

Infección por COVID-19 y accidente cerebrovascular

Sergio González-García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2359-9656>

Nicolás Garófalo-Gomez² <https://orcid.org/0000-0001-8426-174X>

Alina González-Quevedo² <https://orcid.org/0000-0003-1952-4704>

Natascha Mezquia de Pedro¹ <https://orcid.org/0000-0002-7859-3841>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

²Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: serajaya2006@gmail.com

RESUMEN

La actual pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, se caracteriza por una alta morbilidad y mortalidad. Algunos estudios han reportado que la frecuencia de ictus en pacientes infectados con el virus oscila entre un 5-20 %. A pesar de estas cifras alarmantes, las vías por las cuales el virus llega al sistema nervioso central y los mecanismos fisiopatológicos por los que puede ocurrir un ictus en estos pacientes no han sido totalmente esclarecidos. Numerosos estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 está asociada a un estado protrombótico, capaz de causar un tromboembolismo arterial y venoso. Además, se ha reportado una respuesta inflamatoria exacerbada, con reclutamiento de células sanguíneas y una secreción desproporcionada de citoquinas proinflamatorias. También la hipoxia y fenómenos cardioembólicos han sido propuestos como posibles mecanismos. Es esencial definir con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que vincula la infección por SARS-CoV-2 con la ocurrencia del ictus, con la finalidad de aplicar tratamientos más específicos y evitar futuras complicaciones.

Palabras clave: coronavirus; ictus; SARS-CoV-2; enfermedad cerebrovascular; síntomas neurológicos.

Recibido: 04/06/2020

Aceptado: 22/06/2020

Introducción

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y son virus de ARN de sentido positivo no segmentados con envoltura grande. Su genoma es de aproximadamente 31 Kb, lo que convierte a estos virus en los virus de ARN más grandes conocidos.⁽¹⁾ En pocas palabras, los coronavirus que infectan a los seres humanos (hCoV) se pueden clasificar en dos grupos según su grado de virulencia: de baja patogenicidad, que incluyen HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU y CoV altamente patógenos como: síndrome respiratorio agudo severo CoV (SARSCoV), síndrome respiratorio CoV del Medio Oriente (MERSCoV)⁽²⁾ y el SARS-CoV-2 recientemente descubierto.

La infección actual, denominada Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) es una pandemia en curso, caracterizada por una alta morbilidad y mortalidad producidas por el virus SARS-CoV-2. Este virus causa neumonía aguda altamente letal, con síntomas clínicos similares a los reportados para infecciones previas por SARS-CoV y MERS-CoV.^(3,4) Según la evidencia de primera mano de Wuhan, los síntomas más comunes de la infección por COVID-19 son la fiebre y la tos seca al inicio de la enfermedad.⁽³⁾

En un estudio reciente de pacientes infectados por COVID-19 se encontraron síntomas neurológicos en el 36,4 % (78/214 casos) de los sujetos y los síntomas más comunes identificados fueron: mareos (16,8 %), dolor de cabeza (13,1 %) y anosmia (5,1 %).⁽⁵⁾ Además, los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes con enfermedad más grave, denotando la aparición de eventos cerebrovasculares agudos (6 %), alteración de la conciencia (15 %) y lesión muscular (19 %).⁽⁵⁾ En relación con el accidente cerebrovascular; todos los casos, excepto uno, ocurrieron en el grupo con infección más severa (6 % vs. 1 %, $p < 0,05$), y se relacionó con edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular y neumonía más severa.⁽⁵⁾ Resultados similares fueron publicados por Li y otros,⁽⁶⁾ quienes encontraron una incidencia de ictus de aproximadamente 5 % en pacientes con COVID-19. Sin embargo, un informe reciente de la Sociedad Española de Neurología (SEN), publicó 131 eventos neurológicos en los pacientes con COVID-19, los síndromes más prevalentes fueron: síndrome confusional o encefalopatía leve-moderada (28,3 %) e ictus (22,8 %). A pesar de la elevada prevalencia de ictus, los mecanismos fisiopatológicos exactos que relacionan la

infección por SARS-CoV y el ictus en pacientes con COVID-19 no están del todo bien definidos.⁽⁷⁾ Por tanto, el objetivo de la presente revisión fue establecer la relación entre el accidente cerebrovascular y la infección por COVID-19.

Mecanismo de neuroinvasión del SARS-CoV-2

Muchos virus son capaces de llegar al sistema nervioso central (SNC) como, por ejemplo: virus del herpes, arbovirus, sarampión, influenza y VIH, entre otros.^(8,9) No hay duda de que los coronavirus son capaces de infiltrarse en el SNC y el ARN de CoV se ha detectado en el sistema nervioso central de pacientes con enfermedades neurológicas.⁽¹⁰⁾ Recientemente, investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante la secuenciación del genoma viral.⁽¹¹⁾

La afectación del sistema nervioso central se ha informado anteriormente en pacientes con infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV. Un estudio en Arabia Saudita encontró que el 25,7 % de los pacientes con MERS desarrollaron confusión y el 8,6 % experimentó convulsiones.⁽¹²⁾ Además, se notificaron encefalomiелitis diseminada aguda, accidente cerebrovascular y encefalitis en pacientes con MERS.⁽¹³⁾ Durante el brote de SARS-CoV en el 2002-2003, también se describieron síntomas neurológicos, aunque la frecuencia reportada fue baja y principalmente en casos aislados.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, durante el curso de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, más de un tercio de ellos desarrollaron manifestaciones neurológicas, que pueden dividirse en dos grupos: (1) afectación del sistema nervioso central, tales como: mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, ataxia, enfermedad cerebrovascular aguda, convulsiones; (2) afectación del sistema nervioso periférico: alteración del gusto, alteración del olfato, alteración de la visión, dolor neuropático y lesiones del músculo esquelético.⁽⁵⁾ La mayoría de estos síntomas son más frecuentes en pacientes gravemente afectados, y el accidente cerebrovascular puede estar presente en el 6-23 % de ellos.^(5,7)

La ruta neuroinvasiva exacta del SARS-CoV-2 aún se desconoce;⁽¹⁵⁾ sin embargo, se han propuesto dos formas: a través de la placa cribiforme del hueso etmoides y a través de la barrera hematoencefálica (BHE), después de la diseminación circulatoria sistémica del mismo.⁽¹⁶⁾ En la vía hematogena el virus podría infectar las células endoteliales de la BHE y atravesarla, debido a la afectación de la permeabilidad de la barrera como consecuencia de la infección viral. En la otra vía, el virus podría llegar al SNC a través de los nervios olfatorio o

trigémico.⁽¹⁷⁾ Esto se apoya en la aparición de síntomas periféricos como anosmia (5,1 %) y disgeusia (5,6 %) en pacientes infectados por COVID-19.⁽⁵⁾ Además, en brotes anteriores, el SARS-CoV se aisló del tejido cerebral con el uso de técnicas de inmunohistoquímica, lo que confirma la entrada del virus al cerebro.^(10,18) Otros autores han propuesto que los CoV pueden invadir primero las terminales nerviosas periféricas y luego acceder al SNC a través de una ruta conectada a la transmisión sináptica,^(19,20) sin embargo, como la anosmia y la disgeusia son síntomas neurológicos tempranos en muchos pacientes con COVID-19, esta ruta es menos plausible.

Se ha informado ampliamente que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) facilita la invasión celular del SARS-CoV-2 en los diferentes órganos.⁽²¹⁾ Esta enzima es una carboxipeptidasa que reduce la presión arterial mediante la catálisis de la angiotensina II (vasoconstrictor) en angiotensina^(1,2,3,4,5,6,7) vasodilatador. Como proteína de transmembrana, ACE2 es el principal punto de entrada del SARS-CoV2 y otros coronavirus a las células del organismo, la neurovirulencia podría estar relacionada con la expresión de ACE2 en el SNC. El cerebro tiene una alta expresión de este receptor y se puede encontrar en neuronas y células gliales de la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el hipotálamo y el tronco encefálico.⁽²²⁾ También tiene una ubicación extensa en las células endoteliales alrededor del cerebro.^(15,21) Estudios previos han demostrado una correlación positiva entre la expresión de ACE2 y la infección *in vitro* por SARS-CoV⁽²³⁾ y la propensión neuroinvasiva de CoV se ha documentado en casi todos los betacoronavirus, incluidos aquellos con brotes epidémicos anteriores con el SARS-CoV⁽²⁴⁾ y el MERS-CoV.⁽²⁵⁾

Durante la entrada a las células a través del receptor ACE2, la proteína S1 del coronavirus se une al dominio enzimático de ACE2 en la superficie de las células y da como resultado endocitosis y translocación, tanto del virus como de la enzima, en endosomas ubicados dentro de las células. Este proceso de entrada también requiere el cebado de la proteína S por la serin-proteasa del huésped TMPRSS2.⁽²⁶⁾ La sobreexpresión del receptor ACE2 en el endotelio capilar cerebral podría favorecer la interacción entre ambas proteínas, aumentando el riesgo de ictus.⁽²⁷⁾

Mecanismos fisiopatológicos que relacionan la infección por SARS-CoV-2 con el accidente cerebrovascular

En la literatura científica se ha publicado que las infecciones respiratorias son un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular.⁽²⁷⁾ Se han identificado varios mecanismos potenciales por los cuales el COVID-19 podría aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, pero aún no se han demostrado. Estos incluyen inflamación sistémica exagerada o una “tormenta de citocinas”,⁽²⁸⁾ hipercoagulabilidad,⁽⁵⁾ cardioembolismo por lesión cardíaca relacionada con virus⁽²⁹⁾ e hipoxia.⁽²¹⁾

En este artículo haremos una revisión de la tormenta de citocinas y el estado de hipercoagulabilidad, como dos de los mecanismos más destacados relacionados con la aparición de ictus.

Inflamación sistémica exagerada o una “tormenta de citocinas”

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa contra la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, si se desregula la respuesta inmune, aparecerá una respuesta de inflamación extrema. Comienza con el reclutamiento de células sanguíneas (monocitos y macrófagos) después de que el virus se infiltra en el parénquima pulmonar y empieza a proliferar.⁽³⁰⁾ La siguiente respuesta inflamatoria incluye: vasodilatación, permeabilidad endotelial y reclutamiento de leucocitos, lo que conduce a un daño pulmonar adicional, hipoxemia y estrés cardiovascular. Si esta inflamación exagerada continúa (incluso con cargas virales decrecientes), el resultado es una inflamación sistémica generalizada, que es extremadamente tóxica y tiene el potencial de dañar varios órganos distantes.⁽³⁰⁾

Esta inflamación sistémica exagerada o tormenta de citocinas se correlaciona con linfocitopenia y es un sello distintivo de la infección grave por SARS-CoV-2.⁽²⁸⁾ Esto incluye niveles elevados de varios marcadores inflamatorios como: interleucina (IL) (IL-6, IL-2, IL-7), factor de necrosis tumoral TNF- α , interferón- γ , proteína inducible (IP) -10, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) -1, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1- α , factor estimulante de colonias de granulocitos (G- LCR), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y ferritina.^(28,31) Esta sobrecarga de mediadores inflamatorios se propaga desde la lesión orgánica inicial (pulmones) a otros órganos como son el corazón y el cerebro.

Además, la infección de células hematopoyéticas como las células dendríticas por el SARS-CoV-2 induce una expresión de bajo nivel de citocinas antiinflamatorias (IFN- $\alpha\beta$) y una regulación positiva de citocinas proinflamatorias como: TNF, IL-6 y otras quimiocinas

(CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10).⁽³²⁾ Adicionalmente, los macrófagos expresan niveles elevados de IFN y otras citocinas proinflamatorias⁽³²⁾ y las células epiteliales de las vías respiratorias infectadas por el virus también producen grandes cantidades de quimiocinas CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10.⁽³³⁾

En una cohorte de pacientes confirmados con COVID-19 en Wuhan, China, se informó un aumento en la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y una disminución en las células T CD4+; sin embargo, no se encontraron cambios significativos en la cantidad de células CD8+ y células B.⁽³⁴⁾ El aumento de NLR fue consistente con los hallazgos de *Wang* y otros⁽³⁵⁾ de que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tenían un recuento de neutrófilos en aumento y una disminución de linfocitos recuento durante la fase grave. La disminución de células T CD4+ y CD8+, y de las células T reguladoras, conduce a una tormenta de citocinas, que podría resultar en una respuesta inflamatoria agravada a la infección por SARS-CoV-2.⁽³⁴⁾ Se notificaron patrones de respuesta inflamatoria similares en epidemias de coronavirus anteriores.^(36,37) Por ejemplo, en la infección por SARS-CoV, los pacientes con una enfermedad más grave tenían niveles séricos más altos de citocinas proinflamatorias (IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12 y TGF β) y quimiocinas (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8), con niveles muy bajos de la citocina antiinflamatoria IL-10 que los pacientes con infección menos grave.^(36,37) Además, en la infección por MERS, los estudios mostraron niveles elevados de citocinas proinflamatorias en suero (IL-6 e IFN- α) y quimiocinas (IL-8, CXCL-10 y CCL5) en individuos con infección grave en comparación con aquellos con leve a enfermedad moderada.⁽³⁸⁾

Se han asociado varios factores con esta tormenta de citocinas: 1) replicación rápida del virus, que podría conducir a un aumento de los efectos citopáticos y a la producción de niveles más altos de citocinas proinflamatorias y quimiocinas por parte de las células epiteliales infectadas;⁽³⁹⁾ 2) respuestas retardadas de IFN que posponen la inmunidad de la respuesta innata; 3) acumulación de monocitos-macrófagos y neutrófilos, que son un reservorio y fuente de citocinas y quimiocinas;⁽⁴⁰⁾ y 4) niveles más bajos de células T reguladoras, que son vitales para mantener la homeostasis inmune y la prevención de la inflamación excesiva después de la infección.⁽⁴⁰⁾

Esta respuesta inflamatoria exagerada, que incluye: el reclutamiento de células inmunes, la secreción desproporcionada de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, una apoptosis de las células endoteliales con mayor filtración vascular y la alteración de la homeostasis tisular, está estrechamente relacionada con la aparición de un accidente cerebrovascular en pacientes con COVID-19.

Estado de hipercoagulabilidad

Mao y otros⁽⁵⁾ encontraron que los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 tenían niveles más altos de dímero D (DD) que los pacientes con infección no severa y también reducción severa de plaquetas, ambos podrían estar relacionados con la aparición de un accidente cerebrovascular en casos de infección grave. Los altos niveles de DD son un signo de activación excesiva de la coagulación e hiperfibrinólisis.⁽⁵⁾ Este estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de una trombosis arterial por la formación de trombos y agregación plaquetaria y está relacionado con la inflamación, con activación de células endoteliales y células del músculo liso, estimulación de macrófagos y expresión de factor tisular.⁽⁴¹⁾ Este estado de hipercoagulabilidad se acompaña de niveles altos de factores de la coagulación: FVIII, fibrinógeno, plasminógeno, VWF, FX y FXIII, y conduce el equilibrio hemostático hacia la formación de trombos, lo que aumenta el riesgo de trombosis arterial.^(41,42) Además, un estado de hipercoagulabilidad se asocia con una función endotelial desequilibrada, que facilita la coagulación intravascular en el lecho venoso o arterial, lo que puede conducir a la oclusión de la arteria cerebral y al accidente cerebrovascular.

Estudios anteriores han demostrado que otros virus (por ejemplo, neumonía por mycoplasma) pueden afectar las paredes vasculares de la circulación cerebral mediante la inducción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias,⁽⁴³⁾ por lo que pueden causar vasculitis local y oclusión vascular trombótica. Además, la activación de leucocitos en estado séptico también puede inducir la liberación de TNF e IL-1, que a su vez pueden inducir la activación de órganos endoteliales y probablemente alterar el estado anticoagulante normal del tejido del endotelio. La reciente tormenta de citocinas explicada podría respaldar este estado de hipercoagulabilidad, porque las citocinas inflamatorias pueden promover la activación de las vías de coagulación sanguínea.⁽⁴⁴⁾ Además, la sepsis, que se encuentra comúnmente en pacientes con infección por SARS-CoV-2, podría causar coagulación intravascular diseminada.⁽⁴⁵⁾

En un informe reciente publicado por *Beyrouti* y otros⁽⁴⁶⁾ se demostró niveles elevados de dímero D ($\geq 1000 \mu\text{g/L}$) en seis pacientes infectados por COVID-19 con oclusión isquémica de vasos grandes. Además, se observaron niveles elevados de ferritina sérica y proteína C reactiva de alta sensibilidad en 5 pacientes.⁽⁴⁶⁾ También se han reportado niveles altos de ferritina y de la enzima lactato deshidrogenasa en pacientes con infección grave por COVID-19.⁽⁴⁷⁾

Es importante recordar que los virus pueden potenciar la producción de anticuerpos como: anticuerpos IgM anticardiolipina y anticuerpos antifosfolípidos, lo que incrementan el riesgo de trombosis cerebral. *Zhang* y otros⁽⁴⁸⁾ publicaron recientemente tres casos de COVID-19 con anticuerpos antifosfolípidos, tipo anticardiolipina IgA, anti- β 2-glicoproteína I IgA e IgG, e infartos cerebrales múltiples. Estos anticuerpos antifosfolípidos son el sello distintivo para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido y, probablemente, causan infiltración linfocítica, necrosis del músculo liso y oclusión de la pared de los vasos en los capilares cerebrales, mejorando el riesgo de accidente cerebrovascular.^(48,49)

Comentarios finales

Se ha demostrado la afectación del sistema nervioso central y periférico en pacientes infectados con el virus del SARS-CoV-2,⁽⁵⁾ y se ha reportado que el ictus podría presentarse en casi el 20 % de esos pacientes.⁽⁷⁾ Sin embargo, hasta la fecha se desconocen los mecanismos exactos de neuroinvasión del virus y la relación causal entre el agente etiopatogénico y el accidente cerebrovascular.

Varios estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 está relacionada con un estado protrombótico que causa tromboembolismo venoso y arterial con niveles elevados de dímero D.^(5,46,50) Además, una respuesta inflamatoria exagerada, con reclutamiento de células sanguíneas y secreción desproporcionada de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, exacerbará la activación de células endoteliales y mononucleares con expresión de factor tisular que conduce a la activación de la coagulación y generación de trombina,^(5,46) que se conocen como causas principales de accidente cerebrovascular isquémico.

Asimismo, los pacientes con la COVID-19 suelen portar factores de riesgo vascular, los cuales están fuertemente asociados a la ocurrencia de ictus, como: edad avanzada, hipertensión, diabetes, obesidad y otros. El cardioembolismo y la hipoxia como resultado de lesiones cardíacas y pulmonares durante la infección podrían causar o, incluso, facilitar, un accidente cerebrovascular en estos pacientes.

Es fundamental evaluar el riesgo de ictus en los pacientes con la COVID-19 y considerar los posibles mecanismos implicados para aplicar tratamientos más específicos con el fin de evitar la progresión del ictus.

Referencias bibliográficas

1. Masters PS, Perlamn S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley P (eds) Fields Virology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. pp. 825-58.
2. Heugel J, Martin E, Kuypers J, Englund J. Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(8):753-5. DOI: [10.1097/INF.0b013e318054e31b](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318054e31b)
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Khan S, Ali A, Siddique R, Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect.* 2020; 104 (4): 451. DOI: [10.1016/j.jhin.2020.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.019)
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6): 683-690. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
6. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(3):279-284. DOI: [10.1136/svn-2020-000431](https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431)
7. Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ciudad: Madrid. Ed: David Ezpeleta y David García Azorín. Sociedad Española de Neurología. Editorial: Ediciones SEN; 2020. ISBN: 978-84-946708-3-1.
8. Brask J, Chauhan A, Hill RH, Ljunggren HG, Kristensson K. Effects on synaptic activity in cultured hippocampal neurons by influenza A viral proteins. *J Neurovirol.* 2005;11:395-402. DOI: [10.1080/13550280500186916](https://doi.org/10.1080/13550280500186916)
9. Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2009;4:200-12. DOI: [10.1007/s11481-008-9136-0](https://doi.org/10.1007/s11481-008-9136-0)
10. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol.* 2000;74:8913-21. DOI: [10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000)
11. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, *et al.* Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(8):1930-1934. DOI: [10.1093/cid/ciaa461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461)
12. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, *et al.* Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection:

- A single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2014;29:301-6. DOI: [10.1016/j.ijid.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003)
13. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Neurol Med.* 2016; 2016: 3502683. DOI: [10.1155/2016/3502683](https://doi.org/10.1155/2016/3502683)
 14. Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: A case series. *J Can Chiropr Assoc.* 2011;55:32-9. PMCID: [PMC3044805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3044805/)
 15. Yan-Chao Li, Wan-Zhu Bai, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6): 552-555. DOI: [10.1002/jmv.25728](https://doi.org/10.1002/jmv.25728)
 16. Baig AM, Khan NA. Novel chemotherapeutic strategies in the management of primary amoebic meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(3): 289-90. DOI: [10.1111/cns.12225](https://doi.org/10.1111/cns.12225)
 17. Joob B, Wiwanitkit V. Neurologic syndrome due to MERS: Is there a possibility that the virus can cross the blood-brain barrier to cause a neurological problem? *Ann Trop Med Public Health.* 2015; 8:231.
 18. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47. DOI: [10.2353/ajpath.2007.061088](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088)
 19. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res* 2012;16:628-35. DOI: [10.1016/j.virusres.2011.12.021](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.021)
 20. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521:203-12. DOI: [10.1002/cne.23171](https://doi.org/10.1002/cne.23171)
 21. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;67(6485):1444-8. DOI: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762)
 22. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology.* 2020;97(5):351-3. DOI: [10.1124/molpharm.120.000014](https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000014)
 23. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, *et al.* Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin

- converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:1216-21. DOI: [10.1016/j.bbrc.2004.05.114](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.114)
24. Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol.* 2004;173:4030-9.
25. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016; 213: 712-22. DOI: [10.1093/infdis/jiv499](https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499)
26. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8. DOI: [10.1016/j.virol.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.015)
27. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward A. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018; 51(3): 1701794. DOI: [10.1183/13993003.01794-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017)
28. 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(10229): 1033-34. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
29. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443-55.
30. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846-848. DOI: [10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x)
32. Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005;106(7): 2366-74. DOI: [10.1182/blood-2004-10-4166](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166)
33. Yen YT, Liao F, Hsiao CH, Kao CL, Chen EC, Wu-Hsieh BA. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J Virol.* 2006; 80(6):2684-93. DOI: [10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006](https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006)

34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 762-768. DOI: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
36. Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology.* 2006;11(6):715-22. DOI: [10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x)
37. Wong CK, Lam CW, Wu AK, IP WK, Lee NL, Chan IH, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x)
38. Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, *et al.* Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1717-25. DOI: [10.3346/jkms.2016.31.11.1717](https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1717)
39. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, *et al.* Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *MBio.* 2015;6(3):e00638-15.
40. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz D, *et al.* Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(2): 181-93. DOI: [10.1016/j.chom.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007)
41. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: The clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20. DOI: [10.1161/01.cir.103.13.1718](https://doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1718)
42. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(6):588-96.
43. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol.* 2009;41:159-66. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012)
44. van der Poll T, Levi M. Crosstalk Between Inflammation and Coagulation: The Lessons of Sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(5):632-8. DOI: [10.2174/157016112801784549](https://doi.org/10.2174/157016112801784549)
45. Iba T, Thachil J, Maruyama I, Jilma B, Brenner T, Müller M, *et al.* Potential Diagnostic Markers for Disseminated Intravascular Coagulation of Sepsis. *Blood Rev.* 2016;30(2):149-55. DOI: [10.1016/j.blre.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.002)

46. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(8):889-891. DOI: [10.1136/jnnp-2020-323586](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586)
47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395:507-13. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
48. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): e38. DOI: [10.1056/NEJMc2007575](https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575)
49. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus.* 2013;22:18-25.
50. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-47. DOI: [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización y metodología: Sergio González-García, Alina González-Quevedo.

Preparación del manuscrito: Sergio González-García, Nicolás Garófalo-Gomez.

Revisión del manuscrito y edición: Sergio González-García, Natascha Mezquia de Pedro.