

Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19

Francisco J. Carod-Artal

Introducción. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que la familia de los coronavirus tiene un cierto tropismo por el sistema nervioso central. Siete tipos de coronavirus pueden contagiar al ser humano.

Desarrollo. Los coronavirus no siempre permanecen confinados en el tracto respiratorio, y en determinadas condiciones pueden invadir el sistema nervioso central y causar patologías neurológicas. La capacidad potencial de neuroinvasión está bien documentada en la mayor parte de los coronavirus humanos (OC-43, 229E, MERS y SARS) y en algunos coronavirus animales (coronavirus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina). Se han descrito síntomas neurológicos en pacientes afectados por COVID-19, como cefalea, mareo, mialgias y anosmia, así como casos de encefalopatía, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica, ictus, crisis epilépticas, rabdomiólisis y síndrome de Guillain-Barré, asociados a la infección por el SARS-CoV-2.

Conclusiones. Futuros estudios epidemiológicos y registros de casos deben elucidar la incidencia real de estas complicaciones neurológicas, sus mecanismos patogénicos y sus opciones terapéuticas.

Palabras clave. Coronavirus. COVID-19. Encefalitis. Encefalopatía. Neurotropismo. SARS. SARS-CoV-2.

Introducción

En diciembre de 2019 se inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en la ciudad china de Wuhan asociado a un nuevo coronavirus, que se llamó virus de Wuhan o nuevo coronavirus 2019 [1]. Lo que inicialmente fue un brote epidémico local, se ha transformado en una pandemia global de inciertas y trágicas consecuencias. En febrero de 2020, se estableció una denominación taxonómica oficial para el nuevo virus: 'coronavirus (CoV) tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS)' (SARS-CoV-2), y a la enfermedad que causa, COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). La Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y, posteriormente, como pandemia global [2].

En este artículo se revisan los datos disponibles sobre las complicaciones neurológicas de los coronavirus en general y del SARS-CoV-2 en particular. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed (7 de abril de 2020) con los descriptores COVID-19 (2.863 artículos), SARS-CoV-2 (1.089 artículos) y sus combinaciones con el término complicaciones neurológicas (15 y siete artículos, respectivamente).

Coronavirus

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 kilobases. El término 'coronavirus' se debe al peculiar aspecto en forma de corona de su envoltura, visible por microscopía electrónica, que está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula. Los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden Nidovirales. La familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, llamados alfa, beta, delta y gammacoronavirus [3].

Los coronavirus son agentes causales de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y, ocasionalmente, neurológicas. Tienen una amplia distribución en la naturaleza y pueden afectar al ser humano y otras especies (aves y mamíferos, incluyendo murciélagos, felinos y roedores) y al ganado porcino [3]. Además del SARS-CoV-2, otros seis coronavirus infectan al ser humano: alfacoronavirus 229E y NL63, y betacoronavirus HKU1, OC43, coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). 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 [4].

Epidemiología y vías de transmisión

Las primeras cepas de coronavirus humanos se iden-

Servicio de Neurología; Raigmore Hospital; Inverness, Reino Unido. Universitat Internacional de Catalunya; Barcelona, España.

Correspondencia:

Francisco Javier Carod Artal, MD. Neurology Department. Raigmore Hospital. Old Perth Road. IV2 3UJ, Inverness, UK.

E-mail:

javier.carodartal@nhs.net

Aceptado tras revisión externa:

14.04.20.

Cómo citar este artículo:

Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol 2020; 70: 311-22. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.

© 2020 Revista de Neurología

tificaron en la década de los sesenta. Antes de la aparición del SARS, tan sólo se conocían varias cepas de alfa (229E) y betacoronavirus (OC43).

El SARS-CoV se detectó en Guangdong, sureste de China, y causó una pandemia entre 2002 y 2003 con más de 8.000 casos confirmados y 774 muertes en 37 países. El murciélago *Rhinolophus* fue el reservorio en el que se detectaron anticuerpos positivos anti-SARS-CoV. El reservorio intermedio fue la civeta, desde la que el virus saltó al ser humano. El cuadro inicial fue un síndrome viral, seguido por síntomas respiratorios (tos y disnea), que en un 20% se complicaban con un SARS. Algunos pacientes presentaron fallo multiorgánico. La mortalidad fue del 10% [5].

El MERS-CoV se detectó por primera vez en Oriente Medio (Jordania y Arabia Saudí) en 2012 y hubo 2.500 casos confirmados y 858 muertes. El cuadro clínico fue un síndrome respiratorio que podía complicarse con SARS, síntomas gastrointestinales y fallo renal. El MERS-CoV se originó en murciélagos de las especies *Pipistrellus* y *Perimyotis*, y a su vez se transmitió al camello (reservorio intermedio) y, mediante transmisión zoonótica, al ser humano. En Arabia Saudí sucedió una importante transmisión nosocomial en diversos hospitales y se infectó numeroso personal sanitario y familiares de pacientes. En el brote de Corea del Sur de 2015, hubo una transmisión más eficiente entre personas [6].

Los coronavirus humanos 229E, OC43, NL63 y HKU1 son endémicos mundialmente y responsables del 15-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, laringitis y faringitis, así como de las otitis. En ocasiones, pueden causar infecciones más graves, como bronquitis, bronquiolitis, exacerbación de asma o SARS. Los brotes asociados al MERS-CoV y al SARS-CoV 1 y 2 han causado una elevada mortalidad en grupos de población más vulnerable, como ancianos y personas inmunodeprimidas o con enfermedades graves [6].

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante pequeñas gotitas que se dispersan uno o dos metros al hablar o toser. En hospitales y recintos cerrados pueden formarse aerosoles, de mayor tamaño, con una capacidad de contagio mayor, en los que el virus perdura varias horas. La transmisión por fómites es posible, ya que permanece viable en superficies lisas durante un período indeterminado. Estudios experimentales han mostrado que el SARS-CoV-2 persiste 24 horas en cartones y 72 horas en superficies de acero inoxidable y plástico [7]. El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina de personas infectadas.

Estructura y replicación

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN. Su envoltura, cuyo diámetro oscila entre 60 y 140 nm, le confiere una morfología redondeada o elíptica. Su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas esenciales estructurales. El genoma completo se ha aislado de nueve enfermos de Wuhan y consta de un ARN de cadena única de 29.903 pares de bases que guarda una estrecha relación (88%) con dos betacoronavirus aislados en murciélagos [8]. Estudios filogenéticos sugieren que los murciélagos fueron huésped original y reservorio [9]. La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 comparte una homología del 96,2 y el 89%, respectivamente, con los coronavirus RaTG13 y ZXC21 del murciélago, y un 82% con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 saltó al ser humano a través de un huésped intermedio, probablemente el pangolín. Su genoma tiene un número variable de marcos de lectura abierta (ORF, del inglés: *open reading frame*), que son secuencias de ARN comprendidas entre dos codones, uno de inicio de la traducción y otro de terminación. El de mayor tamaño se llama ORF 1a/b y codifica dos poliproteínas llamadas pp1a y pp1b. El resto de los ORF codifica otras proteínas accesorias y estructurales [8]. El genoma restante codifica cuatro proteínas estructurales que son necesarias para el ensamblaje y la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2: glucoproteína S de superficie, proteína E de envoltura, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside, así como otras proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune. La glucoproteína S está situada en la superficie externa de la envoltura y conforma una estructura tridimensional en el 'dominio que se liga al receptor' de la célula huésped que facilita el anclaje del virus. Consta de dos subunidades: S1, que determina el tropismo por el receptor específico; y S2, que interviene en el proceso de fusión de las membranas celular y viral [10].

El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor [11]. El receptor de la ECA2 está presente en neumocitos del tracto respiratorio inferior, que son la diana principal, las células del endotelio vascular, el riñón y el músculo liso. El residuo 394 de la glutamina del dominio que se liga al receptor es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ECA2 [12]. Tras la unión, se produce un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con la membrana de la célula infectada y la entrada

del ARN genómico al compartimento intracelular. El dominio de ligazón al receptor del SARS-CoV-2 es estructuralmente similar al del SARS-CoV.

Una vez en el interior celular, se activa un proceso de traducción de poliproteínas, que, a su vez, se escinden por proteólisis en proteínas menores hasta formar una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral. Se trata de un proceso muy dinámico en el que, después, las ARN-polimerasas sintetizan ARN mensajeros subgenómicos, que a su vez se traducirán en proteínas víricas. El ensamblaje final del ARN genómico y proteínas víricas esenciales en viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Los viriones son transportados en vesículas y finalmente liberados para infectar a otras células en un nuevo ciclo [13].

Manifestaciones clínicas

El período medio de incubación es de cinco 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 consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmune innata. La afectación de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmune no consigue frenar la propagación y replicación del virus y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las células del pulmón [14].

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. En la tabla I se recoge la frecuencia de los síntomas de una serie de 1.099 pacientes ingresados con SARS-CoV-2 en Wuhan [15]. Algunos pacientes pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas y puede ser mortal. La mortalidad global se estima en un 8% y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico.

El sistema inmune 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 citocinas, y que recuerda al síndrome de linfocitosis hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales (Tabla II) [16].

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%), la patología cerebro-

Tabla I. Frecuencia de síntomas asociados a la COVID-19 ($n = 1.099$ pacientes). Adaptado de [15].

Tos	68%	Dolor de garganta	14%
Fatiga	38%	Escalofríos	12%
Producción de esputo	34%	Congestión nasal	5%
Disnea	19%	Náusea-vómitos	5%
Mialgias/artralgias	15%	Diarrea	4%
Cefalea	14%	Inyección conjuntival	1%

Tabla II. Características del síndrome de tormenta de citocinas.

Síndrome hiperinflamatorio agudo	
Hiperцитинемия fulminante y letal	
Habitualmente desencadenado por infecciones víricas	
Presente en el 4% de los casos de sepsis	
Síntomas cardinales	Fiebre persistente
	Citopenia
	Hiperferritinemia
Afectación pulmonar y síndrome respiratorio agudo grave al menos en el 50% de los casos	

vascular (2,3%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,5%) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19 [15].

Complicaciones neurológicas

Los virus respiratorios pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) e inducir diversas patologías neurológicas (neurovirulencia) [17]. La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la siguiente evidencia:

- 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.
- Pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.

Infecciones del sistema nervioso central por otros virus respiratorios

Las infecciones víricas del sistema respiratorio constituyen un problema de salud pública. Los virus respiratorios que afectan al ser humano con mayor frecuencia son el de la gripe, el ortopneumovirus (virus respiratorio sincitial), el metaneumovirus humano y el coronavirus. Todos ellos se han asociado con diversas manifestaciones neurológicas en personas que padecieron una enfermedad respiratoria grave [18]. El virus respiratorio sincitial puede causar encefalitis, crisis epilépticas, cerebelitis y ataxia, y se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo. Los virus Hendra y Nipah, de la familia *Paramyxoviridae*, son agentes causantes de una neumonía grave y pueden causar encefalitis. El virus de la gripe puede afectar al SNC y se ha descrito una amplia variedad de complicaciones neurológicas, que incluyen meningitis, encefalitis, encefalopatía necrotizante, mielitis y síndrome de Guillain-Barré (SGB), entre otras [18].

Coronavirus patógenos que afectan a otras especies

Diversos coronavirus pueden infectar al ganado y a aves (coronavirus respiratorio porcino, virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina, coronavirus bovino y virus de la bronquitis infecciosa aviar), cánidos (coronavirus respiratorio canino) y felinos (coronavirus felino). Se han descrito complicaciones neurológicas (meningitis y afectación de la médula espinal) en gatos infectados con una cepa virulenta de coronavirus felino que se ha aislado en tejido cerebral [19,20]. El virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina comparte un 91% de homología con el coronavirus humano OC43 y es capaz de invadir el cerebro porcino. Se ha aislado del cerebro de lechones que padecieron encefalomiелitis. La inoculación del virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina en la región buconasal originó una infección de las células epiteliales del tracto respiratorio y del intestino delgado, y posteriormente alcanzó el SNC mediante propagación neuronal retrógrada por los nervios periféricos [20,21]. El virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina afecta primero a la mucosa nasal, las amígdalas, los pulmones y el intestino delgado en lechones, y desde allí se propaga retrógradamente por los ner-

vios periféricos a las neuronas del bulbo raquídeo responsables del peristaltismo del tracto digestivo, causando vómitos. El virus de la hepatitis del ratón es una subespecie del coronavirus murino, cuyas cepas JHM y A59 tienen un claro neurotropismo, e induce una enfermedad desmielinizante que se asemeja a la esclerosis múltiple [20].

Modelos animales e *in vitro* de infección del sistema nervioso central por coronavirus humanos

Arbour et al demostraron hace 20 años que los coronavirus humanos OC43 y 229E son capaces de inducir una infección tanto aguda como persistente en linajes de células neuronales, oligodendrocitos y neuroglía humanos [22-24]. El coronavirus humano OC43 ha mostrado ser neuroinvasivo y causar parálisis flácida y desmielinización en modelos animales [25]. En ratones susceptibles, el coronavirus OC43 se disemina desde el bulbo olfatorio hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal. El ARN del CoV-OC43 se ha detectado durante un año en el SNC de ratones que padecieron una encefalitis inducida por este virus. En el modelo murino, el coronavirus OC43 tiene un tropismo selectivo por las neuronas y es capaz de usar el sistema de transporte axonal como medio de propagación neurona a neurona [17]. Tanto la difusión pasiva de partículas virales como el transporte axonal son estrategias de propagación neurona-neurona observadas en cultivos celulares [26]. La infección por el SARS-CoV puede causar muerte neuronal en el ratón transgénico para el receptor humano de la ECA2 [27]. En este modelo animal, el SARS-CoV penetró en el SNC por el bulbo olfatorio y la infección se extendió por vía transneuronal a otras regiones del cerebro.

Complicaciones neurológicas por otros coronavirus humanos

Entre los diversos coronavirus humanos, al menos 229E, OC43 y SARS-CoV tienen capacidad neuroinvasiva demostrada, ya que se ha detectado ARN viral o ácidos nucleicos en el cerebro humano [20]. Un caso de encefalitis mortal por coronavirus OC43 [28] se ha descrito en un lactante de 12 meses que padecía inmunodeficiencia combinada grave. El diagnóstico se realizó mediante técnicas de secuenciación de ARN y reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-TR) en muestras de biopsia cerebral. El estudio inmunohistoquímico del cerebro mostró una reacción prominente de la microglía, infiltrados de linfocitos T y detección de la nucleocápside del coronavirus OC43 en las neuronas.

Se ha publicado el caso de un adolescente de 15 años que padeció una encefalomiелitis aguda diseminada asociada a coronavirus OC43 [29]. La resonancia mostró áreas de desmielinización en la sustancia blanca subcortical, el cerebelo y la médula espinal. El coronavirus OC43 se detectó en el líquido cefalorraquídeo y en secreciones de la nasofaringe mediante técnica de PCR. En la fase de convalecencia tres semanas después, los anticuerpos anti-OC43 en el suero aumentaron de 1:160 (fase aguda) a 1:640.

El SARS-CoV puede causar encefalitis, ictus isquémico y polineuropatía en pacientes afectados de SARS [30]. Se ha detectado ARN vírico en el líquido cefalorraquídeo de un paciente que padeció encefalitis [31]. Crisis epilépticas pueden ser la primera manifestación de encefalitis por SARS-CoV en pacientes con SARS [32]. Un estudio de necropsia de ocho pacientes que fallecieron por SARS-CoV confirmó la infección de neuronas en la corteza y en el hipotálamo [33], y secuencias genómicas del SARS-CoV se detectaron en todos los casos mediante PCR-TR.

El MERS-CoV puede causar encefalomiелitis y vasculitis. Arabi et al publicaron una serie de tres pacientes que padecieron alteración del nivel de conciencia, desde confusión a coma, ataxia y déficit motor multifocal. La resonancia de encéfalo mostró lesiones hiperintensas bilaterales en secuencias en T₂ en la sustancia blanca, en áreas subcorticales de los lóbulos frontal, parietal y temporal, en los ganglios basales y el cuerpo calloso. En dos pacientes, el líquido cefalorraquídeo evidenció un aumento de proteínas. Los tres pacientes tenían en común la afectación grave de múltiples órganos (pulmones, riñones y sistema cardiovascular), y linfocitopenia con disminución de linfocitos B y T [34]. Otras complicaciones neurológicas descritas durante la infección por MERS-CoV son SGB, encefalitis del tronco del encéfalo [35], y hemorragia cerebral en el contexto de trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada [36]. En un estudio retrospectivo de 70 pacientes con MERS de Arabia Saudí, el 8,6% padeció crisis convulsivas [37]. En una serie de 23 casos de MERS-CoV, se describieron cuatro pacientes con SGB; la latencia de los síntomas neurológicos fue entre siete y 26 días tras la aparición de los síntomas pulmonares. Un caso de SGB asociado a una coinfección por coronavirus 229E y OC43 se ha descrito en un paciente pediátrico [38].

Complicaciones neurológicas asociadas a COVID-19

La incidencia de las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2 se desconoce. Los pacientes con

COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios de necropsia han mostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes fallecidos con COVID-19 [39].

Síntomas neurológicos inespecíficos y posiblemente de carácter sistémico

Cefalea, mialgias, mareo y fatiga son los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con COVID-19 en un hospital de Wuhan, el 36,4% presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24,8%), periférico (10,7%) y musculoesquelético (10,7%) [40]. Los síntomas neurológicos más comunes fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipoguesia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes graves de COVID-19 (45,5% frente a 30%).

La cefalea es el síntoma más común en personas afectas de COVID-19 en China. En la serie de Guan et al [15] de más de 1.000 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. 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 [41].

Trastornos del olfato y del gusto

La anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales, y pueden aparecer de modo súbito [42]. La prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de casos de 12 hospitales europeos. Un total de 417 pacientes con COVID-19 leve a moderado completó el estudio. Los pacientes respondieron cuestionarios de alteración del gusto y olfato basados en la encuesta de examen nutricional y de la salud, y la versión corta del cuestionario de trastornos olfativos. Los síntomas más frecuentes relatados fueron tos, mialgia y pérdida de apetito. Un 85,6% y un 88% de los pacientes describieron trastornos del olfato y del gusto, respectivamente, y la disfunción olfativa fue el síntoma inicial en el 12%.

El 18% de los pacientes no presentaba rinorrea ni obstrucción nasal, pero en este subgrupo el 80% tenía anosmia o hiposmia [43].

Encefalopatía

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. 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 [40,44]. 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 [15]. En el estudio de Mao et al, el 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de consciencia, y tan sólo un 2,4% en las formas leves [40]. La encefalopatía asociada a la COVID-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos. Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales. El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral [44]. Los hallazgos patológicos son edema cerebral en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Se ha detectado edema cerebral en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19 [39]. El tratamiento es sintomático e incluye control de la fiebre, tratamiento de la hipoxia o el uso de medicación antiepiléptica.

Encefalitis

El SARS-COV-2 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurotrópicos, como la familia del herpes simple, el de la varicela zóster o el virus del Nilo occidental, entre otros. Los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de consciencia. Un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia, ya que estos síntomas pueden también suceder en pacientes con COVID-19 con 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 [45]. La paciente fue ingresada en una unidad de cuidados intensivos y presentó disminución del nivel de consciencia, por lo que se realizó una TC 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 [46]. 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 consciencia. 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 [47]. El paciente precisó ventilación mecánica invasiva debido a la neumonía y a las múltiples crisis generalizadas que presentó.

Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica

Se ha publicado un caso de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica en una paciente afecta de COVID-19 que presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. El diagnóstico se realizó mediante detección de SARS-CoV-2 por PCR-TR en una muestra nasofaríngea. La TC cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que realizaban tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétricas, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales [48]. 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 guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citocinas que se ha descrito por la COVID-19 [16].

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha descrito un caso de SGB asociado con la infección por SARS-CoV-2 en una paciente de 62 años que presentó debilidad motora en las extremidades inferiores, y síntomas clínicos de COVID-19 con fiebre y tos seca una semana después. El estudio del líquido cefalorraquídeo evidenció aumento de proteínas (124 mg/dL) y ausencia de células. El examen neurofisiológico reveló un aumento de las latencias distales y ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB desmielinizante. Los autores sugieren que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombocitopenia. Sin embargo, no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB [49].

Complicaciones cerebrovasculares

Los pacientes ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades [50]. En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, 11 (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: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer COVID-19 grave, tener una historia previa 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) [50]. La mortalidad fue del 38%. En la serie de Mao et al se describen cinco pacientes con ictus (un 80% isquémicos), que tenían formas graves de COVID-19, con aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos [40]. En cuanto a la fisiopatogénesis, 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.

Mecanismos patogénicos inciertos

Diversos mecanismos patogénicos se han propuesto para explicar las complicaciones neurológicas de la COVID-19.

Rutas de propagación: diseminación hematológica frente a transferencia transináptica

La invasión directa del SNC, por vía hematológica o por vía linfática, y la diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas son teóricamente posibles [51] y podrían suceder tanto en la fase de inicio como en la tardía de la COVID-19. Actualmente se desconoce la ruta exacta por la que el SARS-CoV-2 podría penetrar en el SNC [52]. Los coronavirus pueden causar disrupción del epitelio nasal, y, en ciertas circunstancias que todavía no se comprenden bien, podrían atravesar la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sis-

tema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo el SNC.

La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas es biológicamente plausible. Aunque el bulbo olfatorio es bastante eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides. La transferencia transináptica está bien documentada para el coronavirus de la encefalomielitis hemaglutinante porcina y el virus de la bronquitis aviaria [52].

Li et al sugieren una posible vía retrógrada para el SARS-CoV-2 a través de los mecanorreceptores y quimiorreceptores localizados en el pulmón y tracto respiratorio, ya que el núcleo del tracto solitario recibe información sensorial desde esa localización. Según esta hipótesis, la disfunción de los centros de control cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo agravaría el SARS y podría causar el fallecimiento [52]. Turtle no apoya la hipótesis neurogénea del fallo respiratorio y argumenta que los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan hipoxia y fallo respiratorio de tipo 1 con niveles bajos de CO₂ y aumento de la frecuencia respiratoria. Estos pacientes pueden respirar espontáneamente, pero con gran dificultad y aumento del esfuerzo respiratorio. En cambio, un fallo respiratorio de origen neurológico se manifestaría con una reducción de la frecuencia respiratoria, niveles bajos de oxígeno y altos de CO₂ (fallo respiratorio de tipo 2) y presencia de otros síntomas neurológicos [53]. Son necesarios estudios histopatológicos, virológicos e inmunohistoquímicos que demuestren si existe un tropismo específico y daño neurológico de los centros cerebrales de control respiratorio por el SARS-CoV-2.

Regulación del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II

El receptor de la ECA2 facilita la invasión celular por el SARS-CoV-2 y su rápida replicación [11]. La depleción del receptor de la ECA2 de la membrana celular hace que los efectos dañinos de la angiotensina II se multipliquen y, en consecuencia, que se produzca un deterioro agudo de la función pulmonar. La regulación a la baja del receptor de la ECA2 podría poner en riesgo a la población hipertensa y diabética con COVID-19 debido al aumento de la angiotensina II. Una hipótesis pendiente de confirmar postula que el empleo de los inhibidores de la ECA, habitualmente usados en dichos pacientes, conduciría a un aumento de la expresión de ECA2, lo que haría a las células más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2. En un estudio sobre factores

de riesgo de mortalidad en la COVID-19, el 40% de los fallecidos tenía algún tipo de comorbilidad y la hipertensión arterial (30%) era la más común, seguida de la diabetes (19%) y la enfermedad coronaria (8%) [54]. La neurovirulencia del SARS-CoV2 podría guardar relación con el grado de expresión del receptor de la ECA2 en el SNC. El receptor de la ECA2 se expresa en las células endoteliales, por lo que es necesario investigar más a fondo su papel en la etiopatogénesis del ictus asociado a la COVID-19. El virus podría interactuar en la microcirculación cerebral mediante la proteína de espícula S con los receptores de la ECA2 expresados en el endotelio capilar, infectar a las células del endotelio y replicarse en su interior, y, una vez causado daño endotelial, propagarse a las neuronas [51].

Otros factores: hipoxia, daño neurológico inmunomediado

El SARS-CoV-2 se replica y prolifera en los neumocitos y causa un exudado inflamatorio intersticial y alveolar difuso, y en las formas más graves, la formación de membranas; por ello, el intercambio gaseoso en los alvéolos se afecta de un modo muy pronunciado [55]. La hipoxia induce un metabolismo anaeróbico en las células del SNC, edema celular e intersticial, e isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral. En este contexto, pueden suceder síncope, crisis anóxicas e ictus [55]. La respuesta inmune por parte del huésped también puede tener algún papel. Algunos pacientes con COVID-19 han fallecido por un síndrome hiperinflamatorio (tormenta de citocinas) y fallo multiorgánico [16]. Los coronavirus tienen capacidad para infectar los macrófagos, la astrogliá y la microgliá, y experimentos en líneas celulares han mostrado que las células gliales son capaces de secretar factores proinflamatorios, como interleucina 6, interleucina 12, interleucina 15 y factor de necrosis tumoral alfa, tras la infección por coronavirus [18].

Implicaciones neurológicas de una infección persistente

¿Es posible que los coronavirus persistan en células residentes del SNC y puedan ser cofactores relacionados con exacerbaciones clínicas o con el desarrollo de manifestaciones neurológicas a largo plazo en sujetos genéticamente predispuestos? Diversos coronavirus se han identificado mediante técnicas serológicas en una gran variedad de patologías neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y la neu-

ritis óptica [56-59]. Los coronavirus 229E, 293 y OC43 se han aislado 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 [57,59]. A raíz de estos hallazgos, se propuso que una infección persistente por coronavirus podría ser un factor etiopatogénico en ciertas enfermedades neurológicas. La respuesta inmune tras la infección podría participar en la inducción o exacerbación de brotes de esclerosis múltiple en individuos susceptibles [17].

La exposición a coronavirus humanos podría constituir un factor de riesgo para ciertas enfermedades psiquiátricas. Un estudio de casos y controles mostró una prevalencia mayor de reactividad inmunológica para los coronavirus HKU1 y NL63 en pacientes con recientes síntomas psicóticos que en el grupo control [60]. El significado de estos hallazgos dista de elucidarse, ya que la exposición a estos virus respiratorios es muy prevalente a lo largo de la vida de los individuos y su verdadero papel en la etiopatogénesis de estas patologías se desconoce.

Implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento

Los aspectos relacionados con el grado de respuesta inmune, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19 necesitan ser evaluados en profundidad en investigaciones futuras. La respuesta de anticuerpos sigue un patrón típico, y los anticuerpos IgM desaparecen pasadas 12 semanas de la infección, mientras que los anticuerpos IgG específicos antiproteína viral S y N persisten un tiempo más prolongado, por lo que desempeñan un papel protector. El diagnóstico clínico de la COVID-19 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas y la confirmación de la exposición al SARS-CoV-2. En el contexto actual, debe plantearse el diagnóstico de COVID-19 en toda persona que presente fiebre, tos seca, fatiga y disnea. La técnica de PCR-TR en tiempo real y las técnicas de secuenciación genómica son las dos pruebas empleadas para confirmar el diagnóstico de COVID-19. El aislamiento y el cultivo del virus en la sangre y la secuenciación del genoma completo están limitados en la práctica clínica debido al alto coste y a la necesidad de tecnología. Por ello, las técnicas de PCR-TR en tiempo real se han convertido en las más rápidas y eficientes para detectar el SARS-CoV-2 en la nasofaringe y las secreciones respiratorias [51]. La universidad de Hong-Kong y el Centro de Control de Enfermedades In-

fecciosas chino recomendaron el uso de *primers* específicos para las regiones ORF1 y N del SARS-CoV-2 mediante PCR-RT. Esta técnica tiene una alta especificidad, aunque su sensibilidad es del 50-79% en función del tipo de muestra, el tiempo desde el inicio de los síntomas y el número de especímenes clínicos recolectados. La capacidad de detección del SARS-CoV-2 debe mejorarse, ya que se han descrito casos de falsos negativos [61]. En la actualidad se están desarrollando sistemas de detección de antígenos virales y de anticuerpos. La sensibilidad de la técnica de ELISA IgG anti-proteína N para el SARS-CoV fue del 94,7% y superior a la de ELISA IgG anti-S (59,9%) [62].

En la actualidad no existe un tratamiento antiviral que haya demostrado eficacia para curar la COVID-19. Análogos de la adenosina, como el remdesivir, que actúan sobre la polimerasa dependiente del ARN y bloquean la síntesis de ARN viral, son fármacos prometedores para tratar infecciones por virus ARN. Otros análogos de nucleótidos en proceso de evaluación son el favipiravir, la ribavirina y el galidesivir. La cloroquina y la hidroxicloroquina pueden inhibir efectivamente el SARS-CoV-2 *in vitro*. La eficacia de la terapia con suero de sujetos en fase de convalecencia, rico en anticuerpos anti-SARS-CoV-2, está en fase de estudio. Otras opciones terapéuticas incluyen anticuerpos monoclonales específicos que se ligan al dominio unión-receptor del SARS-CoV-2 y anticuerpos que bloquean la acción de interleucinas inflamatorias (como el tocilizumab) [63]. La Organización Mundial de la Salud ha iniciado el ensayo clínico SOLIDARITY con el fin de evaluar la eficacia de diversos fármacos para tratar la COVID-19.

Finalmente, diversas vacunas están en fase de análisis e incluyen virus atenuados vivos, virus inactivados, uso de ADN recombinante y vacunas basadas en proteínas y subunidades específicas del SARS-CoV-2. Hasta el momento en que estas opciones terapéuticas estén disponibles, las principales medidas son la prevención, el aislamiento y el distanciamiento social, medidas higiénicas de lavado de manos y el empleo de mascarillas para grupos de riesgo.

Discusión

Las descripciones iniciales de personas que padecen COVID-19 y que presentan síntomas neurológicos plantean importantes cuestiones. En primer lugar, cuáles son los mecanismos patogénicos que subyacen tras el daño neurológico, si guardan relación con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados con neurovirulencia y neu-

rotropismo del SARS-CoV-2. Algunos síntomas, como la cefalea, son manifestaciones inespecíficas de la infección viral por SARS-CoV-2, pero en algunos casos podrían orientar a ciertas patologías más graves, como meningitis o encefalitis. El grado real de neurotropismo del SARS-CoV-2 todavía debe elucidarse; debe demostrarse la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padezcan COVID-19 y encefalitis, y realizar análisis y secuenciación del virus en muestras de tejido cerebral en necropsias. En el contexto de la actual epidemia, puede haber limitaciones para la realización de una resonancia o una punción lumbar a un paciente con COVID-19 con manifestaciones neurológicas o con estado mental alterado. 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.

Los datos de encefalitis asociadas con otros coronavirus sugieren que la presencia de linfopenia puede ser un factor de riesgo en sujetos inmunodeprimidos. Pacientes con cáncer, enfermedades sistémicas autoinmunes o en tratamiento inmunodepresor son grupos de riesgo padecer COVID-19 y complicaciones neurológicas. En el ámbito de la neurología, el tratamiento de patologías como neurosarcooidosis, 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. Los neurólogos y las sociedades científicas pertinentes 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. Recientemente, el Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Comunidad de Madrid ha revisado las indicaciones para mantener o modificar los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores en la esclerosis múltiple en el contexto de la pandemia de COVID-19 [64]. En Escocia, se ha desarrollado un plan de contingencia para identificar a los pacientes neurológicos en tratamiento inmunosupresor y en riesgo añadido de COVID-19. El distanciamiento social (*shielding*) se recomienda para proteger a las poblaciones vulnerables de la COVID-19 y evitar su contagio (Tabla III). Se recomiendan medidas proactivas de contacto con los pacientes mediante telemedicina, consultas telefónicas y en línea, y envío de material educativo e informativo para los pacientes [65,66].

Tabla III. Pacientes con alto riesgo de padecer COVID-19 grave a los que se recomienda el distanciamiento social y medidas adicionales de protección y autoaislamiento (*shielding*). Adaptado de [66].

Pacientes que han recibido un trasplante de órgano
Pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico
Pacientes con cáncer de pulmón que han recibido o reciben radioterapia radical
Enfermedad linfoproliferativa, como leucemia, linfoma o mieloma en cualquier fase de tratamiento
Pacientes en tratamientos biológicos o con anticuerpos monoclonales contra el cáncer
Pacientes que reciben otras terapias para el cáncer y que afectan al sistema inmune, como inhibidores de las proteinasas
Pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea o de células madres en los últimos seis meses, o que todavía están recibiendo fármacos inmunosupresores
Enfermedad pulmonar crónica grave: fibrosis quística, asma grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
Enfermedades raras y errores innatos del metabolismo
Pacientes homocigotos con anemia de células falciformes
Enfermedad pulmonar intersticial; sarcoidosis
Pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores que aumentan significativamente el riesgo de infección ^a
Embarazadas con enfermedad cardíaca grave, sea congénita o adquirida

^a Aspecto relevante en neurología.

La calidad de las series de casos sobre la COVID-19 y la afectación del SNC es importante. Con fines epidemiológicos y de investigación, se recomienda el modelo propuesto para categorizar las complicaciones neurológicas de otros virus neurotrópicos [67, 68] (Tabla IV).

Finalmente, es necesario plantear una visión global sobre la COVID-19 en el ámbito de la neuroinfección. Se desconoce el modo en el cual el SARS-CoV-2 puede afectar a la expresión clínica de otras coinfecciones víricas, bacterianas o parasitarias en el SNC. En regiones tropicales específicas, puede darse una cocirculación del SARS-CoV-2 con los virus del dengue, chikungunya, Zika o encefalitis japonesa. Puede suceder coinfección y cocirculación de los virus de la gripe, enterovirus y herpes junto con el SARS-CoV2 en un ámbito global. El impacto de la COVID-19 en pacientes que padecen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o enfermedades parasitarias crónicas, como la malaria, la esquistosomiasis, la neurocisticercosis, la tuberculosis, la meningitis crónica o simplemente la desnutrición, se desconoce.

Tabla IV. Posibles complicaciones neurológicas que se deben evaluar en estudios epidemiológicos de la COVID-19

	Encefalitis/meningitis aguda
Infección del sistema nervioso central	Encefalomielitis
	Mielitis transversa aguda
	Mononeuritis/afectación de los pares craneales
	Síndrome de Guillain-Barré y variantes (Miller Fisher)
	Mielitis transversa postinfecciosa
Síndromes (posiblemente) inmunomediados	Encefalomielitis aguda diseminada
	Encefalomielitis necrotizante
	Cerebelitis aguda
	Parkinsonismo postencefalítico
	Síndrome de fatiga crónica post-COVID-19
Complicaciones neurológicas asociadas a tormenta de citocinas	
	Ataque isquémico transitorio
Complicaciones cerebrovasculares	Ictus isquémico
	Ictus hemorrágico
Complicaciones neuromusculares	Mialgia
	Rabdomiólisis
Complicaciones neurooftalmológicas	

Conclusiones

Factores virales (mutaciones en genes específicos que aumenten la virulencia del SARS-CoV-2) y factores asociados al huésped (edad avanzada, comorbilidades, inmunosupresión), así como la interacción entre virus y huésped, son las condiciones adecuadas que pueden explicar el diferente nivel de neurotropismo, invasión del SNC y neurovirulencia del SARS-CoV-2 en el ser humano. La incidencia real de las complicaciones neurológicas y su tipo y gravedad son inciertos, por lo que futuros estudios epidemiológicos y de investigación deben aclarar estas lagunas de nuestro conocimiento actual.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [08.04.2020].
3. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-92.
4. 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.
5. Poon LL, Guan Y, Nicholls JM, Yuen KY, Peiris JS. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 663-71.
6. Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2020; 395: 1063-77.
7. 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].
8. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565-74.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579: 270-3.
10. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; Mar 12. [Epub ahead of print].
11. 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; 367: 1444-8.
12. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 226-36.
13. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020; 7: 11.
14. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 2020; 20: 124-7.
15. 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].
16. 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.
17. 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.
18. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 386.
19. Foley JE, Lapointe JM, Koblik P, Poland A, Pedersen NC. Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med* 1998; 12: 415-23.
20. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol* 2014; 807: 75-96.
21. Andries K, Pensaert MB. Virus isolated and immunofluorescence in different organs of pigs infected with hemagglutinating encephalomyelitis virus. *Am J Vet Res* 1980; 41: 215-8.
22. Arbour N, Cote G, Lachance C, Tardieu M, Cashman NR, Talbot PJ. Acute and persistent infection of human neural cell lines by human coronavirus OC43. *J Virol* 1999; 73: 3338-50.
23. Arbour N, Ekande S, Cote G, Lachance C, Chagnon F, Tardieu M, et al. Persistent infection of human oligodendrocytic and neuroglial cell lines by human coronavirus 229E. *J Virol* 1999; 73: 3326-7.
24. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000; 4: 8913-21.
25. Brison E, Jacomy H, Desforges M, Talbot PJ. Glutamate excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein. *J Virol* 2011; 85: 12464-73.
26. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol* 2018; 92. pii: e00404-18.
27. 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: 7264-75.
28. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 497-8.
29. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004; 113: e73-6.
30. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 113-9.
31. Hung EC, Chim SS, Chan PK, Tong YK, Ng EK, Chiu RW, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem* 2003; 49: 2108-9.
32. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 342-4.
33. 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: 415-24.
34. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015; 43: 495-501.
35. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH, Park SS, Park TH, et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol* 2017; 13: 227-33.
36. 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: 350268.
37. 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.
38. Turgay C, Emine T, Ozlem K, Muhammet SP, Haydar AT. A rare cause of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci* 2015; 10: 280-1.
39. 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].
40. 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* 2020; Apr 10. [Epub ahead of print].
41. 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].
42. 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; Mar 26. [Epub ahead of print].
43. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le

- Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; Apr 6. [Epub ahead of print].
44. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020; 12: e7352.
 45. Xinhua.net. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. URL: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm. [05.03.2020].
 46. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv* 2020; T202003: 00015.
 47. 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].
 48. 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; Mar 31. [Epub ahead of print].
 49. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020; Apr 1. [Epub ahead of print].
 50. 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].
 51. 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: 995-8.
 52. 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; Feb 27. [Epub ahead of print].
 53. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous system invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25828. [Epub ahead of print].
 54. 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; 395: 1054-62.
 55. 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; Mar 30. [Epub ahead of print].
 56. Dessau RB, Lisby G, Frederiksen JL. Coronaviruses in spinal fluid of patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 88-91.
 57. Salmi A, Ziola B, Hovi T, Reunanen M. Antibodies to coronaviruses OC43 and 229E in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1982; 32: 292-5.
 58. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992; 7: 153-8.
 59. 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.
 60. Severance EG, Dickerson FB, Viscidi RP, Bossis I, Stallings CR, Origoni AE, et al. Coronavirus immunoreactivity in individuals with a recent onset of psychotic symptoms. *Schizophr Bull* 2011; 37: 101-7.
 61. Sheridan C. Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics. *Nat Biotechnol* 2020; 38: 379-91.
 62. Woo PC, Lau SK, Wong BH, Tsoi HW, Fung AM, Kao RY, et al. Differential sensitivities of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike polypeptide enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and SARS coronavirus nucleocapsid protein ELISA for serodiagnosis of SARS coronavirus pneumonia. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3054-8.
 63. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol* 2020; Mar 11. [Epub ahead of print].
 64. Costa-Frossard França L, Meca-Lallana V, García-Domínguez JM, Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Comunidad Autónoma de Madrid. Documento EMCAM (Esclerosis Múltiple Comunidad Autónoma de Madrid) para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple durante la pandemia de SARS-CoV-2. *Rev Neurol* 2020; 70: 329-40.
 65. Scottish Government. Coronavirus (COVID-19): tailored advice for those who live with specific medical conditions. URL: <https://www.gov.scot/publications/coronavirus-covid-19-tailored-advice-for-those-who-live-with-specific-medical-conditions>. [03.04.2020].
 66. NHS Inform. Coronavirus (COVID-19): shielding. URL: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/infections-and-poisoning/coronavirus-covid-19/coronavirus-covid-19-shielding>. [10.04.2020].
 67. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. *Lancet Neurol* 2013; 12: 906-19.
 68. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas asociadas a la infección por el virus del dengue. *Rev Neurol* 2019; 69: 113-22.

Neurological complications of coronavirus and COVID-19

Introduction. Clinical and experimental studies have shown that the coronavirus family has a certain tropism for the central nervous system. Seven types of coronavirus can infect humans.

Development. Coronaviruses are not always confined to the respiratory tract, and under certain conditions they can invade the central nervous system and cause neurological pathologies. The potential for neuroinvasion is well documented in most human coronaviruses (OC-43, 229E, MERS and SARS) and in some animal coronaviruses (porcine haemagglutinating encephalomyelitis coronavirus). Neurological symptoms have been reported in patients affected by COVID-19, such as headache, dizziness, myalgia and anosmia, as well as cases of encephalopathy, encephalitis, necrotising haemorrhagic encephalopathy, stroke, epileptic seizures, rhabdomyolysis and Guillain-Barré syndrome, associated with SARS-CoV-2 infection.

Conclusions. Future epidemiological studies and case records should elucidate the real incidence of these neurological complications, their pathogenic mechanisms and their therapeutic options.

Key words. Coronavirus. COVID-19. Encephalitis. Encephalopathy. Neurotropism. SARS-CoV-2. SARS.