,6 %) tenían anosmia y 73 (20,4 %) hiposmia. La disfunción olfatoria apareció antes de los síntomas generales en el 11,8 % de los pacientes, después en el 65,4 % o al mismo tiempo en el 22,8 %. La disfunción olfativa persistió después de la resolución de otros síntomas en el 63,0 % de los casos, y el tiempo medio entre el inicio de la enfermedad y la evaluación de este grupo de pacientes fue de $9,77 \pm 5,68$ días. El 72,6 % de ellos recuperaron la función olfatoria en los primeros 8 días después de la resolución de la enfermedad. Las mujeres resultaron proporcionalmente más afectadas por hiposmia/ anosmia ($p < 0,001$). ^(84,90)

Lechien y colaboradores, en otra serie, precisaron la disfunción olfatoria como primera manifestación de la COVID-19. Encontraron que en el grupo 1 (anosmia ≤ 2 días), 42 pacientes (87,5 %) tuvieron una carga viral positiva en cuanto a COVID-19 en la RT-PCR, mientras que 6 pacientes (12,5 %) fueron negativos. En el grupo 2 (anosmia > 12 días), 7 pacientes (23 %) tuvieron una carga viral positiva y 23 pacientes (77 %) fueron negativos ^(84,91).

Debe tenerse en cuenta la evidencia clínica que sugiere que, entre otros, la anosmia se asocia con la infección muy probablemente debido a los receptores ACE2 expresados en

la mucosa nasal. Sin embargo, un estudio previo demostró que las neuronas sensoriales olfatorias no expresan el recetor viral, en contraposición a las células epiteliales de soporte y las células basales, en las que el receptor de la ACE2 es abundante ⁽⁹²⁾. De esta manera, se sugiere que el déficit olfatorio en pacientes con la COVID-19 es causado por la infección directa de células adyacentes que sostienen una constante interacción morfofuncional con las neuronas sensoriales.

A pesar de las múltiples evidencias clínicas, un estudio imagenológico mediante resonancia magnética nuclear en un paciente de COVID-19 con hiposmia temprana no reveló alteraciones morfológicas del bulbo olfatorio. Sin embargo, el hecho de haberse estudiado solo un caso y el estado leve de la enfermedad en que este se encontraba impiden arribar a conclusiones sobre la relación clínico-morfológica de estas manifestaciones ⁽⁹³⁾.

Los resultados de estos estudios respaldan la necesidad urgente de agregar "anosmia" a la lista de síntomas utilizados en las herramientas de detección de posibles infecciones por COVID-19 ⁽⁹⁰⁾. Además, estos trastornos del olfato pudieran considerarse como marcadores preclínicos, es decir previos al desarrollo de la enfermedad, lo que exige de estudios posteriores para profundizar en este tema.

Síndrome de Guillain-Barré

El primer caso con síndrome de Guillain-Barré (SGB) 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, con prolongación de las latencias motoras distales en el estudio de conducción nerviosa periférica y aumento de las proteínas (124 mg/dL) y ausencia de células. Al octavo día del ingreso comenzó con tos seca y fiebre. Ella había retornado de Wuhan 4 días antes de ser ingresada y resultó positiva de SARS-CoV-2. Este caso sugiere una posible asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección por SARS-CoV-2, pero no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB. ^(9,94)

No obstante, se reporta un varón iraní de 65 años, que 2 semanas antes de la hospitalización tuvo un cuadro de tos y fiebre y presentó un cuadro clínico sugestivo del síndrome de Guillain-Barré. El patrón neurofisiológico fue axonal. No se realizó estudio del LCR pues el paciente no dio su consentimiento. ⁽⁹⁵⁾

Otros dos casos son españoles. El primero corresponde a un varón de 50 años que tuvo anosmia, ageusia, oftalmoparesia, ataxia, arreflexia, disociación albuminocitológica y anticuerpos IgG anti-GD1b positivos (síndrome de Miller-Fisher). El segundo caso fue un varón de 39 años con ageusia,

parálisis de ambos nervios abducens, arreflexia y disociación albuminocitológica (polineuritis craneal). La RT-PCR fue positiva en la muestra orofaríngea y negativa en el LCR de ambos casos ⁽⁹⁶⁾.

Finalmente, se dispone de datos de una serie italiana con 5 casos diagnosticados como síndrome de Guillain-Barré (SGB) ⁽⁹⁷⁾. En el período del 28 de febrero al 21 de marzo del 2020, en tres hospitales del norte de Italia, fueron examinados 5 pacientes y diagnosticados con el SGB después del diagnóstico de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Los primeros síntomas fueron debilidad en las extremidades inferiores y parestesias en 4 pacientes y diplejía facial seguida de ataxia y parestesia en un paciente. Tetraparesia y tetraplejía flácida presentaron 4 pacientes en el período de 36 h a 4 días, y necesitaron ventilación mecánica. El intervalo entre los primeros síntomas de COVID-19 y los del SGB fue de 5 a 10 días. Ninguno de los pacientes tuvo elementos disautonómicos.

En el análisis del LCR, dos pacientes tuvieron niveles de proteína normales y todos presentaron conteo de leucocitos de menos de 5/mm³. Los anticuerpos antigangliósidos estuvieron ausentes en los 3 pacientes a los que se les determinó.

En los resultados de los estudios electrofisiológicos se precisó, que las amplitudes de potenciales de acción muscular fueron bajas, 2 pacientes tuvieron latencias motoras distales prolongadas. En la electromiografía, los potenciales de fibrilación estuvieron presentes en 3 pacientes inicialmente y en otro paciente, ausente inicialmente y presente a los 12 días.

Los hallazgos fueron consistentes de la variante axonal del SGB en 3 pacientes y con proceso desmielinizante en 2 pacientes. La resonancia magnética realizada con la administración de gadolinio mostró realce de raíces caudales de los nervios en 2 pacientes, realce en el nervio facial en un paciente y en 2 no hubo cambios en la intensidad de señales en los nervios estudiados.

En la serie de estos 5 pacientes, no es posible determinar si el déficit severo y la afectación axonal son rasgos típicos de la asociación de la COVID-19 y el SGB ⁽⁹⁷⁾.

En consideración a lo anterior, somos de la opinión que los aspectos relacionados con el ataque del SARS-CoV-2 al sistema nervioso deben tenerse presentes y considerar el diseño de protocolos de actuación ajustados, según las diferentes afectaciones neurológicas descritas, con el fin de su seguimiento y manejo adecuados ⁽⁹⁾.

Efectos de la COVID-19 sobre enfermedades neurológicas preexistentes

Aquí analizamos algunas enfermedades crónicas no transmisibles que no son complicaciones de la COVID-19, pero

pueden empeorar el pronóstico de los pacientes, por lo que es necesario tenerles en cuenta. Al respecto, debe hacerse la consideración de que el tratamiento de enfermedades como neurosarcoidosis, polimiositis, vasculitis cerebral, neuromielitis óptica, miastenia grave o esclerosis múltiple cobra especial relevancia, ya que las personas que padecen estas enfermedades pueden estar tomando corticoides o una amplia gama de tratamientos inmunosupresores y biológicos, como ya se expresó antes. Los neurólogos deben elaborar planes y guías de prevención de la exposición al virus y reevaluar las dosis y los ciclos de tratamiento para estas enfermedades durante la era de la COVID-19.^(98,99)

Esclerosis múltiple

Diversos coronavirus se han identificado mediante técnicas serológicas en una gran variedad de enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y la neuritis óptica ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾.

Los coronavirus 229E, 293 y OC43 han sido aislados del líquido cefalorraquídeo y el cerebro de pacientes con esclerosis múltiple. Se ha descrito una prevalencia significativamente mayor de coronavirus OC43 en el cerebro de pacientes con esclerosis múltiple que en un grupo control ^(101,103). A raíz de estos hallazgos, se propuso que una infección persistente por coronavirus podría ser un factor etiopatogénico en ciertas enfermedades neurológicas. La respuesta inmunitaria tras la infección podría participar en la inducción o exacerbación de brotes de esclerosis múltiple en individuos susceptibles.⁽¹⁰⁴⁾

Para las personas con esclerosis múltiple, la actual pandemia conlleva razones adicionales de preocupación. Aunque los trabajos emergentes sugieren que algunas enfermedades coexistentes, como la hipertensión, podrían aumentar la gravedad de la infección por COVID-19, en condiciones menos comunes, como la esclerosis múltiple, los resultados de COVID-19 aún son inciertos. Además, como se ha comentado, en esta enfermedad las terapias inmunosupresoras podrían conferir riesgos adicionales. Por lo tanto, se debe precisar la mejor terapia a implementar en pacientes con esclerosis múltiple y COVID-19.⁽¹⁰⁴⁾

Se revisan los resultados de un estudio piloto en Italia en personas con esclerosis múltiple, realizado en abril de 2020, que recopiló datos de 38 centros y de un total de 232 pacientes 57 dieron positivos a la COVID-19 y 175 con sospechas de la enfermedad. La gravedad de la infección por COVID-19 en los 232 pacientes se clasificó como leve (sin neumonía o neumonía leve) en 223 (96 %), grave (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre ≤ 93 %, PaO₂: FiO₂ <300 mm Hg /%, y un aumento

en los infiltrados pulmonares de >50 % en 24-48 h) en 4 (2 %), y crítico (insuficiencia respiratoria, **shock** séptico y disfunción orgánica múltiple o fracaso) en 6 (3 %). De los 6 pacientes críticos, uno se recuperó y 5 murieron. ⁽¹⁰⁴⁾

Se pudo precisar que 21 pacientes habían sido sometidos durante 5 días a tratamiento con metilprednisolona dentro de los 3 meses antes del inicio de la COVID-19, resultados que parecen ser ligeramente tranquilizadores y no parecen contradecir las pautas que se han emitido en relación con el tratamiento de la esclerosis múltiple en el momento de la pandemia de COVID-19. Estos datos, a su vez, solo deben considerarse como preliminares; sin embargo, no hay suficiente información para especular sobre cualquier susceptibilidad a la protección de COVID-19 proporcionada por terapias modificadoras de la enfermedad. Hay que continuar la monitorización de estos pacientes a lo largo de la pandemia. ⁽¹⁰⁵⁾

En este mismo contexto existe la preocupación de si el tratamiento inmunosupresor (TIS) aumenta el riesgo de gravedad en la COVID-19. Actualmente, no hay evidencia de que los pacientes en tratamiento con TIS o pacientes recientemente trasplantados tengan un mayor riesgo de complicaciones con la COVID-19. Por lo tanto, no hay evidencia de que sean una población más vulnerable.

Sin embargo, la COVID-19 puede desencadenar una desregulación en el equilibrio entre los linfocitos Th1 y Th2, pero debe demostrarse. La COVID-19 puede involucrar principalmente linfocitos T, particularmente disminuyendo las células T CD8 y CD4.

Además, los niveles de células B fueron significativamente altos en los casos severos. Sin embargo, recientemente se publicó que algunos pacientes con COVID-19 grave pueden experimentar un síndrome de tormenta de citoquinas (CSS) como una respuesta hiperinflamatoria al virus, principalmente relacionada con la activación del sistema monocito-macrófago. Típicamente, esta hiperactivación se ha descrito en un contexto de tratamiento de TIS dirigido por células T. ⁽¹⁰⁶⁾

En este momento tampoco hay evidencia que sugiera que padecer de neuromielitis óptica aumente el riesgo de COVID-19 ni que se pueda desarrollar la COVID-19 grave.

Aunque es bien sabido que las infecciones pueden desencadenar recaídas (particularmente infecciones virales), no hay evidencia de que la COVID-19 cause exacerbaciones en pacientes con dicho trastorno. Si se confirma una recaída, se debe hacer un análisis sobre el uso de esteroides. El uso de esteroides en los pacientes infectados con la COVID-19 sigue siendo controvertido.

Dado que la discapacidad en la neuromielitis óptica está relacionada con la recaída, se debe recomendar el tratamiento de prevención de recaídas a largo plazo para todos los pa-

cientes que la padecen. La azatioprina, el micofenolato mofetilo y el rituximab son los medicamentos más utilizados para tratarla y ya se han hecho las consideraciones al respecto. ⁽¹⁰⁶⁾

Demencia

La pandemia de la COVID-19 ha aumentado las preocupaciones para las personas que viven con demencia. La postergación de las advertencias y la falta de suficientes medidas de autocuarentena podrían exponer a mayor probabilidad de infección a estos pacientes.

La hipoxia que puede presentarse en esta enfermedad, como característica clínica destacada, podría implicar la presentación de un cuadro pseudodemencial.

Hay que tener en consideración que, debido a la restricción de la movilidad y el distanciamiento social, en la situación actual de pandemia por la COVID-19, los pacientes con demencia pueden empeorar y ser más propensos a la desfavorable evolución de la enfermedad viral. ^(2,107)

Durante el brote de la COVID-19 en China, 5 organizaciones han publicado rápidamente recomendaciones y han difundido mensajes clave sobre cómo proporcionar salud mental y soporte psicosocial. Así también, los expertos internacionales recomiendan el apoyo para las personas que viven con demencia, y se llama la atención sobre la necesidad de cuidadores en todo el mundo, pues además de la protección física y de la salud mental, el apoyo psicosocial debe ser brindado por los diferentes medios disponibles. ⁽¹⁰⁷⁾

Enfermedad de Parkinson

El aumento de la vulnerabilidad de los ancianos con comorbilidades, junto con el aumento de la prevalencia de enfermedad de Parkinson (EP) con la edad, plantea preocupaciones sobre el riesgo potencialmente elevado de COVID-19 en personas con EP y otros trastornos del movimiento, aunque es muy temprano para saber si la COVID-19 tendrá impactos a largo plazo en estas personas.

Actualmente no hay pruebas suficientes que demuestren que la EP por sí sola aumente el riesgo de COVID-19. La experiencia en Lombardía, Emilia y Veneto, las 3 regiones más afectadas en Italia, no muestra un mayor riesgo aparente, aunque no existen evidencias disponibles todavía. Un gran estudio de población ⁽¹⁰⁸⁾ encontró que individuos ≥55 años, con EP, tenían más comorbilidades físicas y no físicas que pacientes sin EP. En este estudio, hubo 12 pacientes con comorbilidades asociadas significativamente con la EP, incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, que se conoce que inciden en pacientes con mayor posibilidad de formas más graves de COVID-19.

Hasta ahora, el diagnóstico comórbido de EP en sí mismo u otro de los trastornos del movimiento no se presenta como

un factor de riesgo específico para resultados desfavorables de la COVID-19.

La estrategia para la seguridad de pacientes con EP y la población de edad avanzada, por lo tanto, no es diferente y se basa en aconsejar el distanciamiento social como prevención. Es importante destacar que no hay evidencia que los pacientes con EP o cualquier forma de parkinsonismo u otros trastornos del movimiento tengan menos posibilidades de supervivencia a la infección por COVID-19 que pacientes con enfermedades, edad y comorbilidades similares. ⁽¹⁰⁹⁾ No obstante, se debe tener en cuenta que la enfermedad de Parkinson, de hecho, puede comprometer el sistema respiratorio e implicar un mayor riesgo de neumonía en pacientes con edad avanzada, por lo cual tener el diagnóstico de EP es un factor de riesgo para las complicaciones respiratorias o incluso un resultado desfavorable después de una infección por COVID-19.

Un estudio reciente, realizado en Irán durante la actual pandemia, comparó los niveles de ansiedad de 500 pacientes con EP con un grupo de sujetos controles y observó un incremento notable de la incidencia de estas manifestaciones, las que aparecieron en el 25 % de los casos. Tales alteraciones psicológicas pueden obedecer al empeoramiento de una ansiedad preexistente, así como a incertidumbres sobre su mayor riesgo de contraer la COVID-19 ⁽¹¹⁰⁾.

Ataxias hereditarias

Algunos tipos de ataxias hereditarias pudieran constituir un factor de riesgo en la evolución de la COVID-19 por la presencia tanto de las alteraciones neurológicas como extraneurológicas ⁽¹¹¹⁾. En el caso de la ataxia de Friedreich un porcentaje elevado de los pacientes presentan una miocardiopatía y diabetes mellitus asociada al síndrome cerebeloso ⁽¹¹²⁾. De la misma manera, los enfermos con ataxia-telangiectasia presentan una susceptibilidad elevada para las infecciones, principalmente las respiratorias, debido a un cuadro de inmunodeficiencia, progresión rápida y alta sensibilidad para el desarrollo de neoplasias ⁽¹¹³⁾.

En el caso de las ataxias autosómicas dominantes, la presencia de manifestaciones neurológicas centrales, periféricas y autonómicas evidencian su carácter multisistémico ⁽¹¹¹⁾. Además, en algunos casos existe una tendencia al aumento de las infecciones respiratorias, alteraciones metabólicas, hipertensión arterial, etc., principalmente en estadios avanzados, así como degeneración preclínica de diferentes estructuras tales como el cerebelo, e; tallo cerebral, la corteza y otras periféricas y subcorticales.

Aunque no existen reportes internacionales sobre la evolución de pacientes con estas afecciones y la COVID-19, con-

sideramos, dada la alta prevalencia existente en Cuba, que se tengan en cuenta como posibles riesgos para el manejo y evolución de los pacientes ⁽¹¹¹⁾.

Esclerosis lateral amiotrófica

Considerando que los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) presentan importantes deficiencias en la función respiratoria debido a la debilidad de los músculos respiratorios ⁽¹¹⁴⁾, es probable que en estos el impacto de las infecciones respiratorias sea más grave que en la población general, por lo que son considerados una población de alto riesgo para la COVID-19. Sin embargo, hasta la fecha no existen reportes de pacientes con ELA afectados por la COVID-19. Con todo, los especialistas en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad neurodegenerativa deben estar muy alertas por la complejidad que entraña la infección en los casos con ELA.

Afectación en edades pediátricas

Diferentes estudios de fuentes autorizadas se han realizado en relación con la afectación de la COVID-19 en adultos y en niños. Los niños se ven menos afectados por el SARS-CoV-2, según reportan las diferentes casuísticas.

Los Centros Chinos para el Control y Prevención de Enfermedades informan que, de los 72 314 casos reportados hasta el 11 de febrero de 2020, solo el 2 % estaban representados por pacientes menores de 19 años. ⁽¹¹⁵⁾

Hay 3 series reportadas de casos de niños que han sido infectados por el SARS-CoV-2. La primera incluye a 20 niños hasta el 31 de enero de 2020, en la provincia de Zhejiang; la segunda, a 34 niños entre el 19 de enero de 2020 y el 7 de febrero de 2020, en la provincia de Shenzhen, y la tercera, a 9 bebés de diferentes provincias de China. ⁽¹¹⁶⁾ La serie de casos con 34 niños proporciona los detalles más evidentes: ninguno de los niños tuvo una enfermedad subyacente, el 65 % tenían síntomas respiratorios comunes, el 26 % tenían enfermedad leve y el 9 % eran asintomáticos. Los síntomas más comunes fueron la fiebre (50 %) y la tos (38 %). ⁽¹¹⁷⁾

En la serie de casos de 20 niños, la presentación fue con fiebre baja a moderada o sin fiebre, rinitis, tos, fatiga, dolor de cabeza, diarrea, y los casos más graves tuvieron disnea, cianosis y desnutrición, pero no se especificaron los números. ⁽¹¹⁸⁾ En la serie de 9 lactantes, solo se informaron 4 con fiebre. Un bebé estaba asintomático. ⁽¹¹⁶⁾

Niños infectados con SARS-CoV-2 asintomáticos fuera de estas series de casos también han sido descritos (p. ej., un niño asintomático de 10 años de edad con opacidades radiológicas pulmonares de vidrio esmerilado en la tomografía computarizada de tórax). La mayoría de los niños infectados se recuperaron 1 a 2 semanas después del inicio de los sínto-

mas, y en febrero de 2020 no se habían reportado muertes por SARS-CoV-2. ⁽¹¹⁸⁾

En todas las series reportadas impresiona que los niños tienen síntomas clínicos más leves que los adultos. ⁽¹¹⁷⁻¹²⁴⁾ No obstante, se ha sugerido que los niños pueden transmitir la enfermedad a pesar de estar asintomáticos o levemente sintomáticos. ⁽²⁷⁾ Sin embargo, la mayoría de los niños infectados con SARS-CoV-2 hasta ahora han sido parte de un brote de conglomerados familiares (100 % en la serie de lactantes, en la que otro miembro de la familia tuvo síntomas antes que los bebés en todos los casos). ⁽¹²⁵⁾

En el Hospital de Enfermedades Infecciosas de Jinan, del 24 de enero al 24 de febrero del 2020, se realizó un estudio retrospectivo de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en edad pediátrica, los cuales provinieron de 8 familias. Ningún paciente necesitó cuidados intensivos o ventilación mecánica ni tuvo complicaciones severas. Los investigadores plantean que los síntomas ligeros o los procesos asintomáticos en los niños dificultan el reconocimiento temprano de casos positivos en las edades tempranas de la vida. ⁽¹²⁵⁾

Un estudio publicado a principios de marzo de 2020 sugiere que los niños tienen la misma probabilidad que los adultos de infectarse con SARS-CoV-2, pero son menos propensos a ser sintomáticos o presentar síntomas severos. ⁽¹²⁶⁾ Sin embargo, la importancia de los niños en la transmisión del virus sigue siendo incierta. De una pequeña serie de 9 madres infectadas con SARS-CoV-2, hasta la fecha, no hay evidencia de que SARS-CoV-2 puede transmitirse verticalmente al bebé. ⁽¹²⁷⁾

Según la literatura revisada, el SARS-CoV, el MERS-CoV y el SARS-CoV-2 parecen afectar menos a los niños y causar menos síntomas o síntomas menos severos en comparación con los adultos, y que en los niños están asociados a tasas de letalidad mucho más bajas. ⁽¹²⁸⁾

Zeichner y Cruz señalan que hay subgrupos de niños que parecen tener un mayor riesgo de complicaciones de la COVID-19, particularmente aquellos que son más jóvenes, inmunodeprimidos o tienen otros problemas de salud pulmonar. Sin embargo, afirman que la presencia de otras infecciones virales, hasta dos tercios de los casos de coronavirus infantil, hace que sea muy difícil evaluar el verdadero efecto de la COVID-19 en los niños. Si bien todavía se desconoce mucho, dichos autores advierten que los niños, incluso los asintomáticos, podrían desempeñar un papel importante en la transmisión de la enfermedad. ⁽¹²⁹⁾

No existen evidencias, hasta el momento, de afectación del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso en los niños, con excepción de algunos casos anecdóticos, aunque se debe tener en consideración que las enfermedades crónicas puedan

constituir un factor de riesgo para la gravedad en los pacientes con COVID-19. Entre estas cabe mencionar la epilepsia, niños con afecciones neuromusculares y terapias inmunosupresoras, con enfermedades raras y trastornos del metabolismo, así como trastornos en el neurodesarrollo. ⁽¹²⁹⁾

En Cuba, se reportó el caso de una niña de 9 meses, positiva al SARS-CoV-2, que ingresó por crisis epilépticas, sin manifestaciones respiratorias, pero con signos imagenológicos de cerebritis que fueron interpretados como una meningoencefalitis viral. Afortunadamente evolucionó satisfactoriamente. ⁽¹³⁰⁾

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 evidencia afectación del sistema nervioso según los reportes internacionales, lo cual debe ser una alerta para los profesionales de la salud de nuestro país, ante las manifestaciones que pueden presentarse, incluso, en los primeros estadios de la enfermedad, pues pueden empeorar el pronóstico.

La existencia de entidades neurológicas, tales como afecciones neurodegenerativas, desmielinizantes, trastornos del movimiento, entre otras, pudiera constituir factores de riesgo en la evolución y el pronóstico de la COVID-19. En las edades pediátricas, la sintomatología es ligera y existen pocas evidencias de afectación del sistema nervioso.

El seguimiento y evaluación a través del tiempo de los pacientes que han presentado la COVID-19 permitirá tener más evidencias de las posibles secuelas neurológicas y, por ende, del su manejo adecuado, de ahí la necesidad de la monitorización y la realización de estudios imagenológicos y neurofisiológicos de los pacientes que padecieron la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lippi A, Dominguez R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Movement Disorders*. 2020. doi: 10.1002/mds.28084
2. Lahiri D, Ardila A (April 29, 2020) COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 12(4): e7889. DOI 10.7759/cureus.7889
3. 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* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
4. 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.
5. Accinelli RA, Zhang-Xu CM, Ju-Wang JD, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(2). doi: <https://doi.org/10.17843/rpme-sp.2020.372.5411>

6. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature Publishing Group. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Guangdi_Li2/publication/339161688_Therapeutic_options_for_the_2019_novel_coronavirus_2019-nCoV/links/5e5f864092851cefa1daff0/Therapeutic-options-for-the-2019-novel-coronavirus-2019-nCoV.pdf
7. Bagheri SHR, Asghari AM, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. medRxiv. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041889>.
8. 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;1-4. doi: 10.1002/jmv.25728.
9. León R, Bender J, Velásquez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba; 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en <http://www.revistataccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760/790>
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020; 579:265-9.
11. Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. Global Health Research and Policy. 2020; 5(1):1-9.
12. 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 Neurol. Published online April 10, 2020. <https://jamanetwork.com/ on 04/30/2020> doi:10.1001/jama-neurol.2020.1127
13. Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO. Report number: 1, 2020. [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [08.04.2020].
15. 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 & Vascular Neurology 2020;0. doi:10.1136/svn-2020-000382.
16. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers V During the COVID-19 Pandemic On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. 10.1161/STROKEAHA.120.030023. <http://ahajournals.org> by on April 18, 2020.
17. Ezpeleta D, García D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Sociedad Española de Neurología. Ediciones SEN. 2020. ISBN: 978-84-946708-3-1. Depósito legal: M-11429-2020.
18. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 181-92.
19. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. J Virology. 2003;77(16): 8801-8811.
20. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriu N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. J Virol. 2008;82(22): 11318-11330.
21. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci 2020; 63: 457-60.
22. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; Mar 17. [Epub ahead of print].
23. Jian Shang, Yushun Wan, Chuming Luo, Gang Ye, Qibin Geng, Ashley Auerbach, Fang Li. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proceedings of the National Academy of Sciences May 2020, 202003138; DOI: 10.1073/pnas.2003138117
24. Li, M., Li, L., Zhang, Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infect Dis Poverty; 9, 45 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
25. 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. 2004;203:740-3. doi: 10.1002/path.1597
26. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. Clin Med (Lond) 2020; 20: 124-7.
27. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; Feb 28. [Epub ahead of print].
28. 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. 2020;80(4):394-400. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017.
29. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020; 395: 1033-4.
30. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. Published online February 07, 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
31. Haffar A, Hermans C, Konkle B et al. Riesgos específicos del COVID-19 para la comunidad de trastornos de la coagulación. Federación Mundial de Hemofilia. 2020. Disponible en: <https://news.wfh.org/es/riesgos-especificos-del-covid-19-para-la-comunidad-de-trastornos-de-la-coagulacion/>
32. Bahit C. COVID-19 y coagulopatía, ¿qué sabemos hoy? Centro de información sobre el coronavirus de Medscape en español. 2020. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905365>
33. Frolow M. COVID-19 y la enfermedad tromboembólica venosa. empendium. 2020. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/covid19/234971,covid-19-y-la-enfermedad-tromboembolica-venosa>
34. 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 2020. URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>. [03.03.2020].
35. Umaphathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). J Neurol 2004; 251: 1227-31.

36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
37. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Disponible en <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
38. Litjens JF, Leclerc M et al.. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18: 5. Disponible en : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.14888>
39. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020;70:311-322. PMID: 32329044 DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
40. Desforges M, Le Coupanec 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* 2019; 12. pii: E14.
41. Netland J, et al. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82:7264-7275.
42. Kun Li, Christine Wohlford-Lenane, Stanley Perlman, Jincun Zhao, Alexander K. Jewell, Leah R. Reznikov, Katherine N. Gibson-Corley, David K. Meyerholz, Paul B. McCray, Jr, 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):712-722. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>
43. Steardo L, Steardo LJr, Zorec R, Verkhratsky A. Neuroinfección may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
44. Talan J. COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly Defined Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus. *Neurology Today*. 2020. Disponible en: <https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>
45. Zhao K., Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>.
46. 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. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
47. 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* 2020; Feb 18. [Epub ahead of print].
48. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnosis and treatment of the novel coronavirus pneumonia (Trial version 7) [D]. Published 2020. Accessed March 3, 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>
49. Marc D, Dominique JF, Élodie B, et al. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents. *CRC Press*; 2013:93-122.
50. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376 (6):584-594. doi:10.1056/NEJMsr1408795
51. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020; 12: e7352.
52. Espinosa PS, Rizvi Z, Sharma P, et al. (2 de mayo de 2020) Complicaciones neurológicas de la enfermedad por coronavirus (COVID-19): encefalopatía, resonancia magnética cerebral y hallazgos del líquido cefalorraquídeo: caso 2. *Cureus* 12(5): e7930. doi: 10.7759 / cureus.7930
53. Robinson C, Busl K: Neurologic manifestations of severe respiratory viral contagions. *Crit Care Explor*. 2020, 2: e0107. 10.1097/CCE.0000000000000107
54. Xinhua.net. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm. [05.03.2020].
55. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus Disease with Encephalitis. 2020. *ChinaXiv T202003.00015*.
56. 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, Behavior, and Immunity*. 2020; doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
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. *Int J Infect Dis* 2020; Apr 3. [Epub ahead of print].
58. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2008597.
59. The protein atlas. Disponible en : <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue/cerebellum>. Revisado el 13 de mayo de 2020.
60. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 2020; 00:1-5. DOI: 10.1111/epi.16524
61. Bender J, León R, Morales L. Epilepsia y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/783/822>
62. Karimi N, Sharifi A and Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020; 22(3): e102828. doi: 10.5812/ircmj. 102828.
63. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017; 58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709
64. Concerns about COVID-19 and epilepsy (23 March 2020). *Epilepsy Foundation*. Retrieved from March 26, 2020 from <https://www.epilepsy.com/article/2020/3/concerns-about-covid-19-coronavirus-and-epilepsy>.
65. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy *Acta Neurol Scand*. 2004 Oct;110:207-220.
66. Sh H, Kt K, Hu R, Sa L, Yj C, Jh K, et al. Factors associated with social anxiety in South Korean adults with epilepsy *Epilepsy & behavior*. E&B. 2019;101:106569.

67. Siarava E, Markoula S, Pelidou SH, Kyritsis AP, Hyphantis T. Psychological distress symptoms and illness perception in patients with epilepsy in Northwest Greece *Epilepsy Behav.* 2020;102:106647.
68. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
69. Bender J, León R, Mendieta M. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/802/832>
70. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: A case report. *Research Square.* 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-20393/v1
71. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Zhang S, Li Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020 Massachusetts Medical Society. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
72. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England Journal of Medicine.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
73. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020; 94(22):1-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009566
74. Association of British Neurologists. Association of British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Published March 22, 2020. Available at: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_22.3.20.pdf. Accessed on April 9, 2020.
75. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497-506.
76. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38:1-9.
77. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect.* 2020;80(4): 388-393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016.
78. Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Medical Virol.* 2020; [Epub ahead of print]. doi:10.1002/jmv.25757
79. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, Cabrera D, Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev.* 2015;35(3):437-463. doi:10.1002/med.21343
80. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-630. doi:10.1002/path.1560
81. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. *Emerg Infect Dis* 2020; Mar 20. [Epub ahead of print].
82. Hwang C. Olfactory Neuropathy in Severe Acute Respiratory Syndrome: Report of a Case. *Acta Neurologica Taiwanica.* 2006; 15(1):26.
83. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chemical Neuroscience.* 2020 <https://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>.
84. León R, Bender J, Velásquez L. Disfunción olfatoria y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/817/836>
85. Menni C, Valdes A.M., Freidin M.B. et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
86. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 28;395(10229):1054- 1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
87. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope.* 2020. doi: 10.1002/lary.28692.
88. Nikhra, V. Exploring Pathophysiology of COVID-19 Infection: Faux Espoir and Dormant Therapeutic Options. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Vinod_Nikhra/publication/340175439_Exploring_Pathophysiology_of_COVID19_Infection_Faux_Espoir_and_Dormant_Therapeutic_Options/links/5e7c89ff92851caef49dbffa/Exploring-Pathophysiology-of-COVID-19-Infection-Faux-Espoir-and-Dormant-Therapeutic-Options.pdf
89. Ollarves Carrero MF, Rodriguez Morales AG, Bonilla Aldana DK, Rodriguez Morales AJ. Anosmia in a healthcare worker with COVID-19 in Madrid, Spain. *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020; 101666. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Alfonso_Rodriguez-Morales/publication/340488551_Anosmia_in_a_Healthcare_Worker_with_COVID-19_in_Madrid_Spain/links/5e8ca17b92851c2f52884d-cc/Anosmia-in-a-Healthcare-Worker-with_COVID-19-in-Madrid-Spain.pdf
90. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al.. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild.to.moderate forms of the coronavirus disease (COVID.19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
91. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M. Objective olfactory testing in patients presenting with sudden onset olfactory dysfunction as the first manifestation of confirmed COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066472>
92. Brann D, et al. (2020) Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>
93. Karimi Galougahi M, et al. (2020). Olfactory Bulb Magnetic Resonance Imaging in SARSCoV2-Induced Anosmia: The First Report. *Academic Radiology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.002>

94. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARSCoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020; pii: S1474-4422(20)30109-5. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
95. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020.10.1016/j.jocn.2020.04.062.
96. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology.* Apr 2020, 10.1212/WNL.0000000000009619.
97. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al.. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2009191.
98. Scottish Government. Coronavirus (COVID-19): tailored advice for those who live with specific medical conditions. <https://www.gov.scot/publications/coronavirus-covid-19-tailored-advice-for-those-who-live-with-specific-medical-conditions>. [03.04.2020].
99. NHS Inform. Coronavirus (COVID-19): shielding. <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/infections-and-poisoning/coronavirus-covid-19/coronavirus-covid-19-shielding>. [10.04.2020].
100. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 88-91.
101. Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1982; 32: 292-5.
102. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992; 7: 153-8.
103. Burks JS, Devald BL, Janovsky LD, Gerdes JC. Two coronavirus isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science* 1980; 209: 933-4.
104. Desforges M, Le Coupanec 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* 2019; 12. pii: E14.
105. Pia Sormani M. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2020. April 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30147-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30147-2)
106. Carnero E, Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2020;41:102097 <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102097>
107. Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, et al. Dementia care during COVID-19. *www.thelancet.com Lancet Neurol* 2020. Published online March 30, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8)
108. McLean G, Hindle JV, Guthrie B, Mercer SW. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease: insights from a large Scottish primary care database. *BMC Neurol* 2017; 17:126.
109. Papa S, Brundin P, Fung V, Kang U, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Movement Disorders and Movement Disorders Clinical Practice.* DOI: 10.1002/mds.28067
110. Salari M, Zali A, Ashrafi F, Etemadifar M, Sharma S, Hajizadeh N, Ashourizadeh H. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease during Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Mov Disord.* 2020. doi:10.1002/mds.28116
111. Velázquez-Pérez Luis, Vazquez-Mojena Yaimée, Rodríguez Labrada Roberto. Ataxias hereditarias y COVID-19: posibles implicaciones fisiopatológicas y recomendaciones. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba;* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/801/830>
112. Begin R, Lupien L, Bureau MA et al. Regulation of respiration in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci.* 1979; 2:159-65.
113. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991; 325:1831-6.
114. Braun AT, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Respiratory System. *Clin Chest Med.* 2018;39(2):391-400. doi: 10.1016/j.ccm.2018.01.003
115. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020. [Epub ahead of print]
116. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA.* 2020. [Epub ahead of print]
117. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, et al. [Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020;58: E008.
118. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020. [Epub ahead of print]
119. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003; 361:1701-1703.
120. Chiu WK, Cheung PC, Ng KL, et al. Severe acute respiratory syndrome in children: experience in a regional hospital in Hong Kong. *Pediatr Crit Care Med.* 2003; 4:279-283.
121. Bitnun A, Allen U, Heurter H, et al.; Other Members of the Hospital for Sick Children SARS Investigation Team. Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics.* 2003;112: e261.
122. Al-Tawfiq JA, Kattan RF, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: an update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr.* 2016; 5:391-396.
123. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Altuwajri TA, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in pediatrics: a report of seven cases from Saudi Arabia. *Front Med.* 2019; 13:126-130.
124. Leung CW, Kwan YW, Ko PW, et al. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics.* 2004;113: e535-e543.

125. Sua L, Ma b X, Yub H, Zhao Hua Zhanga Z, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. *Emerging Microbes & Infections* 2020, 9 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>
126. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al.. Epidemiology and transmission of COVID-19 in Shenzhen China: analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20028423>. Accessed March 4, 2020.
127. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020:1-7. [Epub ahead of print]
128. Zimmermann P and Curtis N. Coronavirus Infections in Children Including COVID-19. An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:355-368 DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
129. Cruz A, Zeichner S. COVID-19 en niños: caracterización inicial de la edad pediátrica. *Pediatría*. DOI 2020: 10.1542/peds 2020-0834.
130. MINSAP. Parte de cierre del día 18 de abril a las 12 de la noche. Disponible en <https://salud.msp.gob.cu/?p=4864>. Consultado el 12 de mayo de 2020.

