



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19,
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

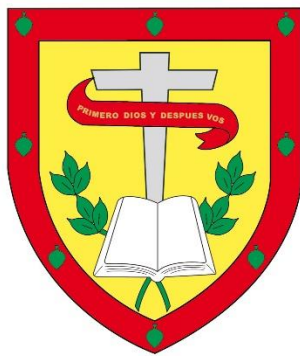
AUTOR: WILLIAM FERNANDO PIEDRA SALAMEA

DIRECTOR: DRA. KARINA FERNANDA PUCHA AGUINSACA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19,
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: WILLIAM FERNANDO PIEDRA SALAMEA

DIRECTOR: DRA. KARINA FERNANDA PUCHA AGUINSACA

CUENCA - ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

WILLIAM FERNANDO PIEDRA SALAMEA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105752034**. Declaro ser el autor de la obra: **“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **28 de febrero de 2023**

F: 

WILLIAM FERNANDO PIEDRA SALAMEA
C.I. 0105752034

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19, REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”** realizado por **PIEDRA SALAMEA, WILLIAM FERNANDO** con documento de identidad **No. 0105752034**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 28 de febrero de 2023



F.....

Dra. Karina Fernanda Pucha Aguiñaca
DIRECTOR / TUTOR

RESUMEN

Introducción: Gran parte de la atención sobre la pandemia mundial de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) se ha centrado en las complicaciones cardiovasculares, pulmonares y hematológicas. Sin embargo, las complicaciones neurológicas han surgido como un área de morbilidad y mortalidad cada vez más reconocida.

Objetivo: Determinar las complicaciones neurológicas asociadas a infección por COVID-19.

Metodología: Se realizó la búsqueda de los datos en bases como Pub Med, Scielo, Biblioteca Cochrane y Science Direct, con texto completo en idioma inglés y español, publicados entre 2017-2022, con calidad de evidencia científica cuartil 1 al 4, verificado en la plataforma Scimago Journal y Country Rank, sobre las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Mediante PRISMA, se evaluó y se seleccionó 52 artículos que cumplieron con los criterios.

Resultados: La evidencia existente ha proporcionado apoyo en el fundamento de la susceptibilidad del sistema nervioso a COVID-19. La mayoría de los pacientes infectados por COVID-19 presentan manifestaciones neurológicas insignificantes y manifestaciones neurológicas inespecíficas en las primeras fases de la infección, lo que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo y a retrasos en el tratamiento de los pacientes.

Conclusiones: Dada la escasa literatura disponible sobre las presentaciones neurológicas de COVID-19 en pacientes infectados, es necesario seguir investigando la neurobiología y las consecuencias neurológicas a largo plazo de la enfermedad en el sistema nervioso, para garantizar un tratamiento óptimo y oportuno de los pacientes.

Palabras Clave: Complicaciones Neurológicas, SARS Cov2, COVID-19

ABSTRACT

Introduction: Much of the attention on the 2019 global coronavirus disease pandemic (COVID-19) has focused on cardiovascular, pulmonary, and hematologic complications. However, neurologic complications have become an increasingly recognized morbidity and mortality area.

Objective: To determine the neurological complications associated with COVID-19 virus infection.

Methodology: A search was conducted for information in databases such as PubMed, SciELO, Cochrane Library, and ScienceDirect, published between 2017-2022, with scientific evidence quality of quartile 1 to 4, and verified in the Scimago Journal and Country Rank platforms, on neurological complications in patients with COVID-19.

Results: Evidence has supported the rationale for nervous system susceptibility to COVID-19. Most COVID-19-infected patients develop insignificant and non-specific neurological symptoms at the early stages of the disease, leading to misdiagnosis and delays in patient treatment.

Conclusions: Considering the limited literature available on the neurological manifestations of COVID-19 in infected patients, further research on the neurobiology and long-term neurological consequences of the disease on their nervous system is needed to ensure optimal and timely treatment of patients.

Keywords: neurological complications, SARS-CoV-2, COVID-19

CONTENIDO

RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
JUSTIFICACIÓN	4
CAPÍTULO II	5
COVID-19	5
EPIDEMIOLOGIA:.....	5
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	6
COMPLICACIONES NEUROLOGICAS EN COVID-19.....	7
Prevalencia de las complicaciones neurológicas por COVID-19	7
Factores Asociados a Complicaciones neurológicas por COVID-19	8
Fisiopatología de las Complicaciones Neurológicas por COVID-19 Llegada y afectación del SARS-CoV-2 en el cerebro	10
COMPLICACIONES.....	14
CAPÍTULO III	18
OBJETIVOS	18
GENERAL	18
ESPECÍFICOS.....	18
CAPÍTULO IV	19
METODOLOGÍA.....	19
DISEÑO METODOLÓGICO	19
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
SÍNTESIS DE RESULTADOS	21
LISTA DE DATOS	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
FINANCIAMIENTO	22

CAPÍTULO V	23
RESULTADOS	23
MECANISMOS DE NEURO INVASIÓN DEL COVID-19	23
COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19	29
FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19	46
CAPÍTULO 6	51
DISCUSIÓN.....	51
LIMITACIONES.....	60
CAPÍTULO 7	61
CONCLUSIONES.....	61
BIBLIOGRAFÍA:	63
Tabla 1 Métrica de la bibliografía utilizada.....	21
Tabla 2 Mecanismo de Invasión del SARS-COV-2 al SN	23
Tabla 3 Complicaciones neurológicas por SARS-COV-2.....	30
Tabla 4 Factores Asociados al Desarrollo de Complicaciones Neurológicas por COVID-19	46

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo ocasionado por el virus del SARS-CoV-2, también llamado Coronavirus causó la pandemia del 2019, la enfermedad adoptó el nombre de COVID-19, el cual fue de rápida evolución (1). El SARS-CoV-2 se asocia más comúnmente con la infección pulmonar, que da lugar a neumonía, pero nuevos estudios han indicado que muchos otros sistemas de órganos, incluidos los sistemas cardiovascular, inmunológico, neurológico y gastrointestinal, pueden estar implicados (2). Aunque se han identificado varias secuelas neurológicas en individuos con COVID-19, la relación específica entre la infección y los trastornos neurológicos era previamente desconocida, con los avances y la dimensión que llegó a tener esta patología, esta relación fue altamente investigada. En una serie de casos en Wuhan, China, el 36,4% de los casos de Covid-19 experimentaron síntomas del sistema nervioso central (SNC), el 8,9% síntomas del sistema nervioso periférico (SNP) y el 10,7% informó de síntomas musculoesqueléticos (3). Las características neurológicas no siempre requieren una infección directa del SNP o del SNC, sino que pueden surgir como resultado de una reacción sistémica grave a una enfermedad viral fuera del sistema nervioso. Sin embargo, en los últimos meses se han notificado casos de meningitis y encefalitis en el contexto de COVID-19, lo que sugiere que el SARS-CoV2 puede infectar directamente el sistema nervioso (4). La razón de esta implicación es que la proteína de la espiga del SARS-COV-2 tiene una alta afinidad para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), que se ha descubierto recientemente en las neuronas y las células gliales de varias estructuras cerebrales (5). Otros factores que contribuyen son la hipoxia secundaria, los daños relacionados con las citocinas y el tránsito retrógrado a través del nervio y el bulbo olfativo (6). Los estudios sobre el SARS-CoV-1 y el MERS revelaron que una minoría de pacientes no recupera la calidad de vida normal tras la infección y puede experimentar varias complicaciones neurológicas incluso durante años después de la infección aguda (7). A pesar de los numerosos estudios sobre las manifestaciones y complicaciones

neuroológicas del COVID-19, sólo se han descrito unos pocos casos de consecuencias neuroológicas tras la recuperación completa de la infección por el SARS-CoV-2 (8). Por consiguiente, el reconocimiento de las complicaciones neuroológicas y musculoesqueléticas de la COVID-19 sería valioso y podría aportar más información para ayudar a comprender las complicaciones post-infecciosas de la COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los coronavirus son responsables de diversas enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas con diferentes niveles de gravedad. La presencia de ARN del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de algunos pacientes con la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) y los hallazgos anormales de la resonancia magnética (RM) cerebral podrían ser pruebas convincentes que apoyan la neuro invasión y la neuro virulencia del Covid-19. Teniendo en cuenta la susceptibilidad del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP) a la infección por SARS-CoV-2, los cambios crónicos o permanentes en varias partes del sistema nervioso podrían dar lugar a múltiples manifestaciones neurológicas, como encefalopatía, encefalitis, convulsiones, cefalea, anosmia y ageusia, desmielinización y trastornos neuropsiquiátricos, que deben ser investigados y tratados con precisión (3,5,9,10). Las complicaciones neurológicas son un conjunto de complicaciones que requieren más atención para desarrollar nuevas modalidades terapéuticas. Con frecuencia, los trastornos neurológicos inducidos por la infección por el SARS-CoV-2 se combinan con anomalías metabólicas preexistentes, como la diabetes, otras infecciones o episodios inflamatorios crónicos o agudos del sistema nervioso (11,12). Sin embargo, actualmente no está claro si todos los pacientes con COVID-19 desarrollan complicaciones neurológicas o sólo una parte es propensa (13,14). Por lo tanto, surge la duda ¿Es importante conocer las complicaciones neurológicas de los pacientes con infección por COVID-19, los signos, síntomas, características de los individuos susceptibles que están en riesgo de desarrollarlas?

JUSTIFICACIÓN

Los efectos y consecuencias de esta enfermedad son múltiples, hasta la actualidad la tasa de infección es elevada. Los síntomas neurológicos se presentan en baja frecuencia por lo que es importante diagnosticar estos efectos en el sistema nervioso para otorgar un tratamiento oportuno y con ello disminuir las secuelas neurológicas. La importancia del estudio se evidencia en el vacío de información existente en lo referente a este tema, así como la asociación con la afectación multisistémica que presenta, y los reportes existentes donde persisten este tipo de síntomas, donde describen daño endotelial, daño renal, asociación con problemas de fertilidad, además de las afectaciones neurológicas, etc. La presente revisión tiene como finalidad describir las manifestaciones neurológicas y recopilar la información existente sobre las complicaciones neurológicas secundarias a infección por COVID-19

CAPÍTULO II

COVID-19

EPIDEMIOLOGIA:

El 8 de diciembre del 2019 se conoció al primer paciente con síntomas respiratorios compatibles con una neumonía, de la cual no se conocía su etiología. El 31 de diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan en China, informaron que 27 personas más presentaron esta neumonía de origen desconocido (15). En enero del 2020, informaron que el agente causante de esta neumonía fue un virus relativamente nuevo, el cual pertenece a la familia de los coronavirus, el 27 de ese mes detectaron casos múltiples en más ciudades de China, en febrero del mismo año lo denominaron como SARS-CoV-2, y la enfermedad que ocasionaba la llamaron COVID-19(15,16).

El 11 de marzo del mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que existía 182.438 contagiados en 162 países, por lo que comunicaron que la enfermedad causada por el virus del SARS Cov-2 como Pandemia (17,18).

En poco tiempo, la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) tuvo un impacto global devastador en la salud de la población con una demanda abrumadora de recursos sanitarios.

En Ecuador, el 22 de febrero ingreso por emergencia a una clínica particular en la ciudad de Guayaquil, con un cuadro respiratorio, compatible con neumonía, paciente procedente de España, luego de exámenes pertinentes el 29 de febrero se confirma el diagnóstico de neumonía viral por SARS Cov-2, el 13 de marzo de ese mismo año se confirmó su deceso (19). El 16 de marzo el Ecuador tenía ya 58 casos y 2 fallecimientos, 14 de los casos eran importados (20).

El 21 de marzo ya se reportaba 532 casos con 7 fallecidos, 4 días después los casos se duplicaron, para el 25 de marzo había 1211 casos y 29 fallecidos. La provincia más afectada fue el Guayas, con la mortalidad más alta a nivel de Latinoamérica, con 1,35 fallecidos por cada mil habitantes (20,21). Para junio del presente año, en el país se acumuló 885.318 casos con 35.649 muertes confirmadas (22)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas más comunes son fiebre, tos y disnea, y con menor frecuencia síntomas gastrointestinales como la diarrea (23,24). El grupo de mayor edad (65 años o más) tiene un mayor riesgo de desarrollar una infección grave por SARS-CoV-2 debido a la mayor proporción de comorbilidades establecidas (24).

Sin embargo, los adultos más jóvenes también fueron siendo hospitalizados con enfermedad grave, aunque con una frecuencia mucho menor. En un estudio realizado por Zhang et al. (24), la infección por el SRAS-CoV-2 era menos probable en los fumadores, pero la probabilidad de la gravedad de la enfermedad tras la infección en fumadores puede ser mayor (24). Los datos de EE.UU. sugieren que la obesidad puede considerarse un factor de riesgo independiente para la hospitalización y la enfermedad grave (25). Los niños son menos propensos a desarrollar infección sintomática y son menos propensos a padecer enfermedad grave (26).

Además, notificaron alteraciones del gusto, olfativas documentadas durante el curso temprano de la enfermedad (27). Manifestaciones cutáneas como erupciones eritematosas y urticaria. en pacientes infectados (28). COVID-19 también se ha asociado a la afectación del sistema cardiovascular (29–31). Además, los pacientes han presentado manifestaciones neurológicas como dolor de cabeza, alteración del estado de conciencia, mareos y enfermedad cerebrovascular aguda (9). En lo que respecta a la lesión hepática en la COVID-19, se ha sugerido que hay múltiples razones, como la hepatotoxicidad relacionada con el fármaco y el daño inmunomediado, como la tormenta de citoquinas, que desempeñan un papel (32). En estudiar el desarrollo de eventos tromboticos venosos y arteriales, la mayoría de los eventos tromboembólicos venosos venosas eran embolias pulmonares (EP) (33). Además, también se ha informado de un aumento en el número de niños que presentan la enfermedad denominada Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (SMI-C), que se cree resultado de la inflamación inducida por el SARS-CoV-2(34,35). Por último, la afectación oftalmológica es infrecuente, pero se ha documentado; principalmente como dolor ocular, enrojecimiento y conjuntivitis folicular (36).

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS EN COVID-19

Las complicaciones neurológicas en los pacientes infectados por COVID-19 no se han comunicado ampliamente. Dado que los pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas tienen un mayor riesgo de sufrir alteraciones del estado mental en el contexto de las infecciones agudas, los pacientes con infección por COVID-19 también pueden presentar encefalopatía aguda y cambios en su nivel de conciencia.

Prevalencia de las complicaciones neurológicas por COVID-19

Al cumplirse casi tres años del inicio de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la enfermedad causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) no ha dejado casi ningún lugar de la tierra sin tocar, con más de 633 millones de casos confirmados y 6,6 millones de muertes en 220 países y territorios hasta el 7 de noviembre del 2022(21). El espectro de la enfermedad ha abarcado desde casos asintomáticos con o sin síntomas respiratorios leves hasta casos graves con insuficiencia respiratoria y disfunción multiorgánica (37–39). En el último año, los informes de manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 han aumentado rápidamente, viéndose afectados el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico y el sistema musculoesquelético (9,40,41). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la relevancia clínica de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19(42,43). Revisiones sistemáticas anteriores han destacado la frecuencia de los síntomas neurológicos comunes observados en la COVID-19, incluyendo fatiga con una prevalencia del 46% en el estudio de Stavem et. al. (44), en el estudio de Noor et. al. (45) la prevalencia de mialgia es del 9.04%, en el estudio de Nouchi et. al. (46) el 33% de los pacientes presentaron hiposmia e hipogeusia. Otras manifestaciones neurológicas notificadas incluyen mareos, confusión/delirio agudo, agitación, derrame cerebral, lesión isquémica hipóxica, convulsiones, coma y encefalitis, entre otras.

En el estudio de Moro et. al. (47) realizado a 2.343 médicos, el 82% eran neurólogos. Los hallazgos que más frecuentemente reportaron fueron cefalea (61,9%), mialgia (50,4%), anosmia (49,2%), ageusia (39,8%), alteración de la conciencia (29,3%) y

agitación psicomotriz (26,7%). La encefalopatía y los trastornos cerebrovasculares agudos se registraron en un 21,0%.

Chou et. al. (48) en su estudio con 3.743 pacientes el 82% de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas. Los síntomas más comunes incluyeron cefalea en el 37%, anosmia o ageusia en el 26%, los síndromes neurológicos más comunes fueron encefalopatía aguda en el 49%, coma en el 17%, ictus en el 6%, meningitis o encefalitis en el 0.5%.

Factores Asociados a Complicaciones neurológicas por COVID-19

De acuerdo con estudios internacionales los principales factores asociados a complicaciones neurológicas por COVID-19.

- **Edad**

Múltiples estudios han evidenciado que los pacientes de mayor edad se encuentran más propensos a presentar complicaciones neurológicas. En el estudio de Mao et. al. (9) publicado en la revista de la -Asociación Médica Americana en el año 2020 el 57,9% de la población afectada tenía más de 50 años, Ashrafi et. al. (49), recalca que los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas eran ligeramente mayores ($p=0,04$). Con Frontera et. al. (50) la edad media de los pacientes fue de 68 años, con una mínima de 55 años y un máximo de 77 años. En el estudio de Siow et. al. (51) el cual reunió a pacientes que sufrieron encefalitis, la edad media de los pacientes fue de 59,4 años.

- **Sexo**

En cuanto al sexo en el estudio de Mao et. al. (9) el 59,3% de los afectados eran de sexo femenino, en el de Frontera et. al. (50) el 65% de los afectados eran de sexo masculino. En el estudio de Siow et. al. (51) la proporción fue similar entre ambos sexos.

- **Comorbilidades**

Mao et. al.(9) en su serie de casos publicada en la revista JAMA en el 2020, el 61.2% presentaban algún tipo de comorbilidad, la comorbilidad más prevalente fue la Hipertensión Arterial (HTA) con el 23.8% de prevalencia en los pacientes con complicaciones neurológicas por COVID-19, seguida de la Diabetes Mellitus (DM) con el 14%, luego se presentaron los antecedentes de enfermedad cardíaca o cerebrovascular con el 7% y por último el 6.1% de los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas tenían antecedentes de neoplasias. En el estudio Siow et. al. (51) el 71,7% de los pacientes presento una comorbilidad, el 45.5% tenían HTA y el 16% DM. En el estudio de Frontera et. al. (50), la principal comorbilidad que se presento fue la HTA con el 40%, seguido de la DM con el 32% y en tercer lugar los pacientes con antecedentes de Enfermedad Cerebro Vascular (ECV) con el 20%. Subdividiendo el porcentaje de pacientes con antecedentes de ECV el 18% tenía enfermedad arterial coronaria, el 14% fibrilación auricular y el 11% presento tromboembolismo venoso.

Frontera et. al. (50) detallo que una gran proporción de pacientes tienen antecedentes de enfermedades neurológicas previas, de los 196 pacientes que tuvieron complicaciones neurológicas, el 14% padecían demencia, el 16% algún tipo de enfermedad psiquiátrica, el 16% de los afectados presento convulsiones en algún momento de su vida.

- **Peso**

En el estudio de Ashrafi et. al. (49), los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas tenían IMC mayor ($p=0,02$). tales como: cefalea (29,0%) y las alteraciones del olfato (22,3%) y el gusto (22,0%) fueron los síntomas neurológicos más prevalentes, mientras que las convulsiones (1,1%) y los accidentes cerebrovasculares (2,3%) fueron los menos frecuentes.

En cuanto a la Severidad de Infección por SARS-COV-2, según el estudio de Mao et. al. (9), los pacientes con COVID-19 grave son más susceptibles a desarrollar complicaciones neurológicas.

Fisiopatología de las Complicaciones Neurológicas por COVID-19 Llegada y afectación del SARS-CoV-2 en el cerebro

Xiang et. al. (52) reportó el primer hallazgo, aunque en bajas cantidades, se encontraron partículas de ARN del SARS-CoV-2 en el LCR de los pacientes de COVID-19 con síntomas neurológicos (por ejemplo, encefalitis, dolor de cabeza, deterioro de la conciencia).

Meinhardt et. al. (53) apoyando el mecanismo de neuroinvasión se encontraron altos niveles de partículas de SARS-CoV-2 en los nervios de los pacientes fallecidos por COVID-19, evaluó la carga viral mediante RT-qPCR en muestras de tejido definidas regionalmente, incluyendo la mucosa olfativa, el bulbo olfativo, el tubérculo olfativo, la mucosa oral (úvula), el ganglio del trigémino, la médula oblonga y el cerebelo.

Conde et. al. (54) postula que los virus pueden llegar al SNC por propagación hematógena o neural. La diseminación neural es posible por la polarización de las neuronas, esta propiedad les da la capacidad de recibir y transferir información.

Anoop y Kavita (55) concluye que uno de los tejidos neuronales dañados que se encontró fue el núcleo del tracto solitario, lo que llevó a la coagulación microvascular, el edema pulmonar, el daño de la corteza entorrinal y la tormenta de citoquinas en los pacientes afectados por el COVID-19.

- **Neuroinvasión por la vía olfativa**

Una vez que el virus entra en contacto con el epitelio olfativo, los cilios, proyectados desde la dendrita de las neuronas sensoriales olfativas, se convierten en neuronas accesibles para ser infectadas por el virus (56,57) este sentido, se demostró en el mono rhesus que el virus SARS-CoV-2 invade el SNC principalmente a través del bulbo olfativo. A nivel celular el cierre de la puerta del SARS-CoV-2 es el receptor ACE2, que se une a la proteína de espiga (S) del SARS-CoV-2. Además, la proteasa transmembrana serina tipo 2 (TMPRSS2) media el cebado de las subunidades de la proteína S1 y S2 con el receptor ACE2, provocando la activación de los receptores ACE2 y potenciando la adhesión y fusión de membrana del virus con las células infectadas (58,59). El receptor ACE2 está bien distribuido en el cerebro, presentándose

en altas proporciones, especialmente en las células precursoras de los oligodendrocitos y astrocitos que residen en la sustancia negra y la corteza, en las células endoteliales de los capilares cerebrales, en los ventrículos cerebrales, así como en áreas que están directa o indirectamente involucradas en las vías olfativas, incluyendo los núcleos hipotalámicos, la amígdala, el hipocampo y la corteza frontal (60). Este hecho hace que el cerebro sea más vulnerable a la infección del virus SARS-CoV-2 y apoya el potencial neuro invasivo del virus, además de convertirse en una posible diana terapéutica (61).

- **Neuroinvasión a través del eje cerebro-intestino**

Se basa en la importante presencia de receptores ACE2 en los enterocitos del intestino delgado y del colon (60). Además, es la evidencia de que el SARS-CoV-2 puede causar disfunción intestinal (por ejemplo, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal), desequilibrios microbianos en la microbiota intestinal y trastornos inmunológicos relacionados (62,63). Reforzando todas estas evidencias, se encontraron partículas de virus en muestras fecales también hasta 5 semanas después de pasar la infección (64).

- **Neuroinvasión a través del nervio vago**

En biopsias humanas, el SARS-CoV-2 se ha detectado por inmunohistoquímica en todos los tipos de células diferenciadas de la mucosa de las vías respiratorias y del epitelio alveolar (65). Se ha propuesto el nervio vago-núcleo del tracto solitario procedente de los pulmones como una importante vía de transporte del virus hacia el cerebro. Se ha sugerido que el virus ataca el nervio vago al infectar el pulmón (66). Por lo tanto, el nervio vago se propone como otra diana terapéutica para las alteraciones cerebrales en COVID-19(67).

- **Mecanismos del SARS-CoV-2 que causan afectación cerebral**

Aunque el mecanismo exacto del daño en el cerebro originado por el SARS-CoV-2 aún se desconoce, la combinación de inflamación, estado de hipoxia e infecciones secundarias, entre otras consecuencias de la infección, se mencionan como las principales causas de la lesión cerebral. A continuación, se explica cada uno de estos mecanismos.

- **Neuroinflamación**

La infección sistémica causada por el SARS-CoV-2 activa el sistema inmunológico del huésped, especialmente los leucocitos, que producen una tormenta de citoquinas, interleucinas (IL) y anticuerpos, y estimula a los macrófagos y monocitos, activando el sistema inmunológico y conduciendo a un estado general de inflamación (68). En el cerebro los leucocitos se activan aún más por la interacción entre los receptores de quimiocinas expresados en sus membranas y las quimiocinas que circulan en el cerebro, junto con las alteraciones inducidas por el virus de las moléculas de adhesión endotelial y las proteínas de unión de la barrera hemato-encefálica (BHE), produciendo su disrupción y favoreciendo la neuroinvasión viral. Una vez que el virus atraviesa la BHE, pasa del torrente sanguíneo al cerebro, escapando del sistema inmunitario y colonizando el LCR, estimulando las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglía) y las neuronas, generando un proceso de Neuroinflamación (69). Se ha observado que la inflamación sistémica genera una disminución de las monoaminas y de los factores neutrófilos, activando a su vez la microglía, aumentando el glutamato y el N-metil-D-aspartato (NMDA), y favoreciendo la excitotoxicidad (70). Los hallazgos más comunes en los pacientes con COVID-19 afectados neurológicamente, son cambios neuropatológicos leves con una pronunciada neuroinflamación en el tronco cerebral (71). A este respecto, los estudios clínicos sobre casos graves y moderados de COVID-19 han informado de un aumento destacado de los niveles plasmáticos de interleucinas (IL2, IL7, IL10), factor estimulante de colonias de granulocitos (GSCF), proteína humana inducible por interferón 10 (IP10) proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos-1alfa (MIP1A) y factor de necrosis tumoral (TNF α), lo que favorece la teoría de que posiblemente se produzca un estado exagerado de inflamación durante la infección. Estas situaciones fueron reportadas especialmente en personas mayores, contribuyendo a la letalidad de la infección en este grupo (29,41,72). También se ha encontrado un aumento de citoquinas proinflamatorias e interleucinas (TNF α , IL-6, IL-12p70, IL-10) en el LCR de los pacientes con COVID-19 asociado a daños neurológicos graves, como por ejemplo el ictus(73).

- **Hipoxia**

La hipoxia es otro mecanismo potencial implicado en la aparición de los síntomas neurológicos causados por este virus, principalmente causados por las alteraciones en el intercambio de gases por el sistema respiratorio (74). Una de las consecuencias es que la hipoxia induce un metabolismo anaeróbico en las mitocondrias de las células neuronales que resulta en una sobreproducción de ácido láctico (75). Los altos niveles de ácido y la disminución del pH provocan vasodilatación intracerebral, edema cerebral, obstrucción del flujo sanguíneo cerebral, encefalopatía isquémica hipóxica y cefalea (76). Además, si se produce una hipoxia prolongada, puede aparecer hipertensión intracraneal, lo que induce la alteración de la BHE, la activación de las células de la glía, la lesión de las células oligodendrogliales, la desmielinización, las microhemorragias de la sustancia blanca y la lesión celular (75). Por lo tanto, en pacientes de alto riesgo con enfermedades cardiovasculares, la hipoxia también puede inducir la aparición de síntomas neurológicos como el accidente cerebrovascular isquémico agudo, aumentando el riesgo de muerte (77). En este sentido, mediante el uso de resonancia magnética se describió el daño cerebral hipóxico en pacientes con infección grave por COVID-19 hospitalizados en la UCI (78). Desafortunadamente, también se encontraron eventos cerebrovasculares en la infección por COVID-19, teniendo una etiología multifactorial que debe ser estudiada, ya que es un factor de riesgo causante de morbilidad y mortalidad.

En el estudio de Hernández Fernández et. al. (79) se evidencio que en las biopsias cerebrales de algunos pacientes con COVID-19 afectados por problemas cerebrovasculares se encontraron signos de microangiopatía trombótica y lesión endotelial, lo que sugiere que la alteración endotelial es el principal mecanismo de daño. También se encontró microangiopatía trombótica, pérdida de autorregulación y mayor predisposición al sangrado en las pruebas de neuroimagen de estos pacientes.

En el estudio de Meinhart et. al.(53) en concordancia, alteraciones morfológicas como lesión hipóxica con pérdida neuronal encefalitis, meningitis, hemorragia petequeial, hemorragia perivascular, lesión/degeneración axonal, cúmulos de macrófagos en la sustancia blanca, apariencia perivascular tipo encefalomiелitis aguda diseminada, áreas

microscópicas focales de necrosis con pérdida central de sustancia blanca y marcada lesión axonal, astrogliosis, infiltrados linfocíticos e infartos microscópicos, fueron encontrados mediante el uso de técnicas histológicas, como se informa en un meta-análisis que incluye 662 pacientes de 58 estudios.

Infecciones secundarias

El cerebro sin la protección óptima debido al deterioro de la BHE, causado por el virus del SARS-CoV-2, se vuelve vulnerable. En estas condiciones, es más fácil que otros patógenos lleguen al SNC (77). Por lo tanto, las complicaciones neurológicas podrían deberse también a infecciones intracraneales secundarias, que podrían causar síntomas neurológicos en los pacientes con COVID-19(77), como encefalitis, posiblemente con endoteliosis neurovascular concurrente y desregulación del sistema renina-angiotensina (SRA) del SNC (80).

COMPLICACIONES

Se han notificado varios casos de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19.

Mao et. al. (9) demostró que el 36,4% de los pacientes con COVID-19 experimentaron manifestaciones neurológicas. Los pacientes con manifestaciones clínicas graves de COVID-19 tenían más probabilidades de experimentar síntomas neurológicos en comparación con los que tenían una enfermedad leve.

Huang et. al. (81) los datos confirmaron la incidencia de complicaciones neurológicas en los pacientes con COVID-19, incluyendo cefalea (8%) y mialgia o fatiga (44%).

Wang et. al. (10) informó de que los trastornos olfativos (35,7-85,6%) y gustativos (33,3-88,8%) son manifestaciones neurológicas comunes de la COVID19.

Oxley et. al. (82) informó de cinco casos de pacientes con COVID-19, cuatro varones y una mujer menores de 50 años, que sufrieron un accidente cerebrovascular.

Beyrouiti et. al. (83) describió los rasgos característicos del accidente cerebrovascular isquémico en seis pacientes con COVID-19.

Li et. al. (84) recalco que el 4,6% desarrollaron un ictus isquémico agudo y un paciente (0,5%) sufrió una hemorragia intracerebral.

Jain et. al. (85) investigaron los datos de los estudios de neuroimagen y el posible impacto de los acontecimientos neurológicos en los resultados de los pacientes de COVID-19. Llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 3218 pacientes que ingresaron en un hospital terciario de la ciudad de Nueva York. Los datos demostraron que la prevalencia del ictus agudo entre los pacientes con COVID-19 era del 1,1%.

Merkler et. al. (86) descubrió que entre 1916 pacientes que acudieron al servicio de urgencias o fueron hospitalizados, 31 pacientes (1,6%) desarrollaron un ictus isquémico agudo.

Craen et. al. (87) informó un caso de hemorragia subaracnoidea en una paciente de 66 años con antecedentes médicos significativos de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia. La paciente presentó inicialmente una parada cardíaca que se resolvió espontáneamente con la reanimación cardiopulmonar (RCP), fue intubada tras su llegada al servicio de urgencias y su radiografía de tórax mostró un infiltrado bilateral, prueba del SARS-CoV-2 positiva.

Scullen et. al. (88), reportó que de 76 pacientes en estado crítico con COVID-19, un total de 23 pacientes tenían una evidencia de afectación neurológica con un 74% de pacientes que presentaban encefalopatía, y un 7% presentaban encefalopatía necrotizante aguda.

Poyiadji et. al. (89) informó un caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda. Paciente mujer de 50 años que se presentó con quejas respiratorias, incluyendo tos, y fiebre, además de un estado mental alterado. El análisis del LCR fue negativo para infecciones bacterianas y negativo para infecciones virales comunes. Durante la evaluación inicial no se realizaron pruebas de infección por SARS-CoV-2 en el LCR.

Sin embargo, el paciente fue diagnosticado posteriormente con COVID-19 basándose en los resultados de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR).

Moriguchi et. al. (90) la detección del ARN del SARS-CoV-2 en el SNC se describió en un paciente varón de 24 años con meningitis y encefalitis que presentaba fiebre, dolor de cabeza y fatiga generalizada.

Zhao et. al. (91) reportó un caso de mielitis aguda en un paciente de 66 años con COVID-19. Ingresó en el hospital por fatiga y fiebre durante los dos días anteriores al ingreso. Positivo en la prueba del SARS-CoV-2 y su tomografía computarizada mostró cambios en los pulmones.

Finsterer et. al. (92) revisó 24 casos de síndrome de Guillain-Barré que estaban potencialmente asociados a COVID-19. Entre estos casos, los pacientes varones y de edad avanzada fueron los más afectados, y la mayoría de los casos se produjeron después de la aparición de los síntomas de COVID-19, con una latencia media de 9 días. El subtipo de enfermedad predominante observado fue la poli-radiculoneuropatía aguda, inflamatoria y desmielinizante, que representó el 58% de los casos. En particular, el análisis del LCR fue negativo para los virus. Casi el 29% de los pacientes necesitaron ventilación artificial, y esto se debió al síndrome de Guillain-Barré más que a la gravedad de la infección por COVID-19 en sí. En general, los pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Zanin et. al. (93) presentó el caso de una mujer de 54 años que fue ingresada en el hospital debido a la pérdida de conciencia en su casa. Su escala de coma de Glasgow era de 12, se descubrió que tenía una disfunción gustativa y olfativa antes de perder el conocimiento. La investigación posterior confirmó la infección por SARS-CoV-2. Su estado se deterioró y sufrió dos convulsiones confirmadas por EEG.

Vollono et. al. (94) informó de estatus epiléptico focal como presentación inicial en un paciente con COVID-19. La paciente era una mujer de 78 años con hipertensión y epilepsia postencefálica controlada con fármacos. Tras un periodo de 2 años sin convulsiones, desarrolló un epiléptico focal que fue confirmado por el EEG. La resonancia magnética mostró una gran zona de gliosis y atrofia del lóbulo temporalparietal izquierdo causada por su enfermedad anterior. La prueba del SARS-CoV-2 fue positiva y los resultados de las pruebas de laboratorio mostraron linfopenia, trombocitopenia y elevación de la PCR.

Gefen et. al. (95) con un caso pediátrico, paciente 16 años con COVID-19 y rabdomiólisis. El paciente tenía antecedentes médicos de trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, obesidad mórbida, apnea obstructiva del sueño y eczema. Presentó una historia de fiebre de un día de duración, mialgias y disnea de esfuerzo durante 4 días, y orina de color oscuro durante 2 días. Los análisis de sangre del paciente mostraron una elevación del nivel de aspartato transaminasa (AST) (839 U/L), del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) (157 U/L) y del nivel de creatina quinasa (CK) (427,656 U/L). El análisis de orina reveló sangre en la orina con 11-25 RBC/HPF y 6-10 WBC/HPF. El paciente fue sometido a la prueba de COVID-19 y el resultado fue positivo. Recibió fluidos intravenosos con bicarbonato de sodio y cloruro de potasio. Los niveles de CK mejoraron los días siguientes, pero no mejoró la mialgia, que requirió tratamiento con paracetamol. Los líquidos intravenosos se suspendieron después de 11 días, y el paciente fue dado de alta al día 12 con un nivel de CK de 6526 U/L.

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar las complicaciones neurológicas asociadas a infección por COVID19.

ESPECÍFICOS

- Describir los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de las manifestaciones neurológicas del COVID-19
- Identificar las complicaciones neurológicas secundarias a infección por COVID19.
- Establecer los factores asociados al desarrollo de complicaciones neurológicas por COVID-19.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

DISEÑO METODOLÓGICO

Es una revisión amplia de la literatura, sobre las complicaciones neurológicas que se presentan en pacientes con COVID-19.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Publicaciones realizadas sobre las complicaciones neurológicas que se presentan en pacientes con COVID-19, los mecanismos de neuroinvasión y los factores de riesgos asociados, publicados desde enero del 2022 hasta noviembre 2022, en idioma inglés y español.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Publicaciones que no cumplan con los criterios previamente mencionados.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de manuscritos publicados.

TÉRMINOS DE LA BÚSQUEDA O PALABRAS CLAVE

Se diseñó la búsqueda de datos empleando términos Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), simultáneamente con operadores lógicos como; and, not, or.

Términos MeSH: ("COVID-19 / neurological complications" [Mesh], "COVID-19 / neuroinvasive mechanisms" [Mesh], "COVID-19 / risk factors / neurological complications" [Mesh], ("SARS COV-2 / neurological complications" [Mesh], "SARS COV-2 / neuroinvasive mechanisms" [Mesh], "SARS COV-2 / risk factors / neurological complications" [Mesh]).

Términos DeCS: Complicaciones Neurológicas, COVID-19, Mecanismo de neuroinvasión, Factores de Riesgo.

PROCESO DE RECOPIACIÓN Y EXTRACCIÓN DE DATOS

Se seleccionaron las publicaciones estableciendo solo en los criterios de inclusión propuestos, la extracción de la información se apoyó en la destreza PICOS que por sus siglas se divide en p: participantes, I: intervención, C: comparación, O: Outcomes (resultado) y S: Diseño metodológico, detallada en la Guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Sumando a la estrategia PICOS se añadió autor, país, año de publicación, diseño del estudio de los artículos.

BIBLIOMÉTRICA

La métrica fue la propuesta por la Scimago Journal Rank (SJR), donde el ranking de calidad de las revistas y estudios corresponden a los cuartiles del 1 al 4.

BUSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

El esquema de elección de los estudios se evidencia en la ilustración 1. La búsqueda inicial arrojó 33268 artículos, de estos 11458 se eliminaron por duplicados, 18697 se eliminaron por cribado del título y/o resumen. Se analizaron 683, de este grupo 289 publicaciones fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión, 342 artículos se eliminaron por datos incompletos y de estos se incluyeron 52 publicaciones que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

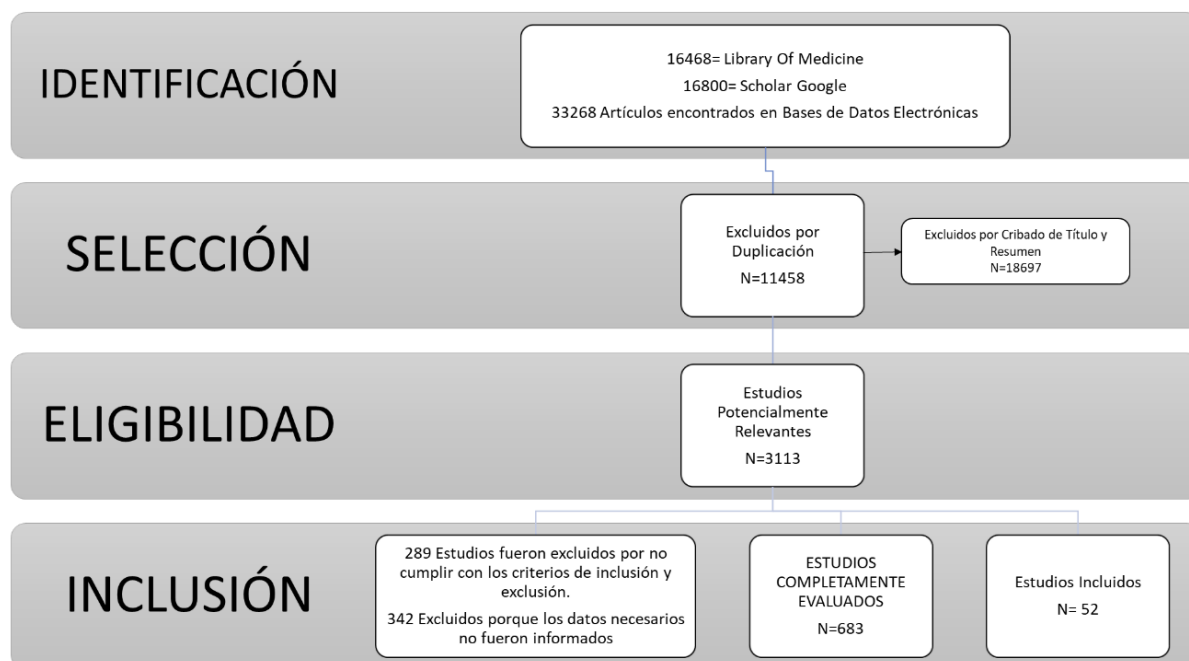


Ilustración 1 Flujograma de Selección de Publicaciones según el Método PRISMA

En relación con la calidad de evidencia científica como se observa en la tabla 1 el 69,23% pertenecen al primer cuartil según la SJR.

Tabla 1 Métrica de la bibliografía utilizada

36	Q1
9	Q2
5	Q3
2	Q4

SÍNTESIS DE RESULTADOS

Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión definidos en el protocolo del estudio fueron evaluados y seleccionados por el método PRISMA. Durante el proceso de selección de la información se obtuvieron referencias duplicadas, “literatura gris” (resúmenes de congresos y publicaciones, publicaciones con actualizaciones en la misma serie, etc.).

Luego de la selección de las publicaciones con el “texto completo” de los artículos previamente revisados fueron comparados con una lista de elementos que se

incluyeron en las publicaciones según la declaración de PRISMA. Este proceso de selección se valida con el diagrama de flujo utilizado con el enfoque PRISMA, que estratifica las pérdidas de estudios en la selección de identificación-cribadoeleggibilidad.

LISTA DE DATOS

Los datos o variables aplicadas en esta revisión para la obtención de la información se fundamentaron en base a los objetivos, se incluyó: estudio, año y país de publicación, población estudiada, resultados (diagnostico, severidad, manejo, complicaciones neurológicas, mortalidad) de la infección por COVID-19.

ASPECTOS ÉTICOS

El autor no mostro conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado por el autor.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Las características de los artículos seleccionados para la revisión se exponen a continuación divididos por lo objetivos establecidos para la redacción de esta.

MECANISMOS DE NEURO INVASIÓN DEL COVID-19

Aunque hay varias rutas sugeridas para el ingreso del SARS-CoV-2 al sistema nervioso, el mecanismo exacto de su neuroinvasión no está claro. El virus puede invadir directamente el tejido nervioso debido a su detección en el LCR o tejido cerebral. Para invadir diferentes órganos, el SARS-CoV-2 puede propagarse a través del torrente sanguíneo. Además de la ruta hemática, la ruta linfática también se considera una posible vía para que el virus ingrese al SNC. La invasión viral directa es otra hipótesis para la entrada de virus al SNC.

Para llegar a definir cuáles son las posibles rutas de entrada del virus y a la afectación al SNC se utilizó 13 artículos científicos publicados en los últimos 2 años, de los cuales 1 fue un estudio de tipo retrospectivo (53), 1 reporte de caso (52), 9 artículos de revisión (54,55,62,96–101) y 2 revisiones sistemáticas (102,103), 8 de estos estudios corresponden a Q1(52–54,96,97,99,102,103) según la Scimago Journal Rank, 1 es Q2(55), 3 son Q3(62,98,100) y 1 es Q4(101).

Tabla 2 Mecanismo de Invasión del SARS-COV-2 al SN

Autor	País	Título	Año de Publicación	Diseño	Muestra	Resultados	Cuartil
Xiang et. al.(52)	China	Case Report: Identification of SARS-CoV-2 in Cerebrospinal Fluid by Ultrahigh-Depth Sequencing in a Patient With Coronavirus Disease 2019 and Neurological Dysfunction	2020	Reporte de caso	1 paciente	Informamos de la obtención de la secuencia completa del genoma del SRAS-Coronavirus-2 (SRAS-CoV-2) a partir de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante secuenciación de ultraprofundidad.	Q1
Meinhardt et. al.(53)	Alemania	Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with	2021	Estudio Retrospectivo	Análisis el micromedio celular mucoso-nervioso de nerviosos olfatorios consecutivos y	4 de las 20 muestras de mucosa olfativa positivas para el ARN del SARS-CoV-2 y en 1 de las 6 muestras de úvula positivas para el ARN del SARS-CoV-2	Q1

		COVID-19			regiones definidas del SNC, en el material de autopsia de 33 individuos con COVID-19 (n = 22 hombres y n = 11 mujeres) examinados entre marzo y agosto de 2020		
Montalvan et. al.(102)	USA	Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review	2020	Revisión Sistemática	Un total de 67 estudios fueron incluidos en el análisis final de estudios experimentales, informes de casos, series de casos, series de cohortes y revisiones sistemáticas relacionadas con las manifestaciones neurológicas del SRAS-CoV-2 y otras infecciones por coronavirus humanos.	La infección a través de la placa cribiforme y el bulbo olfativo y la diseminación a través de la transferencia trans-sináptica son algunos de los mecanismos propuestos.	Q1
Conde et. al.(54)	Colombia	Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations	2020	Artículo de Revisión	17 artículos publicados entre 1990 y 2020	Una vez que el virus ha pasado el tracto orofaríngeo, podría llegar al cerebro proveniente de terminaciones nerviosas sensoriales y motoras, por diseminación axonal a áreas cerebrales.	Q1
Anoop y Kavita (55)	India	Pulmonary Edema in COVID19-A Neural Hypothesis	2020	Artículo de Revisión	6 artículos publicados en 2020	La inflamación del núcleo del tracto solitario (NTS) mediada por el SARS-CoV-2 puede desempeñar un papel en la exacerbación aguda del edema pulmonar y la coagulación microvascular en los pacientes con COVID-19.	Q2
Li et. al.(104)	China	COVID-19, cilia, and smell	2020	Artículo de Revisión	27 artículos publicados entre 1994 y 2020	Una vez que el virus entra en contacto con el epitelio olfativo, los cilios, proyectados desde la dendrita de las neuronas sensoriales olfativas, se convierten en neuronas accesibles para ser infectadas por el virus	Q1
Jiao et. al.(97)	China	The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to	2021	Artículo de Revisión	50 artículos publicados entre 2020-2021	Demostró en el mono rhesus que el virus SARS-CoV-2 invade el	Q1

		invade the central nervous system of rhesus monkeys				SNC principalmente a través del bulbo olfativo. Posteriormente, los virus al atravesar las barreras cerebrales se extienden rápidamente a áreas funcionales del SNC, como el hipocampo, el tálamo y la médula oblongada.	
Bougakov et. al.(98)	EE.UU	Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19	2020	Artículo de Revisión	110 artículos publicados entre 2003-2020	La infección cerebral directa por SARS-CoV-2 puede ocurrir a través del transporte axonal a través del nervio olfativo, y eventualmente infectar la corteza olfativa y otras estructuras en el lóbulo temporal y, potencialmente, el tronco encefálico. También es posible una ruta hematógena, que implica el cruce viral de la barrera hematoencefálica. Los mecanismos secundarios implican hipoxia debida a insuficiencia respiratoria, así como una respuesta inmunitaria aberrante que conduce a diversas formas de encefalopatía, daño de la sustancia blanca y coagulación sanguínea anormal que provoca un accidente cerebrovascular.	Q3
Sungnak et. al.(99)	Reino Unido	SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes	2020	Artículo de Revisión	27 publicaciones sobre COVID-19 realizadas en 2020	En análisis de múltiples conjuntos de datos scRNA-seq encontró una alta población de receptores ACE2 en las neuronas bipolares de la cavidad nasal, concluye que este factor puede aumentar la probabilidad de la entrada de virus en el cerebro por la vía olfatoria.	Q1
Shi et. al.(62)	China	The role of gut-brain axis in SARA-CoV-2 neuroinvasion: Culprit or innocent bystander?	2021	Artículo de Revisión	10 artículos sobre COVID-19 publicados en 2020	Consideró que la invasión del COVID-19 por la vía digestiva hacia el cerebro generando disfunción de este.	Q3
Chen et. al.(103)	China	COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood-brain barrier dysfunction	2022	Revisión Sistemática, más Metanálisis	67 artículos publicados en 2020	La neuroinvasión y la disfunción de la BHE pueden ser vías potenciales que promueven la entrada del SARS-CoV-2 en el SNC y pueden contribuir al deterioro	Q1

						cognitivo observado durante la progresión de la enfermedad.	
Tang et. al.(100)	Reino Unido	Inflammatory neuropsychiatric disorders and COVID-19 neuroinflammation	2021	Artículo de revisión	Manuscritos publicados de enero a octubre 2021	Postula que la Neuroinflamación desencadenada por el virus, desempeña un papel importante en el inicio y la progresión en enfermedades neuropsiquiátricas	Q3
Alarco et. al.(101)	Peru	Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual.	2021	Artículo de revisión	43 artículos publicados en 2020	En su publicación reporta 3 mecanismos de infección de COVID-19; la ruta transneuronal, la ruta hematogena/linfática, y la ruta digestiva	Q4

Xiang et. al. (52) reportó el primer hallazgo, aunque en bajas cantidades, se encontraron partículas de ARN del SARS-CoV-2 en el LCR de los pacientes de COVID-19 con síntomas neurológicos (por ejemplo, encefalitis, dolor de cabeza, deterioro de la conciencia), mediante el uso de la secuenciación del genoma o la secuenciación de ultra profundidad.

Meinhardt et. al.(53) apoyando el mecanismo de neuroinvasión se encontraron altos niveles de partículas de SARS-CoV-2 en los nervios de los pacientes fallecidos por COVID-19, evaluó la carga viral mediante RT-qPCR en muestras de tejido definidas regionalmente, incluyendo la mucosa olfativa, el bulbo olfativo, el tubérculo olfativo, la mucosa oral (úvula), el ganglio del trigémino, la médula oblonga y el cerebelo, demostraron los niveles más altos de ARN viral para el SARS-CoV-2 dentro de la mucosa olfativa muestreada directamente debajo de la placa cribiforme (n = 20 de 30). Se encontraron niveles más bajos de ARN vírico en la córnea, la conjuntiva y la mucosa oral, lo que pone de manifiesto que las vías oral y oftálmica son otros posibles lugares de entrada del SRAS-CoV-2 en el SNC. En sólo unos pocos casos de autopsia de COVID-19, el cerebelo (n = 3 de 24) fue positivo para el SARS-CoV-2 mediante RT-qPCR. Obtuvo un resultado positivo en 4 de las 20 muestras de mucosa olfativa positivas para el ARN del SARS-CoV-2 y en 1 de las 6 muestras de úvula positivas para el ARN del SARS-CoV-2, pero en ninguno de los otros tejidos analizados en este estudio.

Montalvan et. al. (102) planteo la hipótesis de que la invasión del SNC por el SARSCoV-2 puede ser el resultado de atravesar una de las barreras cerebrales, como la barrera hemato-encefálica o la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo en el plexo coroideo, llegando por vías nerviosas como el nervio olfativo, el nervio trigémino, el eje intestino-cerebro o el nervio vago. Todo ello sustentado en la base de que se identificaron partículas virales en los nervios periféricos.

Conde et. al.(54) postula que los virus pueden llegar al SNC por propagación hematógena o neural. La diseminación neural es posible por la polarización de las neuronas, esta propiedad les da la capacidad de recibir y transferir información. Este transporte puede ser retrógrado o anterógrado y es facilitado por las proteínas llamadas dineína y kinesina, que pueden ser objetivos de los virus. Una vez introducidos en el SNC, los virus pueden generar alteraciones en las neuronas. Es decir, que una vez que el virus ha pasado el tracto orofaríngeo, podría llegar al cerebro proveniente de terminaciones nerviosas sensoriales y motoras, por diseminación axonal a áreas cerebrales luego observadas como afectadas por el virus.

Anoop y Kavita(55) concluye que uno de los tejidos neuronales dañados que se encontró fue el núcleo del tracto solitario, lo que llevó a la coagulación microvascular, el edema pulmonar, el daño de la corteza entorrinal y la tormenta de citoquinas en los pacientes afectados por el COVID-19.

Wei. et. al. (104) en su revisión enuncia que la vía olfativa es la puerta de entrada cerebral más citada para el virus del SARS-CoV-2, una vez que el virus entra en contacto con el epitelio olfativo, los cilios, proyectados desde la dendrita de las neuronas sensoriales olfativas, se convierten en neuronas accesibles para ser infectadas por el virus.

Jiao et. al. (97) exploró el neuro tropismo del SARS-CoV-2 a través de un modelo de primate no humano con COVID-19. Concluyo que en el mono rhesus, el SARS-CoV2 invade el SNC principalmente a través del bulbo olfatorio. Posteriormente, los virus se propagan rápidamente a áreas funcionales del sistema nervioso central, como el hipocampo, el tálamo y la médula oblonga. La infección por SARS-CoV2 induce la inflamación posiblemente dirigiéndose a las neuronas, la microglía y los astrocitos del

SNC. De forma consistente, el SARS-CoV-2 infecta células neuro-derivadas SK-NSH, células gliales derivadas U251 y células endoteliales microvasculares cerebrales in vitro. Hasta donde sabemos, ésta es la primera prueba experimental de la neuroinvasión de SARS-CoV-2 en el modelo NHP, que proporciona importantes conocimientos sobre la patogénesis de SARS-CoV-2 relacionada con el SNC.

Bougakov et. al. (98) en su revisión destacó que la infección cerebral directa por SARSCoV-2 puede ocurrir a través del transporte axonal a través del nervio olfativo, y eventualmente infectar la corteza olfativa y otras estructuras en el lóbulo temporal y, potencialmente, el tronco encefálico. También es posible una ruta hematógena, que implica el cruce viral de la barrera hematoencefálica. Los mecanismos secundarios implican hipoxia debida a insuficiencia respiratoria, así como una respuesta inmunitaria aberrante que conduce a diversas formas de encefalopatía, daño de la sustancia blanca y coagulación sanguínea anormal que provoca un accidente cerebrovascular.

Sungnak et.al. (99) en su publicación recalco que en el análisis de múltiples conjuntos de secuencia de datos de ARN encontró una alta población de receptores ACE2 en las neuronas bipolares de la cavidad nasal, concluyendo que este factor puede aumentar la probabilidad de la entrada de virus en el cerebro por la vía olfatoria.

Shi et. al. (62) Postulo el eje intestino-cerebro. Enuncia que el intestino interviene en la regulación de la función del SNC, interviene en la regulación de la función del SNC de diversas maneras, como el sistema nervioso, el sistema hormonal y el sistema inmunitario. Sabiendo que el SARS-CoV-2 causa disfunción intestinal, desequilibrio microbiano y trastorno inmunitario. A través del eje microbio-intestino-cerebro, es muy probable que el intestino, especialmente las bacterias intestinales, sea el principal enfoque para que el SARS-CoV-2 afecte a la función cerebral. Por lo tanto, la función cerebral se ve afectada.

Chen et. al. (103) postula que el mecanismo de infección de COVID-19 en el cerebro puede estar relacionado con la alta densidad de expresión de receptores ACE2 en el cerebro y otros tejidos orgánicos y la entrada del virus en el cerebro a través del nervio olfativo, el nervio trigémino, el nervio óptico y las vías nerviosas vagas. También es posible otra vía de transmisión sanguínea, que en la que los virus atraviesan la barrera

hematoencefálica (BHE). La información reciente sugiere que el SARS-CoV-2 es capaz de infectar células del SNC, especialmente las células endoteliales microvasculares cerebrales de la BHE. Por lo tanto, la neuroinvasión y la disfunción de la BHE pueden ser vías potenciales que promueven la entrada del SARS-CoV-2 en el en el SNC y pueden contribuir al deterioro cognitivo observado durante la progresión de la enfermedad.

Tang et. al. (100) en su estudio de revisión menciona que existen secuelas neuropsiquiátricas de la infección por COVID-19. Los datos emergentes de COVID-19 sugieren que, en la fase aguda, el daño neuronal generalizado parece ser el resultado de respuestas inmunitarias anormales e hiperactivas y la tormenta de citoquinas se asocia a un mal pronóstico. Lo que postula a que el mecanismo de neuro inflamación es el predecesor de muchas de las complicaciones neurológicas (encefalitis, sx de guillan barre, convulsiones, trastornos inespecíficos) asociadas a COVID-19.

Alarco et. al. (101) revisa y describe los potenciales mecanismos de invasión del virus al sistema nervioso. Sobre la base de estudios precedentes en coronavirus similares (MERS-CoV y SARS-CoV) y la evidencia actual, se planteó que las posibles rutas de neuroinvasión que emplea el SARS-CoV-2 son la transneuronal (vía axonal retrógrada, a través de los nervios periféricos), la hematogena/linfática (libre a través de la sangre y linfa o en el interior de las células inmunes) y la digestiva (mediante disrupción de la barrera intestinal).

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19

La afectación neurológica en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) corresponde a tres situaciones: (a) manifestaciones neurológicas de la infección vírica, (b) complicaciones neurológicas postinfecciosas, y (c) infección en pacientes con comorbilidad neurológica. Las manifestaciones neurológicas pueden subdividirse a su vez en sintomatología del sistema nervioso central (cefalea, mareo, alteración del sensorio, encefalitis ataxia, accidente cerebrovascular y convulsiones) y del sistema nervioso periférico (lesión del músculo esquelético y afectación de nervios periféricos, incluidas hiposmia e hipogeusia). Las complicaciones neurológicas postinfecciosas

incluyen afecciones desmielinizantes. La movilidad reducida y la demencia como comorbilidades pueden predisponer al paciente a padecer una infección vírica.

Para llegar a determinar cuáles son las complicaciones neurológicas por COVID-19, se utilizó 32 artículos científicos publicados en los últimos 2 años, de los cuales 8 son estudios de tipo retrospectivo(9,81,84,86,88,103,105), 18 reporte de casos(23,87,89–91,93–95,106–115), 3 series de casos(82,83,92), 2 estudios prospectivos(116,117) y 1 metaanálisis(29), 21 de estos estudios corresponden a Q1(4,9,81–84,86,89,90,92,93,95,105–107,107,109,110,112–114,116) según la Scimago Journal Rank, 8 son Q2(23,85,87,88,91,94,108,111), 2 son Q3(115,117) y 1 es Q4(10).

Tabla 3 Complicaciones neurológicas por SARS-COV-2

Autor	País	Título	Año de Publicación	Diseño	Muestra	Resultados	Cuartil
Mao et. al.(9)	China	Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series Study	2020	Estudio Retrospectivo	214 pacientes de Tres hospitales designados para la atención de COVID-19 del Hospital de la Unión de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong en Wuhan, China.	Manifestaciones del SNC: en el 25%. Dolor de cabeza (13%), mareos (17%), alteración de la conciencia (8%), problemas cerebrovasculares agudos (3%), ataxia (0,5) y convulsiones (0,5%).	Q1
Huang et. al.(81)	China	Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China	2020	Estudio Restrospectivo	41 pacientes con COVID-19 en Wuhan	Cefalea (8%) mialgia o fatiga (44%)	Q1
Chen et. al.(118)	China	Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive Study	2020	Estudio Retrospectivo	99 pacientes con COVID-19	(9%) Confusión (8%) Cefalea	Q1
Lechien et. al.(116)	Países de Europa (Bruselas, Bélgica, París, Francia, España, Italia)	Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study	2020	Estudio transversal	417 pacientes con infección por COVID-19 confirmada por laboratorio en 12 hospitales europeos	357 pacientes (85,6%) desarrollaron disfunción olfativa, con 284 (79,6%) con anosmia y 73 (20,4%) con hiposmia. 342 pacientes (88,8%) desarrollaron disfunción gustativa. Hubo una asociación significativa ($0<0,001$) entre las disfunciones olfativas y	Q1

						gustativas. El sexo femenino se asoció más significativamente con ambas disfunciones ($p<0,001$).	
Wang et. al.(10)	China	Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis	2020	Metaanálisis	41 artículos	Fatiga (23,1-43,3%) Malestar General (13,3-40.1%) Trastornos Olfativos (35,7-85,6%) Trastornos Gustativos (33,3-88,8%) El Sd de Guillain-Barré y la inflamación aguda del cerebro, la médula espinal y las meninges se notificaron repetidamente después de COVID-19.	Q4
Bagheri et. al.(117)	Iran	Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak	2020	Estudio transversal	10069 casos en todas las provincias de Irán entre el 12 y el 17 de marzo de 2020	El 76,24% de los participantes informó de la aparición repentina de anosmia. El 83,38% de estos pacientes también experimentaron pérdida del gusto.	Q3
Oxley et. al.(82)	USA	Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young	2020	Serie de Casos	5 pacientes	ACV	Q1
Beyrouiti et. al.(83)	Reino Unido	Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19	2020	Serie de Casos	6 pacientes	ACV	Q1
Li et. al.(84)	China	Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study	2020	Estudio Retrospectivo	219 con COVID-19	10 (4,6%) desarrollaron un accidente cerebrovascular isquémico agudo y 1 (0,5%) tuvo una hemorragia intracerebral.	Q1
Jain et. al.(85)	USA	COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome	2020	Estudio Retrospectivo	3218 pacientes confirmados por COVID-19 ingresados en hospitales de la ciudad de Nueva York entre el 1 de marzo de 2020 y el 13 de abril de 2020	El 14,1% de los pacientes con COVID-19 ingresados se sometieron a un estudio de neuroimagen. El ACV fue el hallazgo más común en la neuroimagen, observado en el 92,5% de los pacientes con estudios de neuroimagen positivos, y presente en el	Q2

						1,1% de los pacientes de COVID-19 hospitalizados.	
Merkler et. al.(86)	USA	Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza	2020	Estudio Retrospectivo	1916 pacientes con visitas al servicio de urgencias u hospitalizaciones con COVID-19	31 (1,6%; IC 95%, 1,1%-2,3%) tuvieron un ictus isquémico agudo. El ictus fue el motivo de presentación en el hospital en 8 casos (26%). En comparación, 3 de 1486 pacientes con gripe (0,2%; IC 95%, 0,0%-0,6%) tuvieron un ictus isquémico agudo. La probabilidad de ictus fue mayor con la infección por COVID-19 que con la infección por gripe (odds ratio, 7,6; IC del 95%, 2,3-25,2	Q1
Craen et. al.(87)	USA	Novel Coronavirus Disease 2019 and Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Paciente con hemorragia subaracnoidea de 66 años, SARS-CoV-2 positiva, ausencia de reflejos Glasgow 3/15, Fallece	Q2
Saiegh et. al.(106)	USA	Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Hemorragia subaracnoidea, varón de 31 años SARS-CoV-2 positivo. Evolución Favorable.	Q1
Bao et. al.(107)	China	Clinical Features of COVID-19 in a Young Man with Massive Cerebral Hemorrhage—Case Report	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Hemorragia cerebral masiva en el lóbulo temporal izquierdo, los ganglios basales y el área coronal, evolución Favorable.	Q1
Scullen et. al.(88)	USA	Coronavirus 2019 (COVID-19)eAssociated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience	2020	Estudio Retrospectivo	76 pacientes	23 pacientes tenían una evidencia de afectación neurológica con un 74% presentaban encefalopatía, y un 7% presentaban encefalopatía necrotizante aguda.	Q2
Filatov et. al.(108)	USA	Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Hombre de 74 años con COVID-19 que presentaba encefalopatía	Q2
Lu et. al.(105)	China	New onset acute symptomatic seizure and risk factors in	2020	Estudio Retrospectivo	302 COVID-19 positive patients	Ocho pacientes desarrollaron encefalopatía. 84	Q1

		coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study				(27%) pacientes desarrollaron resultados sistémicos o cerebrales directos que aumentaron su riesgo de convulsiones, incluyendo hipoxia (40, 13%). Se observaron alteraciones electrolíticas como hipopotasemia (40, 13%), hiponatremia (34, 11%) e hipocalcemia (22, 7%).	
Hosseini et. al.(109)	Reino Unido	Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy?	2020	Reporte de caso	2 pacientes	Delirio y cambios en el estado mental como síntomas iniciales de COVID-19	Q1
Poyiadji et. al.(89)	USA	COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features	2020	Reporte de caso	1 paciente	Caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda	Q1
Dixon et. al.(110)	Reino Unido	COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Paciente mujer de 59 años con anemia aplásica con transfusiones recurrentes, con convulsiones y alteración del estado de conciencia de 10 días de evolución, en RMN se evidencia encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica difusa.	Q1
Ye et.al.(119)	China	Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Hombre COVID-19+, con deterioro de su estado mental, confusión, con leucopenia, linfopenia, resultados normales de la TC cerebral. Síntomas de enfermedad meníngea y un signo de Babinski positivo. Dx de encefalitis	Q2
Panariello et. al.(111)	Italia	Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Caso de encefalitis en un paciente psiquiátrico de 23 años, diagnosticó encefalitis anti-ARMDA	Q2
Moriguchi et. al.(90)	Japón	A first case of meningitis/encephalitis	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Paciente varón de 24 años con	Q1

		associated with SARS-Coronavirus-2				meningitis y encefalitis, el ARN de SARS-CoV-2 en su LCR, no se detectó en el hisopo nasofaríngeo.	
Zhao et. al.(91)	China	Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report	2020	Reporte de Caso	1 paciente	Caso de mielitis aguda en un paciente de 66 años con COVID-19.	Q2
Finsterer et. al.(92)	Austria	COVID-19 polyradiculitis in 24 patients without SARS-CoV-2 in the cerebro-spinal fluid	2020	Serie de Casos	24 casos	Pacientes varones, de edad avanzada, los casos aparecieron luego de presentar síntomas de COVID-19, con una latencia media de 9 días. La enfermedad predominante observado fue la poli-radiculoneuropatía aguda, inflamatoria y desmielinizante (58%) El LCR fue negativo para los virus.	Q1
Assini et. al.(112)	Italia	New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases	2020	Reporte de casos	2 casos de este síndrome de Guillain-Barré atípico	Sd de superposición de SGB/MF Neuropatía axonal sensorial motora aguda (AMSAN) con deterioro vegetativo masivo, ambas altamente sensibles a las inmunoglobulinas intravenosas.	Q1
Gutiérrez et. al.(113)	España	Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19	2020	Reporte de caso	2 pacientes	Pacientes de 50 y 39 años con anosmia, ageusia, oftalmoparesia internuclear derecha, parálisis oculomotora fascicular derecha, ataxia, arreflexia, disociación albuminocitológica. El primero fue tratado con inmunoglobulina y el segundo con paracetamol	Q1
Zanin et. al.(93)	Italia	SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions	2020	Reporte de caso	1 paciente	Paciente de 54 años, ingresada por pérdida de la conciencia, en RMN identificaron nuevas lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca periventricular, la unión	Q1

						bulbomedular, la médula espinal cervical y la médula espinal dorsal.	
Vollono et. al.(94)	Italia	Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report	2020	Reporte de caso	1 paciente	Paciente de 78 años con estatus epiléptico como presentación inicial de COVID-19.	Q2
Logmin et. al.(114)	Alemania	Non-epileptic seizures in autonomic dysfunction as the initial symptom of COVID-19	2020	Reporte de caso	1 paciente	70 años tuvo muchos episodios de convulsiones, signos vitales normales, desarrolló disnea saturación de 82% y dio positivo en la prueba del SARS-CoV-2.	Q1
Ghiasvand et. al.(115)	Iran	Symmetrical polyneuropathy in coronavirus disease 2019 (COVID-19)	2020	Reporte de caso	1 paciente	Paciente de 68 años SARS COV-2 positivo desarrollo debilidad bilateral de las extremidades inferiores, y sus reflejos tendinoso profundos ausentes, desarrollo SDRA, Fallece.	Q3
Gefen et. al.(95)	USA	Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report	2020	Reporte de caso	1 paciente	Paciente 16 años con COVID-19 y rabdomiólisis.	Q1

SNC: Sistema Nervioso Central, Sd: Síndrome, ACV: Accidente Cerebro Vascular, IC: Intervalo de Confianza, RMN: Resonancia Magnética Nuclear, TC: Tomografía Computarizada, Dx: Diagnostico, ARMDA: anti-Receptor de Metil-D-Aspartato, ARN: Ácido ribonucleico, LCR: Líquido Céfalo Raquídeo, SGB: Síndrome de Guillan Barré, MF: Miller Fisher, AMSAN: Neuropatía axonal sensorial motora aguda, SDRA: Síndrome Distrés Respiratorio Agudo.

Realizado por: William Piedra Salamea

Mao et. al. (9) concluyo que el 36,4% de los pacientes que padecieron COVID-19 experimentaron manifestaciones de tipo neurológicas. Los pacientes con manifestaciones con un cuadro clínico grave de COVID-19 tenían más probabilidades de experimentar síntomas neurológicos en comparación con los que tenían una enfermedad leve. Los eventos relacionados con el SNC fueron más comunes que las manifestaciones del SNP. El 24,8% de los pacientes presentamos manifestaciones del

SNC, como dolor de cabeza, alteración de la conciencia, mareos, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones. cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones, y sólo el 8,9% de los pacientes presentaron síntomas del SNP, como del gusto, el olfato y la vista. Los síntomas musculoesqueléticos se observaron en el 10,7% de los pacientes.

Huang et. al.(81) en su estudio realizado en Enero del 2020 en 41 pacientes ingresados en el Hospital Jin Yin-tan (Wuhan, China), quien describió las características de los pacientes infectados con COVID-19, los datos confirmaron los síntomas comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (40 [98%] de 41 pacientes), tos (31 [76%]) y mialgia o fatiga (18 [44%]); los síntomas menos comunes fueron producción de esputo (11 [28%] de 39), cefalea (tres [8%] de 38), hemoptisis (dos [5%] de 39) y diarrea (uno [3%] de 38). La disnea se desarrolló en 22 (55%) de 40 pacientes (mediana de tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta la disnea 8-0 días [IQR 5- 0-13-0]). 26 (63%) de los 41 pacientes tenían linfopenia. Los 41 pacientes tenían neumonía con hallazgos anormales en la TC de tórax. Las complicaciones incluyeron síndrome de dificultad respiratoria aguda (12 [29%]), lesión cardíaca aguda (cinco [12%]) e infección secundaria (cuatro [10%]). 13 (32%) pacientes fueron ingresados en una UCI y seis (15%) murieron.

Chen et. al. (118), en su estudio de tipo retrospectivo realizado en el Hospital Wuhan Jinyintan en el que participaron 99 pacientes con COVID-19, informó de la observación de manifestaciones neurológicas inespecíficas, como cefalea, alteración del estado mental y dolor muscular. Los pacientes tenían manifestaciones clínicas de (83%), tos (82%), dificultad para respirar (31%), dolor muscular (11%), confusión (9%), dolor de cabeza (8%), dolor de garganta (5%), rinorrea (4%), dolor torácico (2%), diarrea (2%) y náuseas y vómitos (1%), 17 pacientes desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda y, entre ellos, 11 pacientes empeoraron en un corto período de tiempo y fallecieron por falla multiorgánica.

Lechien et. al. (116) informaron de la incidencia de disfunciones olfativas y gustativas en el 85,6% y el 88,0% de los pacientes, respectivamente. Entre estos pacientes, el 11,8% indicó que la disfunción olfativa precedía a otros síntomas, determinaron que las

mujeres y los pacientes más jóvenes informaban con más frecuencia de pérdida de olfato.

Wang et. al. (10) informó de que los trastornos olfativos (35,7-85,6%) y gustativos (33,3-88,8%) son manifestaciones neurológicas comunes de la COVID19.

Bagheri et al. (117) encontró una correlación significativa entre la anosmia y la positividad de COVID-19 en diferentes provincias de Irán (coeficiente de correlación de Spearman: 0,87, valor $p < 0,001$). Además, los que tenían anosmia eran más propensos a tener disgeusia y sin los típicos síntomas de fiebre/tos/disnea.

Beyrouiti et. al. (83) describió los rasgos característicos del accidente cerebrovascular isquémico en seis pacientes con COVID-19. En particular, todos los pacientes presentaban una oclusión de un vaso grande, y la mayoría de ellos presentaban un estado de hipercoagulación. Curiosamente, uno de los pacientes tuvo un accidente cerebrovascular como presentación inicial de la COVID-19.

Li et. al. (84) y sus colegas analizaron 219 pacientes con COVID-19 en un estudio retrospectivo. Descubrieron que 10 pacientes (4,6%) desarrollaron un ictus isquémico agudo y un paciente (0,5%) sufrió una hemorragia intracerebral. Los pacientes eran más propensos a tener hipertensión y estado hipercoagulación y el ictus indicaba un marcador de mal pronóstico.

Jain et. al. (85) investigaron los datos de los estudios de neuroimagen y el posible impacto de los acontecimientos neurológicos en los resultados de los pacientes de COVID-19. Llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 3218 pacientes que ingresaron en un hospital terciario de la ciudad de Nueva York. Los datos demostraron que la prevalencia del ictus agudo entre los pacientes con COVID-19 era del 1,1%. Además, el ictus fue el hallazgo más común de los estudios de neuroimagen y su incidencia fue un indicador de los malos resultados de los pacientes.

Merkler et. al. (86) descubrió que entre 1916 pacientes que acudieron al servicio de urgencias o fueron hospitalizados, 31 pacientes (1,6%) desarrollaron un ictus isquémico agudo.

Hemorragia Intracraneal

La hemorragia subaracnoidea es una condición médica crítica que implica un sangrado en el espacio subaracnoideo, que se encuentra entre la capa aracnoidea y la piamadre que contiene LCR.

Craen et. al. (87) informó un caso de hemorragia subaracnoidea en una paciente de 66 años con antecedentes médicos significativos de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia. La paciente presentó inicialmente una parada cardíaca que se resolvió espontáneamente con la reanimación cardiopulmonar (RCP), fue intubada tras su llegada al servicio de urgencias y su radiografía de tórax mostró un infiltrado bilateral, prueba del SARS-CoV-2 positiva. El TAC cerebral reveló una hemorragia subaracnoidea, no respondía a estímulos, ausencia de movimientos oculocefálicos y vestibulocefálicos, con evolución desfavorable pues el paciente falleció.

Saiegh et. al. (106) con un caso de hemorragia subaracnoidea en un paciente varón de 31 años que presentaba síntomas de infección del tracto respiratorio superior, fiebre leve, malestar, tos y artralgia, el cual desarrolló una cefalea intensa de aparición repentina y pérdida de conciencia. Un TAC craneal reveló una hemorragia subaracnoidea. Se intubó al paciente y se le colocó un drenaje ventricular externo. SARS-CoV-2 positivo. El paciente fue extubado al segundo día de la intubación, sus síntomas mejoraron gradualmente y fue dado de alta para rehabilitación.

Bao et. al. (107) reportó un caso de hemorragia cerebral masiva en el lóbulo temporal izquierdo, los ganglios basales y el área coronal irradiada en un hombre de 38 años. El paciente se presentó inicialmente en un centro de salud local con vómitos, cambios en la conciencia y caídas mientras cenaba. Los análisis de sangre del paciente mostraron un aumento del porcentaje de neutrófilos (91,3%) y una disminución del porcentaje de linfocitos (2,9%), así como niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad (70,7 mg/L). El paciente fue sometido a la prueba del SARSCoV-2 y resultó positivo.

Encefalopatía

Se han documentado muchas formas de encefalopatía asociada a COVID-19 como características clínicas de la infección por SARS-CoV-2(88).

Scullen et. al. (88), reportó que de 76 pacientes en estado crítico con COVID-19, un total de 23 pacientes tenían una evidencia de afectación neurológica con un 74% de pacientes que presentaban encefalopatía, y un 7% presentaban encefalopatía necrotizante aguda.

Filatov et. al. (108) informaron del caso de un hombre de 74 años con COVID-19 que presentaba encefalopatía. La tomografía computarizada de la cabeza y los estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron negativos para cualquier infección. El EEG mostró evidencia de encefalopatía, disfunción focal del lóbulo temporal y posible eliptogenia.

Hosseini et. al. (109) reportó dos casos que presentaron delirio y cambios en el estado mental como síntomas iniciales de COVID-19. El primer caso fue un paciente masculino de 46 años que desarrolló delirio y confusión después de experimentar un dolor de cabeza durante dos días. Las pruebas de laboratorio del paciente y los estudios de imagen no presentaban ningún problema. Se le hizo una prueba de infección por SARS-CoV-2 y el resultado fue positivo. El segundo caso fue el de una paciente de 79 años que experimentó confusión y dificultades de comunicación verbal seguidas de convulsiones. La paciente dio positivo en la prueba de infección por SARS-CoV-2.

Lu et. al. (105) en su estudio retrospectivo, con 304 pacientes, 8 pacientes desarrollaron encefalopatía. 84 (27%) pacientes desarrollaron resultados sistémicos o cerebrales directos que aumentaron su riesgo de convulsiones, incluyendo hipoxia (40, 13%). Se observaron alteraciones electrolíticas como hipopotasemia (40, 13%), hiponatremia (34, 11%) e hipocalcemia (22, 7%).

Encefalopatía Necrotizante Hemorrágica Aguda

Poyiadji et. al. (89) informó un caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda. Paciente mujer de 50 años que se presentó con quejas respiratorias, incluyendo tos, y fiebre, además de un estado mental alterado. El análisis del LCR fue negativo para infecciones bacterianas y negativo para infecciones virales comunes. Durante la evaluación inicial no se realizaron pruebas de infección por SARS-CoV-2 en el LCR. Sin embargo, el paciente fue diagnosticado posteriormente con COVID-19 basándose en los resultados de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR). El estudio de imágenes por resonancia magnética (IRM) del cerebro de la paciente demostró la presencia de hiperintensidad en los lóbulos temporales mediales bilaterales y en el tálamo.

Dixon et. al. (110) presento un caso de una mujer de 59 años con anemia aplásica. La paciente fue diagnosticada posteriormente con COVID-19. Además, se confirmó la existencia de linfocitopenia y trombocitopenia grave en los análisis de sangre del paciente. Los resultados de los estudios de imagen revelaron patrones consistentes con el diagnóstico de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica difusa.

Encefalitis

Ye et. al. (119) y colegas informaron de un hombre diagnosticado de COVID-19 que presentó un deterioro de su estado mental, confusión, con leucopenia, linfopenia, apariencia de vidrio esmerilado en la TC de tórax, y resultados normales de la TC cerebral. El paciente también tenía síntomas de enfermedad meníngea y un signo de Babinski positivo. Por lo tanto, se realizó un análisis del LCR que no mostró anomalías, excepto una presión elevad. Una cuidadosa evaluación neurológica adicional llevó a un diagnóstico de encefalitis.

Encefalitis anti-Receptor de Metil-D-Aspartato (ARMDA).

Panariello et. al. (111) informaron de un caso de encefalitis en un paciente psiquiátrico de 23 años en la región de Lombardía (Italia), presentaba agitación psicomotriz, ansiedad, rasgos psicóticos que incluían desorganización del pensamiento, delirios persecutorios y alucinaciones auditivas durante tres días. El paciente fue hospitalizado,

se le diagnosticó COVID-19 al ingreso, conocido consumidor de drogas ilícitas desde los 18 años. Tres semanas luego el ingreso, los síntomas neurológicos del paciente empeoraron y desarrolló disfagia grave, discinesias e inestabilidades autonómicas, presentaba hiponatremia, aumento de los niveles de interleucina 6 (IL6) y anticuerpos anti-ARMDA en el LCR. Se le diagnosticó encefalitis anti-ARMDA y se le trató con altas dosis de dexametasona e inmunoglobulina intravenosa, lo que mejoró su estado clínico.

Meningitis/Encefalitis

Moriguchi et. al. (90) la detección del ARN del SARS-CoV-2 en el SNC se describió en un paciente varón de 24 años con meningitis y encefalitis que presentaba fiebre, dolor de cabeza y fatiga generalizada. El paciente fue diagnosticado de gripe en el momento de la presentación y fue tratado con laninamivir y agentes antipiréticos, sus síntomas empeoraron durante nueve días y desarrolló una alteración de la conciencia y una convulsión generalizada que duró un minuto. Tenía una escala de coma de Glasgow de 6, y experimentó rigidez en el cuello. La RMN reveló una hiperintensidad a lo largo de la pared del cuerno inferior del ventrículo lateral derecho. Aunque se detectó ARN de SARS-CoV-2 en su LCR, no se detectó en el hisopo nasofaríngeo.

Mielitis aguda

Zhao et. al. (91) reportó un caso de mielitis aguda en un paciente de 66 años con COVID-19. Ingresó en el hospital por fatiga y fiebre durante los dos días anteriores al ingreso. Positivo en la prueba del SARS-CoV-2 y su tomografía computarizada mostró cambios en los pulmones. El paciente continuó con fiebre alta de 40 °C y desarrolló debilidad en ambos miembros inferiores con incontinencia urinaria e intestinal. La sensibilidad en los miembros inferiores estaba deteriorada por debajo del nivel de T10, sin embargo, la sensibilidad en los miembros superiores permanecía intacta a un nivel de T10 o superior. El diagnóstico de mielitis aguda se hizo en base a los de la evaluación del paciente.

Trastornos desmielinizantes

- **Síndrome de Guillain-Barré**

El primer informe sobre el síndrome de Guillain-Barré asociado a COVID-19 que conocemos no fue concluyente. Sigue sin estar claro si el caso fue una coincidencia o está directamente relacionado con COVID-19(120). Sin embargo, estudios posteriores han aportado pruebas de la posible asociación de COVID-19 con el síndrome de Guillain-Barré. En 1.000-1.200 pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital del norte de Italia, se notificaron cinco casos de síndrome de Guillain-Barré (121).

Finsterer et. al. (92) revisó 24 casos de síndrome de Guillain-Barré que estaban potencialmente asociados a COVID-19. Entre estos casos, los pacientes varones y de edad avanzada fueron los más afectados, y la mayoría de los casos se produjeron después de la aparición de los síntomas de COVID-19, con una latencia media de 9 días. El subtipo de enfermedad predominante observado fue la poli-radiculoneuropatía aguda, inflamatoria y desmielinizante, que representó el 58% de los casos. En particular, el análisis del LCR fue negativo para los virus. Casi el 29% de los pacientes necesitaron ventilación artificial, y esto se debió al síndrome de Guillain-Barré más que a la gravedad de la infección por COVID-19 en sí. En general, los pacientes tuvieron una buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Assini et. al. (112) documentó dos casos de este síndrome de Guillain-Barré atípico. El primer caso fue el de un hombre de 55 años que desarrolló el síndrome de Guillain-Barré/síndrome de Miller Fisher superpuesto, el paciente fue hospitalizado debido a COVID-19, y veinte días después del ingreso, desarrolló una ptosis bilateral aguda de los párpados, disfagia, disfonía e hiporreflexia en las extremidades superiores e inferiores. Los hallazgos del estudio de conducción nerviosa motora eran consistentes con el síndrome de Guillain-Barré. El otro caso fue el de un hombre de 60 años que padecía una neuropatía axonal sensorial motora aguda con disautonomía. Veinte días de neumonía grave causada por el SARS-CoV-2, desarrolló una debilidad aguda en la extremidad inferior y caída del pie derecho junto con pérdida de la función autonómica manifestada con tensión arterial descontrolada, íleo paralítico y gastroplejía, ausencia de reflejo tendinoso profundo en el examen físico. El LCR y el

suero presentaban bandas oligoclonales, la electroneurografía reveló hallazgos de polineuropatía axonal sensomotora grave. Los dos pacientes mejoraron luego de la administración inmunoglobulina intravenosa.

- **Síndrome de Miller Fisher**

El síndrome de Miller Fisher y la polineuritis craneal, que se consideran variantes del síndrome de Guillain-Barré, se han descrito en dos pacientes con COVID-19(113).

Gutiérrez et. al. (113) presento el caso de 2 pacientes que tenían resultados de análisis de LCR normales. El primer paciente era un hombre de 50 años que inicialmente presentó fiebre, tos, cefalea, malestar general y dolor lumbar, además de anosmia y ageusia. Cinco días después, desarrolló oftalmoparesia internuclear derecha, parálisis oculomotora fascicular derecha y ataxia. El paciente también presentaba arreflexia en la exploración física. Los resultados de la TAC y la radiografía de tórax fueron normales, pero las pruebas de laboratorio revelaron linfopenia y elevación de la PCR. Los resultados de las pruebas de anticuerpos antigangliósidos fueron negativos, excepto el anticuerpo GD1b-IgG. Fue tratado con éxito con inmunoglobulina, lo que sugiere que su enfermedad fue causada por un mecanismo inmunomediado. El segundo paciente era un hombre de 39 años que se quejaba de diarrea, fiebre baja y fatiga generalizada. Tres días después, desarrolló una diplopía de inicio agudo. El examen neurooftalmológico reveló parálisis abducens bilateral y ausencia de reflejos tendinosos profundos. Las pruebas de laboratorio adicionales revelaron leucopenia. El paciente fue dado de alta y tratado con paracetamol, que resolvió todos sus síntomas.

- **Desmielinización del sistema nervioso central**

Zanin et. al. (93) presento el caso de una mujer de 54 años fue ingresada en el hospital debido a la pérdida de conciencia en su casa. Su escala de coma de Glasgow era de 12, se descubrió que tenía una disfunción gustativa y olfativa antes de perder el conocimiento. La investigación posterior confirmó la infección por SARS-CoV-2. Su estado se deterioró y sufrió dos convulsiones confirmadas por EEG. Otras investigaciones de laboratorio y de imagen por resonancia magnética identificaron

nuevas lesiones desmielinizantes en la sustancia blanca periventricular, la unión bulbomedular, la médula espinal cervical y la médula espinal dorsal.

- **Convulsiones**

Vollono et. al. (94) informo de estatus epiléptico focal como presentación inicial en un paciente con COVID-19. La paciente era una mujer de 78 años con hipertensión y epilepsia postencefálica controlada con fármacos. Tras un periodo de 2 años sin convulsiones, desarrolló un epiléptico focal que fue confirmado por el EEG. La resonancia magnética mostró una gran zona de gliosis y atrofia del lóbulo temporalparietal izquierdo causada por su enfermedad anterior. La prueba del SARS-CoV-2 fue positiva y los resultados de las pruebas de laboratorio mostraron linfopenia, trombocitopenia y elevación de la PCR. El estado epiléptico se trató con antiepilépticos y la paciente fue dada de alta 16 días después del ingreso.

Logmin et. al. (114) presento el caso de una mujer de 70 años tuvo muchos episodios de convulsiones, síncope, estaba inconsciente al ingresar. Sus signos vitales eran normales y no se observaron síntomas respiratorios, cardiopulmonares ni neurológicos. Los resultados de la resonancia magnética no revelaron lesiones agudas, los resultados del EEG y del análisis del LCR fueron normales, pero las pruebas de laboratorio adicionales mostraron linfopenia más elevación de la PCR. A continuación, desarrolló disnea con una saturación de oxígeno del 82% y dio positivo en la prueba del SARS-CoV-2. La paciente también presentaba una disfunción autonómica indicada por la respuesta simpática de la piel, que podría haberse visto agravada por el COVID-19.

- **Polineuropatía simétrica**

Ghiasvand et. al. (115) presento una paciente de 68 años con tos seca, fiebre y mialgias durante los últimos tres días, con antecedentes de diabetes mellitus, enfermedad renal terminal y artritis reumatoide. Su temperatura era de 39,9 °C, y su tomografía computarizada de tórax mostraba sombras bilaterales de alta densidad. Los análisis de sangre mostraban linfopenia, hiponatremia, creatinina elevada, velocidad de sedimentación globular (VSG) normal, PCR elevada y nivel de glucosa en sangre elevado en el momento del ingreso. El resultado de la prueba del SARSCoV-2 fue

positivo, y fue tratada con suplementos de oxígeno, lopinavir/ritonavir y oseltamivir. Al tercer día de su ingreso, desarrolló debilidad bilateral de las extremidades inferiores, y sus reflejos tendinosos profundos estaban ausentes. La exploración neurológica y el examen de los nervios craneales no presentaban ningún signo. La paciente comenzó a recibir metilprednisolona debido a la sospecha de una reacción inmunológica relacionada con el virus. En el sexto día de ingreso, la paciente desarrolló dificultad para respirar y su saturación de oxígeno en ese momento cayó al 78%. Fue intubada y ventilada mecánicamente. La tomografía computarizada del tórax mostró graves opacidades bilaterales en vidrio deslustrado. Sobre la base de estos hallazgos, se diagnosticó a la paciente un SDRA agudo. La paciente sufrió una parada cardíaca y murió a pesar de varios intentos de reanimación cardiopulmonar.

- **Rabdomiólisis**

Gefen et. al. (95) con un caso pediátrico, paciente 16 años con COVID-19 y rabdomiólisis. El paciente tenía antecedentes médicos de trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, obesidad mórbida, apnea obstructiva del sueño y eczema. Presentó una historia de fiebre de un día de duración, mialgias y disnea de esfuerzo durante 4 días, y orina de color oscuro durante 2 días. Los análisis de sangre del paciente mostraron una elevación del nivel de aspartato transaminasa (AST) (839 U/L), del nivel de alanina aminotransferasa (ALT) (157 U/L) y del nivel de creatina quinasa (CK) (427,656 U/L). El análisis de orina reveló sangre en la orina con 11-25 RBC/HPF y 6-10 WBC/HPF. El paciente fue sometido a la prueba de COVID-19 y el resultado fue positivo. Recibió fluidos intravenosos con bicarbonato de sodio y cloruro de potasio. Los niveles de CK mejoraron los días siguientes, pero no mejoró la mialgia, que requirió tratamiento con paracetamol. Los líquidos intravenosos se suspendieron después de 11 días, y el paciente fue dado de alta al día 12 con un nivel de CK de 6526 U/L.

FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19

Los hallazgos evidenciaron que los pacientes con COVID-19, informaron una amplia gama de síntomas neurológicos, pero entre estos existen factores concordantes en la mayoría de estudios los cuales se utilizó para determinar los factores de riesgo. Para llegar a determinar los factores de riesgo en complicaciones neurológicas por COVID 19, se utilizó 7 artículos científicos publicados en los últimos 2 años, de los cuales 6 son estudios de tipo retrospectivo(122–127), y 1 revisión sistemática(128), los 7 estudios corresponden a Q1(122–128) según la Scimago Journal Rank.

Tabla 4 Factores Asociados al Desarrollo de Complicaciones Neurológicas por COVID-19

Autor	País	Título	Año de Publicación	Diseño	Muestra	Resultados	Cuartil
Liotta et. al.(122)	EE.UU	Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients	2020	Estudio Retrospectivo	509 pacientes consecutivos ingresados con Covid-19 confirmado dentro de una red hospitalaria en Chicago, Illinois	Los pacientes con cualquier manifestación neurológica se caracterizaron por; Covid-19 grave, edad Joven, mayor tiempo de la enfermedad. Los pacientes con encefalopatía fueron; pacientes mayores, con tiempo de desarrollo de la enfermedad más corto, tenían más probabilidades de ser de sexo masculino, y tener antecedentes de algún trastorno neurológico, cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, dislipidemia, insuficiencia cardíaca, hipertensión y tabaquismo en valoraciones sin ajuste multivariado.	Q1
Kacem et. al.(123)	Túnez	Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19	2020	Estudio Retrospectivo	466 pacientes con síntomas neurológicos	Con el análisis univariante determinaron que la fiebre, la presencia de síntomas respiratorios y gastrointestinales, se encontraban asociados a síntomas neurológicos. El análisis multivariante determinó que los síntomas respiratorios y gastrointestinales	Q1

						fueron factores predictivos independientes de síntomas neurológicos.	
Kubota et. al.(128)	EE,UU	Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review	2021	Revisión Sistemática	A: 232 pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes + COVID-19 B: 2168 pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes + COVID-19 grave	Del grupo A el 31,9% de los pacientes mostraron exacerbación de los síntomas neurológicos preexistentes. Del grupo B el 22% de los pacientes presentaron un empeoramiento del cuadro de COVID-19	Q1
Ross Russell et. al.(124)	Reino Unido	Journal Article Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study	2021	Estudio Retrospectivo	267 pacientes con COVID-19	el 64% de los afectados eran de sexo masculino, el 58% tenía más de 60 años, el 81% presentaba al menos una comorbilidad preexistente, de estos el 28% tenían una enfermedad neurológica preexistente, el 48% tenía HTA, el 24% DM, el 41% presentaba una enfermedad de tipo cardíaca.	Q1
Fan et. al.(125)	China	Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study	2020	Estudio Retrospectivo	86 pacientes con COVID-19 confirmado	100% tenían 65-70 años 71% sexo masculino 85% comorbilidades 51% tenían HTA 42% tenían DM 57% estancia prolongada mayor a 25 días.	Q1
Portela-Sánchez et. al.(126)	España	Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic	2021	Estudio Retrospectivo	71 pacientes con COVID-19	edad media fue de 69 años, el 70,4% eran de sexo masculino, el 56,3% padecían HTA, el 38% tenían dislipidemia, el 35,2% tenían DM, el 7% obesidad y el 16,9% enfermedad cardíaca preexistente	Q1
Rifino et. al.(127)	Italia	Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	2021	Estudio Retrospectivo	137 pacientes con COVID-19 más complicaciones neurológicas.	edad promedio fue de $64,9 \pm 14,0$ (rango 30-95 años); El 34% de los pacientes eran mujeres. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (en 83 pacientes; 60,6%); la diabetes estuvo presente en 24 pacientes (17,5%), dislipidemia en 31 (22,6%), enfermedad cardiovascular en 31 (22,6%), malignidad en 13 (9,5%), enfermedad pulmonar en 21 (15,3%) y enfermedad neurológica previa en 35 (25,5%).	Q1

Liotta et. al. (122) en su estudio realizado en 509 pacientes con manifestaciones neurológicas en un hospital de Chicago, determino que los pacientes que presentaban cualquier manifestación neurológica eran más jóvenes que los que no la presentaban (57,53 [16,31] frente a 62,98 [18,97] años; $P = 0,005$) y tenían más tiempo desde el inicio de la COVID hasta la hospitalización (7 [4, 10] frente a 5 [2, 9] días; $P = 0,003$). Por el contrario, los pacientes con encefalopatía eran mayores que los que no la tenían (65,51 [16,54] frente a 55,22 [16,10] años; $P < 0,001$), tenían un tiempo más corto desde el inicio de la COVID hasta la hospitalización (6 [3, 9] frente a 7 [4, 10] días; $p = 0,014$), tenían más probabilidades de ser de sexo masculino, y tener antecedentes de algún trastorno neurológico, cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, dislipidemia, insuficiencia cardíaca, hipertensión y tabaquismo en valoraciones sin ajuste multivariado.

Kacem et. al. (123) en su estudio retrospectivo determino que los factores de riesgo asociados a los síntomas neurológicos, en el análisis univariante mostró que la transmisión local ($p = 0,001$), la fiebre ($p < 0,001$), la presencia de síntomas respiratorios ($p < 0,001$) y los síntomas gastrointestinales ($p < 0,001$) estaban asociados a síntomas neurológicos. Y en el análisis multivariante, la presencia de síntomas respiratorios (OR = 3,162; IC: [1,397-7,157], $p = 0,006$) y los síntomas gastrointestinales (OR = 3,802; IC: [1,446-9,996], $p = 0,007$) fueron factores predictivos independientes de la presencia de síntomas neurológicos.

Kubota et. al. (128) en su revisión sistemática sobre la exacerbación de los síntomas neurológicos, en pacientes con enfermedades subyacentes más COVID-19, donde se incluyó a un total de 2278 pacientes con trastorno neurológico preexistente y COVID19, los pacientes se dividieron en dos grupos, y determino que, de los 232 pacientes en el primer grupo, 74 (31,9 %) mostraron una exacerbación de los síntomas neurológicos preexistentes. En particular, aproximadamente el 60 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia tenían una exacerbación de síntomas neurológicos preexistentes. En general, la causa más frecuente de exacerbación de los síntomas en pacientes con enfermedad de Parkinson fue la infección (25,6 %), seguida de la ansiedad (18,6 %), los errores de medicación (13,9 %) y la mala adherencia al

régimen de tratamiento (13,9 %). De los 2168 pacientes del segundo grupo, 478 (22,0 %) mostraron un empeoramiento de la gravedad de la COVID-19. es decir que el cursar con una enfermedad neurológica preexistente es un factor de riesgo para que esta enfermedad se exacerbe o a su vez la aparición de múltiples síntomas derivados del SNC.

Ross Russell et. al. (124) en su estudio retrospectivo determina que de los 267 caso incluidos Los eventos cerebrovasculares fueron los más frecuentes (131, 49 %), seguidos de otros trastornos centrales (95, 36 %), incluidos delirio (28, 11 %), inflamatorio central (25, 9 %), psiquiátrico (25, 9 %), y otras encefalopatías (17,7%), incluyendo una encefalopatía severa (n = 13) no cumplía criterios de delirio; y trastornos de los nervios periféricos (41, 15%). Aquellos con encefalopatía severa, en comparación con delirio, eran más jóvenes, tenían tasas más altas de ingreso a cuidados intensivos y una mayor duración de la ventilación. En comparación con los datos normativos durante el período de tiempo equivalente antes de la pandemia, los casos de accidente cerebrovascular en asociación con COVID-19 eran más jóvenes y tenían una mayor cantidad de factores de riesgo cerebrovascular modificables convencionales. El veintisiete por ciento de los accidentes cerebrovasculares ocurrieron en pacientes <60 años. En relación con los mayores de 60 años, los pacientes más jóvenes con accidente cerebrovascular presentaron un inicio tardío de los síntomas respiratorios, tasas más altas de oclusión de múltiples vasos (31 %) y eventos trombóticos sistémicos. Los resultados clínicos variaron entre los grupos de enfermedades, y la enfermedad cerebrovascular confirió el peor pronóstico, pero este efecto fue menos marcado que los factores premórbidos de la edad avanzada y una puntuación de fragilidad anterior a la COVID-19 más alta, y un recuento alto de glóbulos blancos al ingreso, que se asociaron de forma independiente con un mal resultado.

Fan et. al. (125) en su estudio retrospectivo en Bejin-China, de los 86 pacientes de estudio el 8% presentaron complicaciones neurológicas, el 100% de los pacientes se encontraban entre 65-70 años, el 71% de los pacientes eran de sexo masculino, el 85% presentaban comorbilidades, el 51% tenían HTA, el 42% tenían DM, el 57

% de los pacientes afectados tenían una estancia prolongada mayor a 25 días. Se observó una prevalencia significativamente mayor de anticuerpos antifosfolípidos en los pacientes con ictus isquémico que en aquellos sin ictus (83,3 frente a 26,9%, $p < 0,05$). Los pacientes con ictus isquémico tenían más probabilidades de presentar un nivel de mioglobulina más elevado y un nivel de hemoglobina más bajo.

Portela-Sánchez et. al. (126), en su estudio de tipo retrospectivo realizado en 2750 pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, de estos el 2,6% presentaron complicaciones neurológicas, de este grupo de pacientes la edad media fue de 69 años, el 70,4% eran de sexo masculino, el 56,3% padecían HTA, el 38% tenían dislipidemia, el 35,2% tenían DM, el 7% obesidad y el 16,9% enfermedad cardíaca preexistente.

Rifino et. al. (127) en su estudio retrospectivo realizado en 1760 pacientes con COVID19 ingresados en el Hospital Papa Giovanni XXIII, Béramo Italia, el 7,7% presentaron complicaciones neurológicas, determino que en esta población la edad promedio fue de $64,9 \pm 14,0$ (rango 30-95 años); El 34% de los pacientes eran mujeres. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (en 83 pacientes; 60,6%); la diabetes estuvo presente en 24 pacientes (17,5%), dislipidemia en 31 (22,6%), enfermedad cardiovascular en 31 (22,6%), malignidad en 13 (9,5%), enfermedad pulmonar en 21 (15,3%) y enfermedad neurológica previa en 35 (25,5%).

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN

La característica neuro invasiva del SARS-CoV-2 puede dañar el sistema nervioso a través de diferentes mecanismos neuropatológicos. Debido a la similitud de la estructura y la vía de infección entre el SARS-CoV-2 y los demás miembros de la familia de los coronavirus (9,98). Uno de los mecanismos neuropatológicos más aceptados del SARS-CoV-2 es el estado hiper inflamatorio. La respuesta exagerada del sistema inmune resulta en la liberación de una gran cantidad de citoquinas y quimioquinas como las interleuquinas 2, 6, 7, y 10, necrotizante tumoral α , y factor estimulante de colonias de granulocitos (11). Los factores liberados modifican la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y aumentan la activación de las cascadas neuro inflamatorias. La hipoxia es otro proceso que provoca daños en el tejido nervioso. La proliferación del virus y la subsiguiente disfunción alveolar conducen a la hipoxia en el SNC. Además, tras la infección vírica se produce un aumento del metabolismo anaeróbico, vasodilatación cerebral, obstrucción del riego sanguíneo cerebral y dolor de cabeza debido a la isquemia y la congestión. Si la hipoxia continúa, la función cerebral empeora y puede incluso conducir al coma o a la muerte (123). La hipoxia grave también puede provocar trastornos cerebrovasculares agudos, como el ictus isquémico agudo (129). También se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 suelen presentar hipoxia grave y viremia, lo que aumenta el riesgo de encefalopatía tóxica (122). Dado que los casos de COVID-19 suelen presentar hipoxia grave, este proceso puede desempeñar un papel fundamental en el daño del sistema nervioso tras la infección vírica (108).

Según Xiang et. al. (52) es el único que reporte de caso de acceso libre que describe hallazgo del SARS-COV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente adulto, donde se evidencia claramente el potencial neuro invasivo del SARS-COV, nos manifiesta que este virus se une a la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2), para dispersarse por las células humanas. Muchas células del SNC son sensibles a esta enzima, la cual la hace vulnerable a la infección por covid-19 es decir son afectados por neuro

tropismo, datos que coinciden con lo que postula Franco et. al. (130) el cual detecto el virus dentro del líquido cefalorraquídeo, en un paciente de 2 meses de edad. Por ser un virus emergente, tanto la epidemiología como los mecanismos de virulencia y las manifestaciones clínicas del SARS-CoV-2 se encuentran actualmente en estudio. Una de las incógnitas por responder en este reporte se vincula con el significado del hallazgo del virus en el LCR de un paciente asintomático, los factores determinantes de desarrollo de la clínica neurológica y su implicancia en el seguimiento. Se ha hallado la presencia del virus en múltiples líquidos corporales sin desarrollar sintomatología. El mecanismo descrito de ingreso del SARS-CoV-2 a las células es uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), el cual se encuentra presente en diversos tejidos, entre ellos, en el SNC (neurotropismo). Al igual que Sungnak et. al. (99) Se ha descrito la capacidad altamente infecciosa del SARS-CoV-2, debido a varias diferencias de aminoácidos en su proteína Spike 2 (S2) en comparación con el SARSCoV(58). Además de las células del tracto respiratorio, los receptores del SARS-CoV2, la enzima convertidora de angiotensina (ACE)-2, se expresan en otros tejidos, incluido el tejido (60,61). Sin embargo, la expresión de la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) que se requiere para el cebado de la proteína S no está completamente documentada. Sin la proteasa celular, el SARS-CoV-2 no puede ingresar al citoplasma celular.

Se ha informado que otra molécula de superficie que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, CD147 o basigina, es un receptor del SARS-CoV-2(29). Se expresa ampliamente en células epiteliales, neuronales, mieloides y linfoides, de ahí el aumento de la probabilidad de infección en múltiples órganos. Se pudieron encontrar informes de síntomas neurológicos durante las epidemias anteriores de SARS-CoV y MERS-CoV, así como las cepas endémicas de coronavirus OC43 y 229E (131). Una revisión reciente indicó que las cepas de coronavirus dirigidas a animales relacionadas pueden inducir daños en el tejido nervioso y algunas de ellas se han utilizado en el desarrollo de modelos animales para enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (EM) (105). En consecuencia, la posibilidad de que el tejido nervioso se vea afectado por la patología del SARS-CoV-2 es alta. El daño del cerebro, el regulador de la homeostasis del cuerpo; puede contribuir a la patología de otros órganos durante el

curso de COVID-19. Las observaciones de que la mayoría de los pacientes que necesitan cuidados intensivos no podían respirar espontáneamente sugieren la pérdida del control involuntario de la respiración del sistema nervioso central (SNC), lo que resulta en insuficiencia respiratoria(96).de las incógnitas por responder en este reporte se vincula con el significado del hallazgo del virus en el LCR de un paciente asintomático, los factores determinantes de desarrollo de la clínica neurológica y su implicancia en el seguimiento. Se ha hallado la presencia del virus en múltiples líquidos corporales sin desarrollar sintomatología. El mecanismo descrito de ingreso del SARS-CoV-2 a las células es uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), el cual se encuentra presente en diversos tejidos, entre ellos, en el SNC (neurotropismo). Al igual que Sungnak et. al. (99)

Se ha descrito la capacidad altamente infecciosa del SARS-CoV-2, debido a varias diferencias de aminoácidos en su proteína Spike 2 (S2) en comparación con el SARSCoV(58). Además de las células del tracto respiratorio, los receptores del SARS-CoV2, la enzima convertidora de angiotensina (ACE)-2, se expresan en otros tejidos, incluido el tejido (60,61). Sin embargo, la expresión de la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) que se requiere para el cebado de la proteína S no está completamente documentada. Sin la proteasa celular, el SARS-CoV-2 no puede ingresar al citoplasma celular. Se ha informado que otra molécula de superficie que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, CD147 o basigina, es un receptor del SARS-CoV-2(29). Se expresa ampliamente en células epiteliales, neuronales, mieloides y linfoides, de ahí el aumento de la probabilidad de infección en múltiples órganos.

Se pudieron encontrar informes de síntomas neurológicos durante las epidemias anteriores de SARS-CoV y MERS-CoV, así como las cepas endémicas de coronavirus OC43 y 229E (131). Una revisión reciente indicó que las cepas de coronavirus dirigidas a animales relacionadas pueden inducir daños en el tejido nervioso y algunas de ellas se han utilizado en el desarrollo de modelos animales para enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (EM)(105). En consecuencia, la posibilidad de que el tejido nervioso se vea afectado por la patología del SARS-CoV-2 es alta. El daño del cerebro,

el regulador de la homeostasis del cuerpo; puede contribuir a la patología de otros órganos durante el curso de COVID-19. Las observaciones de que la mayoría de los pacientes que necesitan cuidados intensivos no podían respirar espontáneamente sugieren la pérdida del control involuntario de la respiración del sistema nervioso central (SNC), lo que resulta en insuficiencia respiratoria (96).

Los hallazgos clave sugieren que las respuestas inmunitarias juegan un papel importante en la patogénesis de COVID-19(29). La infección por SARS-CoV-2 puede activar respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (122). Sin embargo, las respuestas innatas inflamatorias no controladas y las respuestas inmunitarias adaptativas alteradas tras la infección por el virus pueden provocar daños tisulares nocivos, tanto a nivel local como sistémico (63,126). Como resultado, existe una alta probabilidad de participación de la respuesta inmune en las manifestaciones neurológicas de COVID-19.

Se han notificado varios casos de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Algunas complicaciones se presentan como síntomas inespecíficos, como dolor de cabeza, fatiga y alteración del estado mental, se cree que ciertas enfermedades neurológicas están directamente relacionadas con la infección por el SARS-CoV-2.

Los síntomas más frecuentes son cefalea y mareo, seguidos de encefalopatía y delirio (109,122,131). Entre las complicaciones observadas se encuentran el accidente cerebrovascular, el síndrome de Guillian Barre, la mielitis transversa aguda y la encefalitis aguda (5,88,119). La manifestación periférica más frecuente fue la hiposmia (97,117). Además, se ha observado que a veces las manifestaciones neurológicas pueden preceder a las características típicas como la fiebre y la tos, y más tarde se desarrollan manifestaciones típicas en estos pacientes (129). Estos dividen a la literatura en complicaciones inespecíficas (anosmia, ageusia, cefalea, mialgia) y complicaciones específicas (eventos cerebrovasculares, mielitis, encefalitis, síndrome de guillan barre, rabdomiólisis, etc.).

Varios estudios han informado de la incidencia de síntomas neurológicos no específicos en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Estos síntomas

incluyen cefalea, alteración del estado mental, mareos, depresión del nivel de conciencia, ageusia (pérdida del gusto), anosmia (pérdida del olfato), mialgia y fatiga (9,81,116,118). Se concordó que la cefalea fue uno de los síntomas predominantes, presente en los estudios de Mao et. al. (9) con el 13%, Huang et. al. (81) y Chen et. al. (118) con el 8% cada uno, otro síntoma en común encontrado fue la mialgia o fatiga presente en el estudio de Mao et. al. (9) con el 10,7%, Huang et. al. (81) con el 44%, siendo el síntoma predominante, Chen et. al. (118) presento una incidencia del 11% y en el estudio de Wang et. al. (10) se presentó en un 43.3%, como se manifiesta la frecuencia con la que se observan los síntomas es variable y multifactorial dependiendo del estudio y la población. Manifestaciones como mareo y alteración del estado de conciencia, se presentaron en menor proporción en todos estos estudios.

Lechien et. al. (116), Wang et. al. (10) y Bagheri et al. (117) concluyeron que más del 80% de los pacientes presentan disfunción olfativa y gustativa. Lechien et. al. (116) determino que existió una asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones gustativas-olfativas, y que las mujeres jóvenes se encontraron más predisuestas a sufrir estas alteraciones.

Bagheri et al. (117) encontró una correlación significativa entre la anosmia y la positividad de COVID-19, además, los que tenían anosmia eran más propensos a tener disgeusia y sin presentar fiebre, tos o disnea.

Los autores Beyrouiti et. al. (83) y Oxley et. al. (82) presentaron serie de casos donde la complicación neurológica asociada a COVID-19 fue el accidente cerebro vascular (ACV), en cambio Mao et. al. (9) en su estudio el 3% presento problemas cerebrovasculares. Li et. al. (84), Jain et. al. (85) y Merkler et. al. (86) realizaron estudios retrospectivos donde el ACV se presentó en el 4,6%, 1,1% y el 1,6% respectivamente.

Otras de las complicaciones neurológicas asociadas a enfermedad por COVID-19 es la hemorragia subaracnoidea es una crítica. Craen et. al. (87) y Saiegh et. al. (106) informaron casos de hemorragia subaracnoidea, el primero en un paciente adulto mayor con antecedentes médicos significativos, el segundo presento un caso con la misma complicación, pero en un paciente joven de 31 años, en el primer caso el

paciente falleció, en el caso de Saiegh et. al. (106) al ser un paciente joven, sin comorbilidades hubo una mejoría, fue dado de alta para rehabilitación. En el estudio de Li et. al. (84) solo el 0,5% presento hemorragia cerebral, fue un paciente masculino de 60 años, con antecedentes de tabaquismo, con ingesta de alcohol e hipertenso, el cual se mantuvo hospitalizado por 10 días hasta su fallecimiento.

Bao et. al. (107) reporto un caso de hemorragia cerebral masiva en un hombre de 38 años, sin comorbilidades, con hospitalización durante 33 días, es dado de alta para rehabilitación.

Con estos casos publicados observamos que para presentar una hemorragia cerebral como complicación de COVID-19 no existe un patrón específico, para establecer factores asociados, ya que se observa en cualquier grupo etario, lo que si evidencia es que los pacientes de mayor edad con comorbilidades presentes tienen mayor mortalidad que los jóvenes sin enfermedades subyacentes.

Otra de las complicaciones reportadas en manuscritos es la encefalopatía, Scullen et. al. (88), en su estudio manifestó, un total de 23 desarrollaron encefalopatía, 74% presento solo encefalopatía, y un 7% presentaban encefalopatía necrotizante aguda. Sin describir características clínicas específicas para cada paciente. En cambio, en el caso de Lu et. al. (105) en su estudio retrospectivo, 8 pacientes desarrollaron encefalopatía, esta publicación si nos describe las características de los pacientes que presentaron encefalopatía, el 27% de los pacientes desarrollaron resultados sistémicos o cerebrales directos que aumentaron su riesgo de convulsiones, además de describir las alteraciones metabólicas que se relacionaron directamente con el riesgo de encefalopatía, alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hiponatremia e hipocalcemia. En cambio, Filatov et. al. (108) y Hosseini et. al. (109) reportaron 3 casos de encefalopatía 2 en adultos mayores sobre la 7 década de vida y un paciente de 46 años.

Como se sigue observando no existe un patrón determinado para estimar el riesgo de un paciente con COVID-19 a presentar una complicación de tipo neurológico, ya que se presenta de manera muy variable y multifactorial, como se evidencia al momento de estudiar los casos.

Como variación en los casos de encefalopatía vistos, los autores Poyiadji et. al. (89) Dixon et. al. (110) informaron 2 casos de encefalopatía necrotizante hemorrágica en una paciente mujer de 50 años que se presentó al inicio del cuadro síntomas respiratorios acompañado de tos, y fiebre, además de un estado mental alterado, y el de otra paciente de 59 años con antecedente de anemia aplásica, en donde los resultados de los estudios de imagen revelaron patrones consistentes con el diagnóstico de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica difusa.

En el caso de estas complicaciones como es la encefalopatía necrotizante hemorrágica, se observa que los dos casos se presentan en mujeres en la 5ta década de la vida.

Conforme avanza el tiempo aumentan el número de publicaciones sobre las complicaciones neurológicas en COVID-19, así tenemos también a la encefalitis. El autor Ye et. al. (119) presento el caso de un paciente masculino, no reporta edad, el cual inicia con síntomas respiratorios y luego de 12 días, presenta deterioro del cuadro presentando confusión acompañado de signos de irritación meníngea. Aunque dentro de la encefalitis se observan diferentes variaciones de la enfermedad existiendo subclasificaciones o asociaciones de una enfermedad con otra, con ello Panariello et. al. (111) informo de un caso de encefalitis en un paciente psiquiátrico de 23 años con agitación psicomotriz, ansiedad, rasgos psicóticos, desarrolló disfagia grave, discinesias e inestabilidades autonómicas, presentaba hiponatremia, aumento de los niveles de interleucina 6 (IL-6) y anticuerpos anti-ARMDA en el LCR. Se le diagnosticó encefalitis anti-ARMDA. El autor Moriguchi et. al. (90) reporto la asociación de meningitis y encefalitis, asociadas en un solo paciente a COVID-19. Continuando con la lista de complicaciones asociadas a COVID-19 el autor Zhao et. al. (91) reporto un caso de mielitis aguda. Finsterer et. al. (92) realizo una serie de casos de la asociación del síndrome de Guillain-Barré con COVID-19, caracterizando que la mayoría de estos pacientes eran de sexo masculino y edad avanzada, Assini et. al. (112) documento dos casos de este síndrome de Guillain-Barré atípico, asociado a síndrome de Miller Fisher, el otro a polineuropatía axonal sensomotora grave.

En la literatura existen múltiples casos de complicaciones neurológicas pero que se presentan en muy bajo porcentaje, como es el caso de Gutiérrez et. al. (113) presento el caso de 2 pacientes con síndrome de Miller Fisher, ambos con tratamiento exitoso hasta el alta, pero se desconoce su seguimiento a la actualidad. Otro caso reportado es el del autor Zanin et. al. (93) presento el caso de una mujer de 54 años con desmielinización del SNC, otras de las complicaciones descritas son las convulsiones el autor Vollono et. al. (94) informo de estatus epiléptico focal como presentación inicial en un paciente con COVID-19, en cambio Logmin et. al. (114) presento el caso de una mujer con muchos episodios de convulsiones, síncope.

Ghiasvand et. al. (115) describió una polineuropatía simétrica en un paciente adulto mayor con múltiples comorbilidades, después de varios días de hospitalización sufre una parada cardíaca y fallece. En cambio, Gefen et. al. (95) con un caso pediátrico, complicado con rabdomiólisis. En el momento de redactar este escrito, había más de una centena de informes, reseñas breves, comentarios, cartas al editor y editoriales en varias revistas médicas que abordaban este tema (54,132,133). Esos informes ayudaron a aumentar la conciencia entre los neurólogos, ya que el reconocimiento temprano es beneficioso para manejar los casos adecuadamente y evitar más transmisiones. La mayoría de las publicaciones solo brindan breves puntos destacados sobre el problema de la identificación precisa, debido a la urgencia de compartir información durante la situación de pandemia.

Como se resumió anteriormente, el dolor de cabeza, los mareos y la alteración de la conciencia son síntomas neurológicos que se observan con frecuencia en pacientes con COVID-19. Dichos síntomas no son específicos de la infección por SARS-CoV-2 y también se pueden encontrar en otras infecciones virales. Estos síntomas no necesariamente postulan una infección de estructuras neurológicas subyacentes, sino que también pueden ocurrir a través de mecanismos indirectos de neuropatogenicidad, por ejemplo, como consecuencia de dificultad respiratoria, hipoxia o debido a hipotonía, deshidratación y fiebre durante la sepsis. Los mecanismos indirectos de neuropatogenicidad pueden ser suficientes para explicar el dolor de cabeza y los mareos como síntomas inespecíficos frecuentes en pacientes con COVID-19 leve o moderado,

así como alteración de la conciencia en pacientes graves o críticos con COVID-19. Esto último podría confundirse por el hecho de que el deterioro de la conciencia se observa con frecuencia en pacientes ancianos hospitalizados. En base a la revisión de la bibliografía publicada se ha logrado determinar que los factores asociados a complicaciones neurológicas durante el curso de la enfermedad por COVID-19 son muy heterogéneos de población en población, pero se puede observar que los más frecuentes son adultos mayores de sexo masculino, con enfermedades preexistentes; y los pacientes con enfermedades neurológicas previas son más propensos a sufrir una exacerbación de su cuadro.

Liotta et. al. (122) manifestó que los pacientes más propensos a sufrir manifestaciones neurológicas secundarias a COVID-19, se encontraban en la 5ta década de vida, con mayor tiempo de duración de la enfermedad hasta la hospitalización, por el contrario, los pacientes con encefalopatía están sobre la 6ta década de vida, tenían un tiempo más corto desde el inicio de la COVID hasta la hospitalización, de sexo masculino, tener antecedentes de algún trastorno neurológico, cáncer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, dislipidemia, insuficiencia cardíaca, hipertensión y tabaquismo en valoraciones sin ajuste multivariado. Por el contrario, Ross Russell et. al. (124) concluyó que los pacientes con encefalopatía severa, en comparación con delirio, eran más jóvenes, tenían tasas más altas de ingreso a cuidados intensivos y una mayor duración de la ventilación, difiriendo de lo determinado por el primer autor. En relación con los mayores de 60 años, los pacientes más jóvenes con accidente cerebrovascular presentaron un inicio tardío de los síntomas respiratorios, tasas más altas de oclusión de múltiples vasos y eventos trombóticos sistémicos. Similares a los datos otorgados por Fan et. al. (125) determina que el 100% de los pacientes se encontraban entre 65-70 años, el 71% de sexo masculino, el 85% presentaban comorbilidades, el 51% tenían HTA, el 42% tenían DM, el 57% de los pacientes afectados tenían una estancia prolongada mayor a 25 días. Portela-Sánchez et. al. (126), la edad media fue de 69 años, el 70,4% eran de sexo masculino, el 56,3% padecían HTA, el 38% tenían dislipidemia, el 35,2% tenían DM, el 7% obesidad y el 16,9% enfermedad cardíaca preexistente. Al igual que Rifino et. al. (127) la edad promedio fue de $64,9 \pm 14,0$ (rango 30-95 años); El 34% de los pacientes

eran mujeres. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (en 83 pacientes; 60,6%); la diabetes estuvo presente en 24 pacientes (17,5%), dislipidemia en 31 (22,6%), enfermedad cardiovascular en 31 (22,6%), malignidad en 13 (9,5%), enfermedad pulmonar en 21 (15,3%) y enfermedad neurológica previa en 35 (25,5%).

Los autores Liotta et. al. (122), Fan et. al. (125), Portela-Sánchez et. al. (126) y Rifino et. al. (127), coinciden que los pacientes que tienen más riesgo de presentar complicaciones neurológicas por COVID-19, tienen que estar sobre los 60 años, ser de sexo masculino, presentar comorbilidades, con mayor tiempo de hospitalización.

Por otro lado, Kacem et. al. (123) determino que los factores de riesgo asociados a los síntomas neurológicos, en el análisis univariante mostró que la transmisión local, la fiebre, la presencia de síntomas respiratorios y los síntomas gastrointestinales estaban asociados a síntomas neurológicos. Y en el análisis multivariante, la presencia de síntomas respiratorios y los síntomas gastrointestinales fueron factores predictivos independientes de la presencia de síntomas neurológicos.

Kubota et. al. (128) solo estudio la asociación de complicaciones neurológicas en pacientes con antecedentes de enfermedades neurológicas, en su revisión sistemática llegaron a determinar que el 60 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia tenían una exacerbación de síntomas neurológicos preexistentes.

LIMITACIONES

La mayoría de los estudios incluidos eran informes de casos o estudios de cohortes pequeños. En consecuencia, puede haber grandes diferencias en los entornos clínicos entre estos informes. Los estudios incluidos en la revisión sistemática pueden haber estado sujetos a sesgos de selección y presentación. Por ejemplo, los casos graves o complicados pueden haber tenido más probabilidades de ser publicados. En tercer lugar, la exacerbación leve de los síntomas neurológicos preexistentes podría haberse pasado por alto y no haber sido informada. En cuarto lugar, se informaron pacientes con trastornos neurológicos no especificados. Finalmente, el criterio de gravedad varió ligeramente entre los estudios. Por lo tanto, los criterios de nuestro estudio pueden no haber sido completamente precisos y uniformes.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

- La evidencia emergente ha proporcionado apoyo de la susceptibilidad del sistema nervioso a COVID-19. La mayoría de los pacientes infectados por COVID-19 presentan manifestaciones neurológicas insignificantes y manifestaciones neurológicas inespecíficas en las primeras fases de la infección, lo que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo y a retrasos en el tratamiento de los pacientes. Dada la escasa literatura disponible sobre las presentaciones neurológicas de COVID-19 en pacientes infectados, es necesario seguir investigando la neurobiología y las consecuencias neurológicas a largo plazo de la enfermedad en el sistema nervioso. neurológicas a largo plazo de la enfermedad para garantizar un tratamiento óptimo y oportuno de los pacientes.
- Los datos/literatura al respecto siguen evolucionando. Por un lado, se han notificado con mucha frecuencia diagnósticos neurológicos de anosmia, encefalopatía y accidente cerebrovascular y, al mismo tiempo, sólo se han notificado unos pocos casos aislados de encefalopatía necrotizante aguda y polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.
- El COVID-19 presenta para un neurólogo algunos desafíos únicos. Observamos que el SARS-CoV-2 puede tener diversas manifestaciones neurológicas y, en muchos casos, las características neurológicas pueden preceder a los síntomas respiratorios típicos. El conocimiento holístico del espectro de consecuencias neurológicas de COVID-19 es importante para controlar la propagación del virus. La información clínica más importante que recopilamos es que el deterioro de la conciencia puede ser una característica de presentación de COVID-19 y, por lo tanto, un alto índice de sospecha para dichos pacientes será la clave para prevenir o, al menos, disminuir la exposición a los proveedores de atención médica. y otros pacientes. Con la disminución gradual del brote, se puede anticipar que surgirán varias complicaciones

posinfecciosas, mientras que las medidas de rehabilitación también merecerán atención.

- La fisiopatología subyacente de las manifestaciones neurológicas en el SARSCoV-2 aún no se ha determinado por completo. Un número cada vez mayor de artículos informan sobre la afectación neurológica en los pacientes, pero se requieren más datos para correlacionar adecuadamente los dos y el impacto que esto tiene clínicamente.
- Los resultados sugieren que los pacientes con trastornos neurológicos preexistentes y COVID-19 pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas neurológicos y es probable que desarrollen una COVID-19 grave. Los médicos deben ser conscientes de los riesgos de una exacerbación de los síntomas neurológicos y un aumento de la gravedad de la COVID-19 en pacientes con enfermedades neurológicas preexistentes, y deben centrarse en la prevención y atención temprana de la COVID-19. Se necesitan más estudios retrospectivos y prospectivos detallados de cohortes grandes para confirmar el riesgo de una exacerbación de los síntomas neurológicos y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 y trastornos neurológicos preexistentes.

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. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8): 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Kakamad FH, Mahmood SO, Rahim HM, Abdulla BA, Abdullah HO, Othman S, et al. Post covid-19 invasive pulmonary Aspergillosis: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;82: 105865. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105865>.
3. Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2021;48(1): 66–76. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.146>.
4. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *Journal of Neurology*. 2021;268(2): 392–402. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>.
5. Sriwastava S, Kataria S, Tandon M, Patel J, Patel R, Jowkar A, et al. Guillain Barré Syndrome and its variants as a manifestation of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;420: 117263. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117263>.
6. Kumar A, Narayan RK, Prasoon P, Kumari C, Kaur G, Kumar S, et al. COVID-19 Mechanisms in the Human Body—What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*. 2021;12: 693938. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.693938>.
7. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;76(1): 3–19. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>.
8. Ahmad SA, Salih KH, Ahmed SF, Kakamad FH, Salh AM, Hassan MN, et al. Post COVID-19 transverse myelitis; a case report with review of literature. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;69: 102749. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102749>.

9. 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 Neurology*. 2020;77(6): 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
10. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*. 2020;267(10): 2777– 2789. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2>.
11. Kunnumakkara AB, Rana V, Parama D, Banik K, Girisa S, Henamayee S, et al. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related? *Life Sciences*. 2021;284: 119201. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119201>.
12. Beeraka NM, Sukocheva OA, Lukina E, Liu J, Fan R. Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: Impediment for COVID-19 vaccines. *Reviews in Medical Virology*. 2022; e2346. <https://doi.org/10.1002/rmv.2346>.
13. Choi HM, Moon SY, Yang HI, Kim KS. Understanding Viral Infection Mechanisms and Patient Symptoms for the Development of COVID-19 Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4): 1737. <https://doi.org/10.3390/ijms22041737>.
14. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, et al. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021; 1–18. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>.
15. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;33(4): e00028-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>.
16. Naidich JJ, Boltyenkov A, Wang JJ, Chusid J, Hughes D, Sanelli PC. Impact of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Imaging Case Volumes. *Journal of the American College of Radiology*. 2020;17(7): 865–872. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.004>.

17. Nuevo coronavirus 2019. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019> [Accessed 13th July 2022].
18. de Joode K, Dumoulin DW, Engelen V, Bloemendal HJ, Verheij M, van Laarhoven HWM, et al. Impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on cancer treatment: the patients' perspective. *European Journal of Cancer*. 2020;136: 132– 139. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.019>.
19. Ministra de Salud confirma muerte de paciente por COVID-19 – Ministerio de Salud Pública. <https://www.salud.gob.ec/ministra-de-salud-confirma-muerte-depaciente-por-covid-19/> [Accessed 13th July 2022].
20. Martínez Días YF. Manejo y cuidados en pacientes adultos que ingresan en unidades de hospitalización por COVID 19. Universidad Católica de Cuenca. 2022; <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/10340>
21. Coronavirus (COVID-19) - Google Noticias. Google Noticias. <https://news.google.com/covid19/map?hl=es-419&gl=US&ceid=US:es-419> [Accessed 14th July 2022].
22. Informe Epidemiológico COVID-19 Ecuador 2022, 06 de junio 2022. https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2022/06/MSP_ecu_cvd19_datos_epi_20220606-1.pdf [Accessed 14th July 2022].
23. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*. 2020;16(10): 1686– 1697. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45472>.
24. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7): 1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
25. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission.

Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020;71(15): 896–897. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>.

26. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992). 2020;109(6): 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.

27. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(15): 889–890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.

28. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2020;34(5): e212–e213. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>.

29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11): 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

30. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews. Cardiology*. 2020;17(5): 259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.

31. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(7): 1504–1507. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.

32. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5): 428–430. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30057-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30057-1).

33. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID

19. Thrombosis Research. 2020;191: 145–147.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
34. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. BMJ (Clinical research ed.). 2020;369: m1710.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1710>.
35. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARSCoV-2 epidemic: an observational cohort study. The Lancet. 2020;395(10239): 1771–1778.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
36. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, Dahiya N, Ahuja A, Mahajan S, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 2020;15(11): e0241661.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241661>.
37. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric R, Groot RJ de, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. 2020;
<https://doi.org/10.13039/501100000780>.
38. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID19). [https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-jointmission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail-redirect/report-of-the-who-china-jointmission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) [Accessed 8th November 2022].
39. Wong CKH, Wong JYH, Tang EHM, Au CH, Wai AKC. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2020;10: 19765.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-74988-9>.
40. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. The Lancet. Neurology. 2020;19(9): 767–783.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).

41. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(23): 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
42. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Report number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5, 2020 [Accessed 8th November 2022]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196> [Accessed 8th November 2022].
43. Living guidance for clinical management of COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> [Accessed 8th November 2022].
44. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(4): 2030. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042030>.
45. Noor FM, Islam MM. Prevalence of Clinical Manifestations and Comorbidities of Coronavirus (COVID-19) Infection: A Meta-Analysis. *Fortune Journal of Health Sciences*. 2020;3(1): 55–97.
46. Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G, et al. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(4): 691–697. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04056-7>.
47. Moro E, Priori A, Beghi E, Helbok R, Campiglio L, Bassetti CL, et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *European Journal of Neurology*. 2020;27(9): 1727–1737. <https://doi.org/10.1111/ene.14407>.
48. Chou SHY, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, et al. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium.

JAMA Network Open. 2021;4(5): e2112131.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>.

49. Ashrafi F, Ommi D, Zali A, Khani S, Soheili A, Arab-Ahmadi M, et al. Neurological Manifestations and their Correlated Factors in COVID-19 Patients; a CrossSectional Study. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2021;9(1): e34.
<https://doi.org/10.22037/aaem.v9i1.1210>.

50. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;426: 117486.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486>.

51. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *European Journal of Neurology*. 2021;28(10): 3491– 3502.
<https://doi.org/10.1111/ene.14913>.

52. Xiang P, Xu X, Lu X, Gao L, Wang H, Li Z, et al. Case Report: Identification of SARS-CoV-2 in Cerebrospinal Fluid by Ultrahigh-Depth Sequencing in a Patient With Coronavirus Disease 2019 and Neurological Dysfunction. *Frontiers in Medicine*. 2021;8: 629828. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.629828>.

53. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience*. 2021;24(2): 168–175.
<https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.

54. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;412: 116824.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116824>.

55. U.R. A, Verma K. Pulmonary Edema in COVID19—A Neural Hypothesis. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020;11(14): 2048–2050. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00370>.
56. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances*. 2020;6(31): eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
57. Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*. 2020;27: 104. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>.
58. Jaimes JA, André NM, Chappie JS, Millet JK, Whittaker GR. Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. *Journal of Molecular Biology*. 2020;432(10): 3309–3325. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.04.009>.
59. Paniri A, Hosseini MM, Akhavan-Niaki H. First comprehensive computational analysis of functional consequences of TMPRSS2 SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*. 2021;39(10): 3576–3593. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767690>.
60. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;96: 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.027>.
61. Xu J, Lazartigues E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the NeuroInvasive Potential of COVID-19 Virus. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2022;42(1): 305–309. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00915-1>.

62. Shi Y, Li Z, Yang C, Liu C. The role of gut-brain axis in SARA-CoV-2 neuroinvasion: Culprit or innocent bystander? *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021;94: 476–477. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.024>.
63. Xu J, Wu Z, Zhang M, Liu S, Zhou L, Yang C, et al. The Role of the Gastrointestinal System in Neuroinvasion by SARS-CoV-2. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15: 694446. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.694446>.
64. Li H, Wang Y, Ji M, Pei F, Zhao Q, Zhou Y, et al. Transmission Routes Analysis of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Case Report. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8: 618. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00618>.
65. Kong Z, Wang J, Li T, Zhang Z, Jian J. 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of dizziness: a case report. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(7): 506. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.89>.
66. Rangon CM, Krantic S, Moyse E, Fougère B. The Vagal Autonomic Pathway of COVID-19 at the Crossroad of Alzheimer's Disease and Aging: A Review of Knowledge. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 4(1): 537–551. <https://doi.org/10.3233/ADR-200273>.
67. Mastitskaya S, Thompson N, Holder D. Selective Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Approach for the Treatment of ARDS: A Rationale for NeuroImmunomodulation in COVID-19 Disease. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15: 667036. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.667036>.
68. Almutairi MM, Sivandzade F, Albekairi TH, Alqahtani F, Cucullo L. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2021;8: 745789. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745789>.
69. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, Toubanc B, Sauzay C, Castelain S, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *Journal of Neurology*. 2020;267(10): 2810–2811. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09975-1>.

70. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA psychiatry*. 2021;78(6): 682–683. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500>.
71. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet. Neurology*. 2020;19(11): 919–929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2).
72. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *The Neuroscientist*. 2021;27(6): 582–603. <https://doi.org/10.1177/1073858420956905>.
73. López-Blanco R, Cazorla-Garcia R, Barbero-Bordallo N, Fernández-Ferro J. Neuroinfecciones en tiempos de COVID-19. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.011>.
74. Radmanesh A, Derman A, Ishida K. COVID-19-associated delayed posthypoxic necrotizing leukoencephalopathy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;415: 116945. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116945>.
75. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and nondyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;198: 106217. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106217>.
76. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy'hypoxemia in COVID-19. *Respiratory research*. 2020;21(1): 1–9.
77. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
78. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, Kara S, Akinci C, Kaya D, et al. Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. *Radiology*. 2020;297(1): E232–E235. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697>.

79. Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020; awaa239. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>.
80. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17: 231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>.
81. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
82. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20): e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
83. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2020;91(8): 889–891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>.
84. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020;5(3). <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
85. Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Jones S, et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;414: 116923. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116923>.
86. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With

Influenza. JAMA Neurology. 2020;77(11): 1366–1372.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>.

87. Craen A, Logan G, Ganti L. Novel Coronavirus Disease 2019 and Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.7846>.

88. Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont AS, Kahn L. Coronavirus 2019 (COVID19)–Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. *World Neurosurgery*. 2020;141: e437–e446.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>.

89. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296(2): E119–E120. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.

90. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94: 55–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.

91. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. 2020. p. 2020.03.16.20035105.
<https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>.

92. Finsterer J, Scorza FA, Ghosh R. COVID-19 polyradiculitis in 24 patients without SARS-CoV-2 in the cerebro-spinal fluid. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(1): 66–68.
<https://doi.org/10.1002/jmv.26121>.

93. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARSCoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica*. 2020;162(7): 1491–1494. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>.

94. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*. 2020;78: 109–112. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>.

95. Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK, Singer PS, Castellanos-Reyes LJ, Sethna CB. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatric Nephrology*

(Berlin, Germany). 2020;35(8): 1517–1520. <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04617-0>.

96. Li K, Meyerholz DK, Bartlett JA, McCray PB. The TMPRSS2 Inhibitor Nafamostat Reduces SARS-CoV-2 Pulmonary Infection in Mouse Models of COVID-19. *mBio*. 12(4): e00970-21. <https://doi.org/10.1128/mBio.00970-21>.

97. Jiao L, Yang Y, Yu W, Zhao Y, Long H, Gao J, et al. The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to invade the central nervous system of rhesus monkeys. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6: 169. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00591-7>.

98. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID19. *Molecular Neurobiology*. 2021;58(2): 564–575. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02152-5>.

99. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARSCoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*. 2020;26(5): 681–687. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>.

100. Tang SW, Helmeste D, Leonard B. Inflammatory neuropsychiatric disorders and COVID-19 neuroinflammation. *Acta Neuropsychiatrica*. 2021;33(4): 165–177. <https://doi.org/10.1017/neu.2021.13>.

101. Alarco R, Huarcaya-Victoria J, Alarco R, Huarcaya-Victoria J. Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2021;84(1): 25–32. <https://doi.org/10.20453/rnp.v84i1.3935>.

102. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020;194: 105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>.

103. Chen Y, Yang W, Chen F, Cui L. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood–brain barrier dysfunction. *Journal of Neuroinflammation*. 2022;19(1): 222. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02579-8>.
104. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *The FEBS journal*. 2020;287(17): 3672–3676. <https://doi.org/10.1111/febs.15491>.
105. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020;61(6): e49–e53. <https://doi.org/10.1111/epi.16524>.
106. 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2020;91(8): 846– 848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>.
107. Bao Y, Lin SY, Cheng ZH, Xia J, Sun YP, Zhao Q, et al. Clinical Features of COVID-19 in a Young Man with Massive Cerebral Hemorrhage—Case Report. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. 2020;2(6): 703–709. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00315-y>.
108. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3). <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
109. Hosseini AA, Shetty AK, Sprigg N, Auer DP, Constantinescu CS. Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;88: 68–70. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.012>.
110. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000789>.

111. Panariello A, Bassetti R, Radice A, Rossotti R, Puoti M, Corradin M, et al. AntiNMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87: 179–181. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.054>.
112. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schirinzi E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barrè syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(7): 1657–1658. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04484-5>.
113. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5): e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.
114. Logmin K, Karam M, Schichel T, Harmel J, Wojtecki L. Non-epileptic seizures in autonomic dysfunction as the initial symptom of COVID-19. *Journal of Neurology*. 2020;267(9): 2490–2491. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09904-2>.
115. Ghiasvand F, Ghadimi M, Ghadimi F, Safarpour S, Hosseinzadeh R, SeyedAlinaghi S. Symmetrical polyneuropathy in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *IDCases*. 2020;21: e00815. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00815>.
116. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8): 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
117. Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. 2020. p. 2020.03.23.20041889. <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041889>.
118. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a

descriptive study. *Lancet* (London, England). 2020;395(10223): 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

119. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;88: 945–946. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>.

120. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020;19(5): 383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5).

121. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(26): 2574–2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>.

122. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2020;7(11): 2221–2230. <https://doi.org/10.1002/acn3.51210>.

123. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurological Sciences*. 2021;42(1): 39–46. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04866-9>.

124. Ross Russell AL, Hardwick M, Jeyanthan A, White LM, Deb S, Burnside G, et al. Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. *Brain Communications*. 2021;3(3): fcab168. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab168>.

125. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H, et al. Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Frontiers in Neurology*. 2020;11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00806>

126. Portela-Sánchez S, Sánchez-Soblechero A, Melgarejo Otalora PJ, Rodríguez López Á, Velilla Alonso G, Palacios-Mendoza MA, et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first

wave of the pandemic. *European Journal of Neurology*. 2021;28(10): 3339–3347. <https://doi.org/10.1111/ene.14748>.

127. Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *Journal of Neurology*. 2021;268(7): 2331–2338. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10251-5>.

128. Kubota T, Kuroda N. Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2021;200: 106349. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106349>.

129. Chavda VP, Kapadia C, Soni S, Prajapati R, Chauhan SC, Yallapu MM, et al. A global picture: therapeutic perspectives for COVID-19. *Immunotherapy*. : 10.2217/imt-2021–0168. <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0168>.

130. Detección de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo en un paciente pediátrico. Reporte de un caso. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2021;119(1). <https://doi.org/10.5546/aap.2021.e58>.

131. Burkert FR, Lanser L, Bellmann-Weiler R, Weiss G. Coronavirus Disease 2019: Clinics, Treatment, and Prevention. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12: 761887. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.761887>.

132. Ahmad Z, Pordy R, Rader DJ, Gaudet D, Ali S, Gonzaga-Jauregui C, et al. Inhibition of angiotensin-like protein 3 with evinacumab in subjects with high and severe hypertriglyceridemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(2): 193–195.

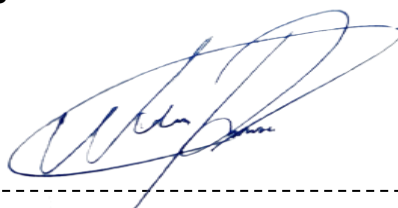
133. Anu K. Ramachandran, Das S, Joseph A. Crosstalk Between Covid-19 and Associated Neurological Disorders: A Review. *Current Neuropharmacology*. 2021;19(10): 1688–1700. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210113154342>.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

WILLIAM FERNANDO PIEDRA SALAMEA portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105752034**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR COVID-19. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **28 de febrero de 2023**

F:



WILLIAM FERNANDO PIEDRA SALAMEA
C.I. **0105752034**