

## Mecanismos neuroinvasivos y del daño neurológico en las infecciones por coronavirus

Neuroinvasive and neurological damage mechanisms in the infections by coronavirus

Héctor Rafael Céspedes Rodríguez<sup>1</sup> \* <https://orcid.org/0000-0003-2632-3337>

Dania de Jesús Rodríguez Bencomo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1334-2080>

Héctor Alejandro Céspedes Rodríguez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3668-9888>

Rafael Antonio Céspedes Rodríguez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9418-7504>

<sup>1</sup>Instituto del Corazón. Maputo, Mozambique.

<sup>2</sup>Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”. Camagüey. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rafaelcespedes57@yahoo.com](mailto:rafaelcespedes57@yahoo.com)

### RESUMEN

**Introducción:** En diciembre de 2019, en China, se reportaba un nuevo coronavirus, que se clasificó y denominó como *síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus 2*, causante de la enfermedad COVID-19; capaz de provocar síntomas y complicaciones neurológicas.

**Objetivo:** Describir los mecanismos neuroinvasivos y del daño neurológico en las infecciones por coronavirus.

**Métodos:** De las bases datos PubMed, SciELO y Latindex, se seleccionaron artículos publicados desde 2005 hasta mayo de 2020 que trataran: la lesión neurológica directa, la lesión neurológica indirecta y los mecanismos de la muerte neuronal en las infecciones por coronavirus. Se incluyeron estudios en humanos, animales de experimentación y estudios *in vitro*.

**Resultados:** Las propiedades neuroinvasivas de los coronavirus está demostrada, pero la fisiopatología que media la neuroinvasión y el daño neurológico en la infección por SARS-CoV-2 no está totalmente aclarada. Las propiedades neurotrópicas del nuevo coronavirus, se demostraron por la presencia del virus en líquido cefalorraquídeo y cerebro. Los mecanismos que explican el daño neurológico están presentes en los pacientes con formas

graves de la COVID-19 y justifican las manifestaciones clínicas y complicaciones neurológicas de la enfermedad.

**Consideraciones finales:** Los coronavirus son neuroinvasivos y neurotrópicos, con potencialidad para provocar enfermedad neurológica. Las hipótesis fisiopatológicas indican que las manifestaciones en el sistema nervioso se deben a causas inflamatorias. Se necesitan estudios a nivel biomolecular para aceptar o refutar tales teorías. Esto ayudaría a clasificar mejor todo el espectro de la neuropatología y elaborar un consenso sobre las mejores estrategias de diagnóstico y modalidades de tratamiento.

**Palabras claves:** COVID-19; SARS-CoV-2; neuroinvasión; neurotropismo; daño neurológico; coronavirus.

## ABSTRACT

**Introduction:** On December 2019, it was reported in China a new coronavirus that was classified and named as *severe acute respiratory syndrome by coronavirus 2* that caused COVID-19 disease being able to provoke neurologic symptoms and complications.

**Objective:** To describe the neuroinvasive and neurological damage mechanisms in the infections by coronavirus.

**Methods:** From PubMed, SciELO and Latindex databases it was a selection of articles published from 2005 to May 2020 on: direct neurologic lesion, indirect neurologic lesion, and the mechanisms of neuronal death in the infection by coronavirus. Studies in humans, animals for experiments and *in vitro* studies were included.

**Results:** The neuroinvasive properties of coronavirus are demonstrated, but it is not fully clear the physiopathology that has to do with neuroinvasion and the neurological damage in the infection by SARS-CoV-2. The neurotropic properties of the new coronavirus were proved by the presence of the virus in the spinal fluid and the brain. The mechanisms which explain the neurological damage are present in patients with severe forms of COVID-19 and they justify the clinical manifestations and neurological complications of the disease.

**Final considerations:** The coronaviruses are neuroinvasive and neurotropic, with potential for causing neurologic disease. The physiopathologic hypotheses show that the manifestations in the nervous system are due to inflammatory causes. There is a need of conducting studies in the biomolecular level to accept or refute those theories. That will help to better classify all the spectrum of neuropathologies and to achieve a consensus on the best diagnostic strategies and treatment modalities.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; neuroinvasion; neurotropism; neurological damage; coronavirus.

Recibido: 18/06//2020

Aceptado: 23/06/2020

## **Introducción**

Los coronavirus (CoV) son una larga familia de virus que causan enfermedad en mamíferos y aves.<sup>(1)</sup> Antes de la actual pandemia se describieron seis coronavirus capaces de infectar y producir enfermedad a los humanos.<sup>(2)</sup> De estos, dos fueron aislados en el presente sigloXXI y provocaron brotes epidémicos en Asia, Europa y oriente medio, con la peculiar característica de provocar enfermedad respiratoria severa; se les nombró como síndrome respiratorio agudo severo (SARS, siglas en inglés) y síndrome respiratorio del oriente medio (MERS, siglas en inglés).<sup>(1,3,4)</sup> En diciembre de 2019, en China, se reportaba un nuevo coronavirus, que se clasificó y denominó poco después como síndrome respiratorio agudo severo - coronavirus 2 (SARS-CoV2), causante de la enfermedad COVID-19; más virulento y letal que sus predecesores.<sup>(5,6)</sup>

El crecimiento exponencial de casos generó un gran volumen de investigaciones. Así, se pudo determinar que el periodo de incubación de la enfermedad se sitúa entre dos y 11 días. De acuerdo con estudios realizados, la persona infectada produce grandes cantidades de virus en el tracto respiratorio superior durante el periodo de incubación, lo cual constituye una fuente para la propagación de la infección.<sup>(7,8,9)</sup> Los síntomas de inicio se corresponden al de cualquier infección respiratoria de vías aéreas superiores. En algunos pacientes la clínica respiratoria evoluciona a cuadros graves de dificultad respiratoria que progresa a la insuficiencia respiratoria aguda severa y fallo múltiple de órganos, con una letalidad del dos al seis %.<sup>(9,10,11)</sup>

Muchas otras manifestaciones extrapulmonares pueden ser el síntoma de presentación o de complicaciones de pacientes con COVID-19.<sup>(9,10,11,12)</sup> Hoy día se conoce que los coronavirus no siempre están confinados al tracto respiratorio o digestivo y que pueden invadir el sistema nervioso central (SNC) y provocar enfermedad neurológica.<sup>(12,13)</sup> Recientemente, SARS-CoV-2 ha mostrado propiedades neurotrópicas, demostradas por la presencia del

virus en el cerebro y líquidocefalorraquídeo.<sup>(14)</sup> Las propiedades neuroinvasivas de los coronavirus han sido demostrada en casi todos los beta coronavirus, pero la fisiopatología y patobiología que media la neuroinvasión y el daño neurológico en la infección por SARS-CoV-2 no está totalmente esclarecida. Hipoxia, lesiones inmuno-mediadas, tormenta de citocinas y acción viral directa sobre el sistema nervioso; son los mecanismos que acumulan mayor número de evidencias para explicar las complicaciones y manifestaciones neurológicas de la COVID-19).<sup>(6,10,15,16)</sup> Se realiza una revisión bibliográfica con el objetivo de describir los mecanismos neuroinvasivos y del daño neurológico en las infecciones por coronavirus.

## **Métodos**

Las referencias para esta revisión se obtuvieron a través de la búsqueda de publicaciones sobre el tema, en español e inglés, en bases de datos de PubMed, SciELO y Latindex. Para artículos publicados desde 2005 hasta mayo de 2020. Se utilizaron como términos de búsqueda: “coronavirus”, “coronavirosis”, “SARS-CoV”, “SARS-CoV2”, “MERS” en combinación con los términos “sistema nervioso”, “neuroinvasión”, “neurotropismo”, “daño neurológico” y “manifestaciones neurológicas”. Se incluyeron estudios en humanos y animales de experimentación; estudios *in vitro* sobre neurotropismo y mecanismos de daño neural y de células gliales. La revisión realizada sobre los mecanismos de neuroinvasión y daño neurológico en la infecciones por coronavirus, se estructuró en tres secciones: 1) lesión neurológica directa y áreas del cerebro comprometidas por la neuroinvasión, 2) lesión neurológica indirecta y 3) mecanismos de la muerte neuronal en las infecciones por coronavirus.

## **Resultados**

### **Neuroinvasión y mecanismos del daño neurológico en la infección por coronavirus**

Muchas infecciones virales pueden causar severos daños a la estructura y función del sistema nervioso, con manifestaciones clínicas y gravedad variable dependiendo de las estructuras anatómicas involucradas e incluyen: la encefalitis debida a invasión viral del

sistema nervioso central (SNC), encefalopatía toxica secundaria a infección viral sistémica y cuadros de desmielinización aguda posinfecciosa.<sup>(6,15,16,17,18,19,20)</sup> Varios mecanismos pueden contribuir al daño del SNC en las coronavirus humanas, entre ellos, lesión neurológica directa a causa de la replicación viral en la células infectadas (neuropatología) o lesión neurológica indirecta mediada por mecanismos inmunes (neuroinmunopatología).<sup>(12,15,17 21)</sup>

### **Lesión neurológica directa**

El neurotropismo es la capacidad que tiene un patógeno de invadir y sobrevivir en el sistema nervioso. Muchos coronavirus muestran neurotropismo positivo en sus hospederos, que incluye a los humanos.<sup>(12,15,17,22)</sup> Los mecanismos neurotrópicos subyacentes al SARS-CoV2 no están totalmente aclarados. Sin embargo, las vías de penetración viral al SNC previamente descritas en el SARS-CoV y otros virus, sirven como referencia para el SARS-CoV-2. Existen esencialmente, dos rutas por las cuales los virus entran al SNC: hematológica y diseminación neuronal retrograda.<sup>(16,18,22,23)</sup>

#### **Vía hematológica**

La barrera hemato-encefálica (BHE), estructura anatómica esencial para el mantenimiento de la homeostasis del SNC, tiene un importante rol en la protección contra patógenos. La inflamación y lesión vascular aumenta la permeabilidad y potencia efectos indeseables en el SNC.<sup>(16,18,21)</sup> En la vía hematológica, durante la viremia, el virus utiliza mecanismos de transporte transcelular y paracelular para atravesar la BHE dañada. La migración transcelular ocurre cuando los virus invaden células endoteliales capilares cerebrales, pericitos, astrocitos basales para atravesar la BHE. Para ello, el SARS-CoV-2 se une a los receptores ACE2 presentes en el endotelio capilar.<sup>(15)</sup> La migración paracelular se produce cuando el virus ataca las uniones intercelulares estrechas de la barrera.<sup>(24)</sup> La disrupción de barrera permite el paso de leucocitos infectados que se diseminan en el SNC. Se ha demostrado que el SARS infecta monocitos y macrófagos que pueden migrar a través de la BHE y que la disrupción de la BHE durante la viremia, permite el paso directo de virus al SNC.<sup>(24,25)</sup>

#### **Vía neuronal**

Como segunda vía de entrada al SNC, algunos virus infectan neuronas en la periferia y usan los mecanismos de transporte axonal para entrar al SNC.<sup>(16,21,22)</sup> Esta representaría la vía más rápida de entrada del SARS-CoV-2 al SNC, mediante los nervios craneales o periféricos. Los receptores ACE2 están presentes y se distribuyen ampliamente en la mucosa oral y nasal, a los cuales el virus se une. Las neuronas olfatorias proyectan dendritas a la cavidad

nasal y extienden sus axones a través de la lámina cribiforme hasta entrar en bulbo olfatorio del cerebro.<sup>(26)</sup> La unión virus-receptor facilitaría la entrada del SARS-CoV-2 al SNC a través del bulbo olfatorio, desde donde ocurre una rápida diseminación transneuronal a áreas contiguas del cerebro. Siendo así, se justificarían las manifestaciones neurológicas, anosmia, hiposmia e hipogeusia informadas por algunos pacientes.<sup>(27,28)</sup>

### **Áreas del cerebro comprometidas por la neuroinvasión**

Los coronavirus son capaces de invadir el SNC y producir alteraciones en la estructura cerebral. Seguido a la neuroinvasión, los virus se acumulan en diferentes regiones del cerebro tales como: el complejo dorso-vagal (núcleo solitario, área postrema y núcleo dorsal motor del vago) el cual es fundamental para la función cardiorrespiratoria, ganglios de la base, región piriforme e infralímbica del córtex y rafe dorsal del cerebro medio. Se postula que la presentación súbita y severa de síntomas respiratorios en las infecciones por coronavirus podría ser el resultado del mal funcionamiento de estas regiones cerebrales.<sup>(29)</sup> Se ha detectado la presencia de coronavirus humanos en el tronco cerebral, específicamente en el núcleo solitario y núcleo ambiguo.

Los quimiorreceptores y mecanorreceptores en el pulmón y tracto respiratorio envían información sensorial al núcleo solitario, mientras que la inervación de los vasos sanguíneos, glándulas y músculo liso de la vía aérea se produce por las fibras eferentes del núcleo solitario y ambiguo.<sup>(29)</sup> Estas interconexiones sugieren que el distrés respiratorio durante la infección por SARS-CoV-2 podría deberse a malfuncionamiento del centro cardiorrespiratorio del tallo cerebral.<sup>(29,30)</sup> Estudios de resonancia magnética nuclear demuestran alteraciones estructurales cerebrales en humanos y animales de experimentación.<sup>(31,32,33)</sup> Entre las imágenes diagnósticas observadas con mayor frecuencia se encuentran aquellas sugestivas de edema, desmielinización y necrosis en el lóbulo temporal, región periventricular, ganglios de la base y tálamo. También se ha observado infección y alteración estructural en el centro cardiorrespiratorio en la médula de ratones inducidos por SARS.<sup>(31)</sup> Además, se ha demostrado que los ratones que sobrevivieron a encefalitis aguda inducida por CoV muestran una reducción atrófica del hipocampo.<sup>(33)</sup>

### **Lesión neurológica indirecta**

Se han postulados otros mecanismos de daño neurológico no relacionados directamente con la presencia del virus en el SNC.<sup>(20)</sup> Se ha publicado sobre tormenta de citocinas, niveles elevados de dímero-D y trombocitopenia en el curso de infección por SARS-CoV-2.<sup>(10,11,34)</sup> La tormenta de citocinas, sistémica e intracraneal, pudiera provocar una ruptura de la BHE

sin invasión viral directa y podría ser la responsable de encefalopatía tóxica aguda, encefalopatía necrotizante o síndrome de Guillain-Barré.<sup>(33,35,36)</sup> La coagulopatía observada en la COVID-19, unido a la tormenta de citocinas, predispone a los pacientes a eventos cerebrovasculares, tanto trombóticos como hemorrágicos.<sup>(37)</sup>

### **Daño hipóxico**

La proliferación viral en el tejido pulmonar provoca una respuesta inflamatoria alveolar e intersticial con exudación, edema y formación de membranas. Se produce una alteración en el intercambio de gas alveolar con la consecuente hipoxemia e hipoxia en el SNC, que conduce a un incremento del metabolismo anaerobio en las mitocondrias de las células cerebrales.<sup>(38)</sup> La acumulación de ácido, derivado del metabolismo anaerobio, causa vasodilatación cerebral con edema celular e intersticial, obstrucción o disminución del flujo sanguíneo cerebral que provoca isquemia y agrava la congestión cerebral. Si el fenómeno hipóxico continúa, se producirá un rápido empeoramiento del edema cerebral y de la circulación cerebral. La presión intracraneal aumenta, la función cerebral se deteriora, se produce agitación y cefalea intensa seguida de somnolencia que se profundiza hasta llegar al coma. Además, en pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad cerebrovascular, la hipoxia puede precipitar la ocurrencia de una enfermedad cerebrovascular isquémica aguda. El hecho de que los pacientes con COVID-19, que evolucionan al síndrome de distrés respiratorio agudo, sufren con frecuencia de hipoxemia severa, podría explicar el daño hipóxico isquémico en el sistema nervioso.<sup>(12)</sup> La atrofia cerebral, agrandamiento de los ventrículos laterales y el deterioro cognitivo se han relacionado con la hipoxia.<sup>(30,39,40)</sup>

### **Daño inmuno-mediado**

El daño neurológico en el curso de infecciones virales puede ser mediado por el sistema inmune.<sup>(40,41)</sup> La patología de la infección viral severa está estrechamente relacionada al desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Este síndrome puede desencadenarse en la neumonía severa causada por coronavirus, es en este momento donde una intervención oportuna con medicamentos antiinflamatorios puede prevenir el daño inmunomediado y reducir el riesgo de lesión del sistema nervioso. Las investigaciones han confirmado la secreción de una gran cantidad de factores inflamatorios en cultivo de células gliales infectadas por coronavirus; entre los que se encuentran: interleucinas (IL) 6, 8, 10, 12, 15 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ).<sup>(10,20,42)</sup> La respuesta inflamatoria es más intensa en las formas severas de COVID-19 que en las formas moderadas de la enfermedad, sugiriendo que la respuesta inflamatoria juega un rol crucial en la progresión de la

enfermedad y en la mortalidad por SARV-CoV-2.<sup>(42,43)</sup> La interleucina 6, un importante miembro en la tormenta de citocinas, se correlaciona positivamente con la severidad de los síntomas de la COVID-19.<sup>(44)</sup> Todos los pacientes con un estado inflamatorio descontrolado presentan insuficiencia respiratoria y algunos de ellos desarrollan encefalopatía hipóxica.<sup>(44)</sup> Por otra parte, los CoVs son capaces de infectar macrófagos, microglia y astrocitos en el SNC e inducir un estado proinflamatorio mediante la activación de células gliales. Después de la inoculación intranasal con la cepa JHM (John Howard Muller) del virus de la hepatitis del ratón cepa MHV, siglas en inglés, las células microgliales son rápidamente activadas, fagocitan células infectadas y liberan diferentes citocinas. Esto sugiere que la respuesta inmune cerebral a la infección por CoV es similar independientemente de la cepa y sugiere el rol preponderante de la microglia en el estadio inicial de la reacción de defensa a la infección por CoV.<sup>(45)</sup> Esta hipótesis es corroborada por el hecho que la depleción de microglia exacerba la replicación viral y se asocia a mayor diseminación viral en el cerebro de ratones de experimentación infectado por CoV.<sup>(45)</sup> La activación de la respuesta inmune celular en el cerebro podría desencadenar una respuesta inflamatoria crónica y subsecuente daño cerebral.<sup>(41)</sup>

### **Mecanismos de muerte neuronal en la infección por coronavirus**

Las investigaciones demuestran muerte neuronal en las infecciones por coronavirus.<sup>(23,32)</sup> Cuando el CoV entra en el neuroplasma vía receptores ACE2, induce muerte neuronal por apoptosis, necrosis y menos frecuente, autofagia.<sup>(40)</sup> La necrosis de neuronas fue revelada durante el examen microscópico de cerebros infectados por CoV. La apoptosis, documentada en varias investigaciones en humanos y animales, postula que el mecanismo involucrado en la pérdida neuronal observada en las fibras del hipocampo en la encefalitis experimental por coronavirus, implica la presencia de caspasa-3 en cultivo de neuronas del hipocampo y corteza cerebral. Las caspasas son las principales ejecutoras de la muerte celular apoptótica y la caspasa-3 se identifica como la principal mediadora de los procesos apoptóticos en los mamíferos.<sup>(32,46)</sup>

Adicionalmente, una respuesta de citocinas desregulada y excesiva se ha relacionado con la muerte neuronal en pacientes con SARS.<sup>(47)</sup> Esta hipótesis es sustentada por la presencia de tres citocinas frecuentemente asociadas con la inmunopatología: IL-1, IL-6 y TNF  $\alpha$ .<sup>(31)</sup> No está claro el mecanismo por el cual la infección por SARS-CoV induce la producción de IL-6 en las neuronas. Componentes del virus, como la proteína N, puede directamente inducir la producción de IL-6.<sup>(48)</sup> Además, la producción de IL-6 pudiera ser la consecuencia de altos

niveles de infección neuronal o inducida por otros mediadores inflamatorios como IL-1 y TNF  $\alpha$  presentes en el SNC infectado por el SARS-CoV.<sup>(33)</sup> Las altas concentraciones de IL-6 conduce a trastornos neurológicos progresivos con neurodegeneración y subsecuente pérdida cognitiva.<sup>(39,48,49)</sup> Se ha sugerido la autofagia como un mecanismo no inflamatorio por el cual el SARS-CoV induce la pérdida de neuronas.<sup>(31)</sup>

## **Consideraciones finales**

Los coronavirus son neuroinvasivos y neurotrópicos, con posibles consecuencias neuropatológicas en poblaciones vulnerables. Esta revisión ha enfatizado los estudios que demuestran el potencial neuroinvasivo y las posibles consecuencias neurológicas de los coronavirus humanos. En ella también se discuten las alteraciones estructurales provocadas por la neuroinfección, al tiempo que destaca los posibles mecanismos por los cuales estos virus pueden inducir la muerte neuronal. La mayoría de los estudios revisados se han centrado en coronavirus previamente identificados; sin embargo, dada la similitud entre el nuevo SARS-CoV-2 y los coronavirus anteriores, esta revisión demuestra fuertes implicaciones neurológicas para el nuevo virus. La fisiopatología, basada en las hipótesis desarrolladas por varios autores parece indicar que las manifestaciones del SNC surgen predominantemente debido a causas inflamatorias. Por lo tanto, comprender los mecanismos subyacentes de la neuroinvasión e interacción de los coronavirus, especialmente el SARS-CoV-2 con el sistema nervioso, es esencial para evaluar las posibles consecuencias patológicas. Sin embargo, se necesitan estudios a nivel biomolecular para aceptar o refutar tales teorías con convicción. Esto ayudaría a clasificar mejor todo el espectro de la neuropatología, lo que a su vez ayudaría a desarrollar un consenso sobre mejores estrategias de diagnóstico y modalidades de tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181-92. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, *et al.* Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502. doi. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
3. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie Z, Chan KH, *et al.* Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362:1353-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2).
4. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *NEJM.* 2012;367:1814-20. doi:10.1056/NEJMoa1211721.
5. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, *et al.* Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microb.* 2020;27:325-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
6. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Metha AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci.* De próxima aparición 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124>.
7. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from public and reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
8. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol.* 2020; 92:538-9. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25721>.
9. 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(10223):497-506. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

10. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35(5):1545-9. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
11. Du YZ, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;1(11):1372-9. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC>.
12. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
13. Azhideh A. COVID-19 Neurological Manifestations. *Int Clin Neurosci J.* 2020;7(2):54. doi: <https://doi.org/10.34172/icnj.2020.01>.
14. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *China Xiv.* 2020:T202003-00015.
15. 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):995-8. doi: <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00122>.
16. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgooin A, Lajoie L, Dube M, et al. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14-42. doi: <https://doi.org/10.3390/v12010014>.
17. Michalicova A, Bhide K, Bhide M, Kovac A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol.* 2017;61(4):393-400. doi:[https://doi.org/10.4149/av\\_2018\\_102](https://doi.org/10.4149/av_2018_102).
18. Al-Obaidi MMJ, Bahadoran A, Wang SM, Manikam Raju CS, Sekaran SD. Disruption of the blood brain barrier is vital property of neurotropic viral infection of the central nervous system. *Acta Virol.* 2018;62(1):16-27. doi:10.4149/av\_2018\_102.
19. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *NEJM.* 2020. Epub 2020 Apr 17. doi:10.1056/NEJMc2009191.

20. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, *et al.* Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59:163-9. doi:<https://doi.org/10.1159/000453066>.
21. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. doi:<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>.
22. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol*. 2015;11:44-54. doi:<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.009>.
23. Desforges M, Le Coupance A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res*. 2014;194:145-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.09.011>.
24. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, Schrotten H, Tenenbaum T. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediat Inflamm*. 2016;16 [acceso 10/06/2020]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2016/8562805/>
25. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, *et al.* Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415-24. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
26. van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol*. 2015;235(2):277-87. doi: <https://doi.org/10.1002/path.4461>
27. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CS, 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. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. Epub: 2020 Abr 6. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
29. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552-5. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>

30. Iroegbu JD, Ifenatuoha CW, Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. *Neurological Sci.* 2020;41:1329-37. doi:<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04469-4>
31. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008;82(15):7264-75.
32. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology.* 2006;349(2):335-46.
33. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of Coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020;12(3):e7352. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
34. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al* Across Speciality Collaboration UK. COVID- 19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.*2020;395(10229):1033-1034. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
35. 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 [acceso 30/05/2020]. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187>
36. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5) .
37. Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, *et al.* Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-32352.2>
38. Abdennour L, Zeghal C, Deme M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(6):e101-7.
39. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, *et al* . Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):725-38.

40. Zhang Y, Geng X, Tana Y, Lic Q, Xua C, Xua J, *et al.* New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110195. doi en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110195>.
41. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat Immunol.* 2017;18 (2):132-41.
42. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620-2629. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
43. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
44. Wan S X, Yi Q J, Fan S B, Lu J L., Zhang X X, Guo L, *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv preprint.* 2020.02.10.20021832.
45. Wheeler DL, Sariol A, Meyerholz DK, Perlman S. Microglia are required for protection against lethal coronavirus encephalitis in mice. *J Clin Invest.* 2018;128:931-43. doi: <https://doi.org/10.1172 / JCI97229>
46. Ijomone OM, Olatunji SY, Owolabi JO, Naicker T, Aschner M. Nickel-induced neurodegeneration in the hippocampus, striatum and cortex: an ultrastructural insight, and the role of caspase-3 and  $\alpha$ -synuclein. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;50:16-23.
47. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
48. Zhang X, Wu K, Wang D, Yue X, Song D, Zhu Y, *et al* Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF- $\kappa$ B. *Virology.* 2007;365(2):324-35.
49. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, *et al.* Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>

### Conflictos de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

### Declaración de contribución autoral

*Héctor Rafael Céspedes Rodríguez:* concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión, elaboración del plan de tareas y los métodos, selección de las fuentes, lectura crítica y síntesis de evidencias. Redacción, revisión y aprobación del informe final.

*Dania de Jesús Rodríguez Bencomo:* concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión, selección de los artículos para construir la base de datos, redacción, revisión y aprobación del informe final.

*Héctor Alejandro Céspedes Rodríguez:* concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión, elaboración del plan y estrategia de búsqueda, selección de los artículos para construir la base de datos, revisión y aprobación del informe final.

*Rafael Antonio Céspedes Rodríguez:* concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión, elaboración del plan y estrategia de búsqueda, selección de los artículos para construir la base de datos, revisión y aprobación del informe final.