

Encefalitis asociada a infección por SARS-CoV-2

Encephalitis associated with SARS-CoV-2 infection

Encefalite associada à infecção por SARS-CoV-2

Karen Priscila Fernández Pinto

kprisfp98@gmail.com
ORCID 0000 - 0002 - 5804 - 8467

Jorge Eduardo Ochoa Aucay

jorge.ochoa@ucacue.edu.ec
ORCID 0000 - 0002 - 6834 - 5473

Marlon Eduardo Fernández Cuenca

marlonedufc@gmail.com
ORCID 0000 - 0002 - 9227 - 3633

Universidad Católica de Cuenca, Cuenca-Ecuador

RESUMEN

El SARS-CoV-2 produjo una pandemia en 2019, la cual se extendió de forma rápida a nivel mundial y condujo a un gran desequilibrio en el ámbito sanitario. Este virus produce una enfermedad conocida como COVID-19 y puede producir complicaciones neurológicas como la encefalitis, la cual consiste en la inflamación a nivel del parénquima cerebral. Su pronto diagnóstico es crucial para poder asegurar la supervivencia de los individuos, ya que puede llevar al paciente al ingreso en unidad de cuidados intensivos. El tratamiento consiste en el soporte vital, la disminución de la inflamación y de la presión intracraneal, aunque estas medidas en ocasiones no son suficientes debido a que posee una alta tasa de mortalidad. El objetivo del presente artículo es identificar las principales características clínicas de la encefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2. Se realizó una revisión bibliográfica narrativa utilizando diversos motores de búsqueda como PubMed, ScienceDirect, Web of Science y Scopus de los últimos cinco años en idioma inglés y español. Se concluyó que el SARS-CoV-2 tiene repercusión a nivel del sistema nervioso central, dando como resultado la presencia de patologías como encefalitis, la cual tiene una baja incidencia entre los pacientes, pero una mortalidad para nada despreciable, sin embargo su pronóstico aún no está bien establecido.

Palabras clave: encefalitis; infecciones por coronavirus

ABSTRACT

SARS-CoV-2 produced a pandemic in 2019, which spread rapidly worldwide and led to a great imbalance in the health field. This virus produces a disease known as COVID-19 and can cause neurological complications such as encephalitis, which consists of inflammation at the level of the brain parenchyma. Its early diagnosis is crucial to be able to ensure the survival of individuals, since it can lead the patient to admission to the intensive care unit. The treatment consists of life support, a decrease in inflammation and intracranial pressure, although these measures are sometimes not enough because it has a high mortality rate. The aim of this article is to identify the main clinical features of encephalitis associated with SARS-CoV-2 infection. A narrative bibliographic review was carried out using various search engines such as PubMed, ScienceDirect, Web of Science and Scopus of the last five years in English and Spanish. It was concluded that SARS-CoV-2 has repercussions at the level of the central nervous system, resulting in the presence of pathologies such as encephalitis, which has a low incidence among patients, but not negligible mortality, however its prognosis is not yet well established.

Key words: Coronavirus Infections; encephalitis

RESUMO

O SARS-CoV-2 causou uma pandemia em 2019, que se espalhou rapidamente em todo o mundo e levou a um grande desequilíbrio na área da saúde. Este vírus produz uma doença conhecida como COVID - 19 e pode produzir complicações neurológicas como a encefalite, que consiste na inflamação ao nível do parênquima cerebral. Seu diagnóstico precoce é crucial para garantir a sobrevivência dos indivíduos, pois pode levar o paciente à internação em unidade de terapia intensiva. O tratamento consiste no suporte vital, na diminuição da inflamação e da pressão intracraniana, embora essas medidas às vezes não sejam suficientes devido à alta taxa de mortalidade. O objetivo do presente artigo é identificar as principais características clínicas da encefalite associada à infecção por SARS-CoV-2. Uma revisão bibliográfica narrativa foi realizada usando vários mecanismos de pesquisa como PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Scopus dos últimos cinco anos em inglês e espanhol. Concluiu-se que o SARS-CoV-2 tem repercussão a nível do sistema nervoso central, dando como resultado a presença de patologias como encefalite, a qual tem uma baixa incidência entre os pacientes, mas uma mortalidade para nada desprezível, no entanto seu prognóstico ainda não está bem estabelecido.

Palavras-Chave: Encefalite; Infecções por Coronavirus

INTRODUCCIÓN

Un novedoso coronavirus zoonótico llamado SARS-CoV-2 originado en la ciudad de Wuhan, China fue el responsable de la reciente Enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) (1,2). Esto condujo a una pandemia en el año 2019, dando como resultado una gran crisis a nivel sanitario y también, un impacto a nivel socioeconómico (3).

Según los reportes semanales de la Organización Mundial de Salud (OMS) (4), en la semana del 24 al 30 de octubre se han confirmado 620 millones de casos y 6,5 millones de muertes en el mundo de COVID-19, de tal forma que es una patología de gran importancia y se debe tener un riguroso seguimiento debido a que no produce síntomas específicos y, por tanto, dificulta su diagnóstico.

La encefalitis es una de las patologías neurológicas que se pueden producir por el SARS-CoV-2 (5). En el estudio realizado por Siow y colaboradores (6), se concluyó que aunque la incidencia es baja, siendo de un 0,21%, la tasa de mortalidad fue elevada, siendo de un 13,4%. También en otro estudio realizado por Correia y colaboradores (7) determinaron una alta tasa de mortalidad relacionada con la presencia de encefalitis, tratándose de un 29%. Los pacientes con encefalitis pueden llegar a ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y adquirir una lesión cerebral de forma permanente (8). Aquellos pacientes que logran combatir esta patología en muchas ocasiones quedan con secuelas a largo plazo, como son alteraciones motoras o neuropsicológicas, los cuales van a necesitar de un tratamiento multidisciplinario a larga data (9). Esto se concluyó en la investigación de Correia y colaboradores (7), en la que aproximadamente el 50% de sujetos que consiguieron sobrevivir a la encefalitis tuvieron un riesgo bastante alto de presentar trastornos neurológicos.

En vista que la encefalitis puede pasar desapercibida debido a que no se presta la suficiente atención a la sintomatología neurológica de los pacientes con infección por este virus se va a producir una falta de cuidado del paciente, dando como resultado una demora en la identificación y en el diagnóstico, concluyendo en una peor evolución y pronóstico de los pacientes (10).

El objetivo de la presente investigación es la identificación de las principales características clínicas de la encefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2.

MÉTODO

Para la realización de la presente revisión bibliográfica narrativa se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de artículos originales y metaanálisis en las bases de datos Medline (Pubmed), ScienceDirect, Web of Science y Scopus mediante el uso de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH): COVID-19, encefalitis, infecciones por coronavirus y SARS-CoV-2 con ayuda de los operadores booleanos "AND" y "OR". Se incluyeron metaanálisis, revisiones y revisiones sistemáticas publicadas desde el año 2020 hasta el 2022 tanto en inglés como en español de acceso libre y se excluyeron aquellos que no estuvieran indexados, que no tengan rigurosidad científica y cuya temática no sea encefalitis por SARS-CoV-2.

En la selección de estudios se obtuvo un total de 96 artículos: Pubmed: 26, ScienceDirect: 23, Web of Science: 24 y Scopus: 23. Un total de 73 artículos fueron excluidos, debido a

las siguientes razones: 4 fueron duplicados, 44 poseían otra temática, 21 tenían resultados incompletos o poco claros y 4 no cumplían con criterios de inclusión por ser casos clínicos.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

La encefalitis se trata de una inflamación a nivel del parénquima cerebral cuyo agente etiológico puede ser el SARS-CoV-2, que no suele ser muy común, sin embargo, cuando se presenta, es bastante grave (5). Con respecto a la incidencia, en el estudio de Tang y colaboradores (11), indicaron que la encefalitis posee una incidencia del 0,1 % - 0,2 % de los hospitalizados, coincidiendo con la investigación de Siow y colaboradores (6), en la que se encontró una incidencia parecida del 0,215 %, pero se obtuvo un dato adicional, ya que se encontró una incidencia de encefalitis del 6,7 % en aquellos pacientes que presentaron enfermedad de COVID-19 de mayor gravedad.

En cuanto al sexo más predominante entre los pacientes con encefalitis, Abenza y colaboradores (12) determinaron que prevalece más en hombres, con un 58,5 %, que en mujeres, con un 41,2 %, coincidiendo con el estudio de Huo y colaboradores (13), donde el 62,5% fueron hombres y 37,5 % mujeres. Por el contrario, esto no concluyeron Siow y colaboradores (6), donde fue más predominante en mujeres con un 50,7 % que en hombres con un 49,3 %. En varios artículos la encefalitis se encuentra más asociada en pacientes adultos o adultos mayores (6,12), sin embargo, se han evidenciado casos en niños, por lo que no debe descartarse en este rango de edad (10,13).

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 posee en su estructura cuatro proteínas conocidas como espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), siendo la más importante la proteína S debido a que realiza las funciones de unión, fusión y entrada del virus en la célula del huésped y posee una forma cilíndrica, por lo que caracteriza a este virus de su forma similar a una corona radiada (14). Esta proteína tiene dos subunidades, la S1 y S2: en la S1 se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD), el cual reconoce y se une específicamente a un receptor presente en las células diana, mientras que la S2 permite la fusión entre la membrana viral y la celular (14–16).

El receptor primordial detectado y utilizado por el virus para su ingreso es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) (17,18). Según la investigación de Chen y colaboradores (19), la distribución de ACE2 se puede encontrar en las neuronas, microglía, astrocitos, células endoteliales y oligodendrocitos. Por otra parte, además del uso de este receptor, la internalización del virus es favorecida por la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), cuya función es dividir la proteína S y ACE2, produciendo el comienzo de la interacción entre el virus y el huésped mediante la fusión de sus membranas, teniendo en cuenta que la subunidad S1 es la que se une con los receptores ACE2, mientras que la subunidad S2 interviene en la fusión de las membranas facilitando la entrada del virus (17,20). El virus entra a la célula mediante endocitosis, libera su material genético y usa su maquinaria para la traducción y replicación del ARN dentro del citoplasma celular para producir la liberación del virus a las células adyacentes mediante la exocitosis de los viriones (15,17,21).

El sistema inmunitario puede detectar el virus a través de su ARN, glicoproteínas y otros componentes conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), los cuales son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLR), que están presentes en las células presentadoras de antígenos (17,22). Cuando se produce el reconocimiento se lleva a cabo una señalización celular que culmina con la activación de genes que van a expresar moléculas proinflamatorias como TNF- α , interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-33), IFN- α , IFN- γ y quimiocinas. Sin embargo, este virus ha desarrollado estrategias para sobrevivir y evitar su detección por parte de los PRR, incluida la formación de vesículas y el uso de proteínas estructurales y no estructurales, que se relaciona con la gravedad de la enfermedad (17).

La inoculación intranasal del virus puede ser un mecanismo de entrada del virus al SNC, esto lo menciona Martínez y colaboradores (23) en su revisión, donde explica que la infección se produce mediante un transporte axonal retrógrado desde los nervios olfativos. Por otra parte, Losy y colaboradores (24), mencionan que el virus utiliza una vía hematológica, por la cual en su fase de viremia atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) mediante las células endoteliales vasculares e ingresa así al cerebro. Igualmente, Maramattom y Bhattacharjee (25) indican que el virus puede utilizar el mecanismo de "caballo de Troya", mediante el cual el virus se encuentra en el interior de los leucocitos y atraviesa la BHE pasando desapercibido.

Manifestaciones clínicas

Existe un gran abanico de manifestaciones clínicas que se pueden producir por encefalitis (Tabla 1). Entre las principales se encuentran el estado mental alterado (0,6% - 100 %) (26,27) por un daño a nivel del sistema límbico y tálamo (28); delirio (76%) (29) por un daño a nivel del lóbulo frontal y/o de la red córtico-subcortical (30); trastorno del movimiento (28,6 % - 48,62%) (26,31) por un daño a nivel de los ganglios basales (núcleo caudado, globo pálido y putamen) (32); cefalea (14,30 % - 40 %) (26,29) producida por el proceso inflamatorio generalizado; convulsiones (16% - 36%) (29,33) por un daño a nivel del lóbulo temporal, llegando incluso a producir epilepsia (34); fiebre (60 %) (29) debido a una alteración del eje hipotálamo hipofisario (35) y, por último, psicosis (43 %) (36) por una alteración a nivel de la corteza prefrontal ventromedial (37). Sin embargo, también pueden aparecer otros síntomas como afasia, la cual se puede producir en un 36 % de los casos (29) y se da por un daño a nivel de hemisferio izquierdo donde se encuentran las áreas responsables del lenguaje (Broca y Wernicke) (38) y, anosmia, apareciendo en un 33,94 % de los casos (31) y se produce por un daño a nivel del nervio olfatorio (39).

En relación con el promedio de aparición de encefalitis tras el inicio de los síntomas de la infección, en el estudio de Meppiel y colaboradores (26), los cuadros neurológicos, dentro de los cuales se encuentra la encefalitis, aparecieron tras los primeros síntomas de COVID-19 con un promedio de 7 días, concordando con el trabajo de Huo y colaboradores (13), donde los individuos presentaron síntomas de la infección por el virus en una semana aproximadamente antes de la sintomatología neurológica. Sin embargo, Siow y colaboradores (6), determinaron que la encefalitis se desarrolló mucho después, con un promedio de 14,5 días posterior al comienzo de la sintomatología de la infección y del mismo modo, en el estudio de Maury y colaboradores (40), las manifestaciones neurológicas ocurrieron de 0 a 34 días después de los primeros signos de la infección.

Diagnóstico

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el principal estudio a realizar, donde los

principales hallazgos encontrados son pleocitosis en un 17 % - 66,7 % (26,40) e hiperproteíorraquia en un 19,6 % - 60 % (12,29) de los casos, sin embargo, en el estudio de Nersesjan y colaboradores (41) se obtuvo un recuento normal de proteína y por su parte, Siow y colaboradores (6) evidenciaron también un aumento de los glóbulos rojos. La PCR SARS-CoV-2 salió positiva en 3,22 % - 56 % de los casos (12,42) y en otros casos se obtuvo un resultado negativo (29,41). Por otra parte, en el estudio de Nersesjan y colaboradores (41) los anticuerpos para SARS-CoV-2 salieron positivos concordando con Siow y colaboradores (6), en cuyo estudio los niveles de IgG se elevaron en un rango de 5,0-112,5 mg/L.

Dentro de las neuroimágenes las más utilizadas son la RM y TC de cráneo (10,12). Por una parte, en la TC craneal, Zamani y colaboradores (31) obtuvieron resultados anormales en el 27,8 % de sujetos, de la misma forma que Abenza y colaboradores (12), donde un 23,5 % de los pacientes obtuvo un resultado anormal. En cuanto a los hallazgos, en esta última investigación los más frecuentes fueron focos hemorrágicos intraparenquimatosos (5,88 %) e infartos lacunares (13,72 %), coincidiendo con el estudio de Koupaei y colaboradores (10) donde encontraron hemorragias cerebrales/focos hemorrágicos en un 11,42% y además, hipodensidad de la sustancia blanca en un 17,14%. Por otra parte, en la RM de cráneo se encontraron hiperintensidad de la sustancia blanca (44,68 %), el lóbulo temporal (17,02 %) y el tálamo (12,76 %) (10), sin embargo, en el estudio de Zamani y colaboradores (31) encontraron también cambios simétricos de los hemisferios en un 22 % de los pacientes.

Otra técnica realizada para el diagnóstico es el electroencefalograma (EEG) (10,13), encontrando hallazgos anormales en un 24 % - 93,3 % de los casos (26,29). En la investigación de Huo y colaboradores (13), un 80% presentó una onda lenta difusa y otros autores evidenciaron un enlentecimiento generalizado y anomalías epileptiformes (12,29,31,43).

Tratamiento

No existe un tratamiento que sea específico para la encefalitis causada por infección por SARS-CoV-2, sin embargo lo primordial es el soporte vital y el manejo de la presión intracraneana aumentada, pudiendo hacer uso de inmunoglobulinas y corticoides intravenosos, así mismo se podría realizar plasmaféresis y usar fármacos antiepilépticos, sin embargo, ningún tratamiento ha demostrado una total eficacia (31,44). Si el paciente posee un cuadro clínico con alteraciones neurológicas compatible con encefalitis y los resultados de LCR sean negativos para el virus, es vital comenzar cuanto antes un manejo antiviral para evitar la complicación del paciente (44).

Evolución y pronóstico

Con respecto al pronóstico este suele variar en gran medida. Por una parte se menciona que la encefalitis asociada a la infección por el virus posee un buen pronóstico, Islam y colaboradores (33) determinaron que un porcentaje alto de los pacientes fueron dados de alta (66,7 %), coincidiendo con el estudio de Koupaei y colaboradores (10) donde el 58,69 % también fueron dados de alta. Se consigue una resolución, mejoría y evolución favorable o estable de los síntomas que va desde el 37,8% - 53,1% de los pacientes (12,26,33) e incluso, otros autores concuerdan en que puede haber una completa recuperación sin síntomas en un 19,6% - 72% de los casos (12,33,43). Sin embargo, aunque estos estudios mencionan que hay una buena evolución y pronóstico, se ha determinado que la encefalitis posee un pronóstico pobre, ya que un 15,6 % de los pacientes no mejoraron y presentaron complicaciones e incluso empeoraron progresivamente (12), esto se evidencia también en el trabajo de Abenza y colaboradores

(45), en el que un 13,33 % de los casos necesitó ingreso a UCI, estableciéndose por varios autores una mortalidad del 4,8 % - 20 % (12,26,33).

CONCLUSIÓN

La encefalitis es una complicación neurológica crítica debida al SARS-CoV-2 con una baja prevalencia e incidencia en los pacientes con COVID-19, pero que al presentarse posee una mortalidad elevada. Se ha identificado mucho más en hombres que en mujeres y la edad media de aparición es en adultos y adultos mayores. Existen varios mecanismos por los cuales el virus llega a infectar el SNC y producir la sintomatología, el principal es mediante el uso del receptor ACE2 y TMPRSS2. Con respecto a las manifestaciones neurológicas que se pueden desarrollar destacan el estado mental alterado, convulsiones y cefalea. Las técnicas diagnósticas más usadas son TC y RM de cráneo, análisis de LCR y EEG. Con respecto al pronóstico se concluyó que es favorable y en algunas ocasiones no presenta secuelas, sin embargo, en muchos otros casos puede producir la muerte de los pacientes, siendo necesaria la realización de más investigaciones.

CONFLICTO DE INTERESES.

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIAMIENTO

Ninguno declarado por los autores.

AGRADECIMIENTOS

Ninguno declarado por los autores.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínicas de la encefalitis asociada a infección por SARS-CoV-2.

| Autor / Año | Título | País | Tipo de estudio | Número de participantes | Manifestación clínicas | % |
|-------------------------------------|---|-------------|------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Meppiel y colaboradores (26) / 2021 | Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry | Francia | Estudio retrospectivo | 222 | Estado mental alterado | 100 |
| | | | | | Trastorno del movimiento | 28,6 |
| | | | | | Cefalea | 14,3 |
| | | | | | Déficit motor o sensitivo | 9,5 |
| Zamani y colaboradores (31) / 2021 | Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies | - | Revisión sistemática | 109 | Alteración de la conciencia | 62,38 |
| | | | | | Déficit psiquiátrico o cognitivo | 70,74 |
| | | | | | Alteración del movimiento y la marcha | 48,62 |
| | | | | | Signos de los nervios craneales | 33,94 |
| Pilotto y colaboradores (29) / 2021 | Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study | Italia | Estudio multicéntrico | 25 | Cefalea | 40 |
| | | | | | Delirio | 76 |
| | | | | | Afasia | 36 |
| | | | | | Disartria | 32 |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|--|---|----------------------|----|-----------------------------|------|
| | | | | | Déficits motores focales | 24 |
| | | | | | Convulsiones | 36 |
| | | | | | Estado epiléptico focal. | 16 |
| Islam y colaboradores (33) / 2022 | Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis | - | Revisión sistemática | 91 | Convulsiones | 29,5 |
| | | | | | Confusión | 23,2 |
| | | | | | Cefalea | 20,5 |
| | | | | | Desorientación | 15,2 |
| | | | | | Alteración de la conciencia | 11,6 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. agosto de 2020;43(4):328-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199674/>
2. Xu B, Gutierrez B, Mekaru S, Sewalk K, Goodwin L, Loskill A, et al. Epidemiological data from the COVID-19 outbreak, real-time case information. *Sci Data*. 2020;7(1):1-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41597-020-0448-0>
3. Khan M, Adil S, Alkhathlan H, Tahir M, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. *Molecules*. 2021;26(1):1-25. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/1/39>
4. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 2 November 2022 [Internet]. World Health Organization. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2022>
5. Arbizu J, Gállego Pérez-Larraya J, Hilario A, Gómez Grande A, Rubí S, Camacho V. Update on the diagnosis of encephalitis. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed*. 2022;41(4):247-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225380892200043X>
6. Siow I, Lee KS, Zhang J, Saffari S, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3491-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982853/>
7. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JL de S, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;37:27-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0941950020300713>
8. Sonnevile R, Jaquet P, Vellieux G, de Montmollin E, Visseaux B. Intensive care management of patients with viral encephalitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178(1):48-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721007864>
9. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clin Med*. 2018;18(2):155-9. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/18/2/155>
10. Koupaei M, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Asadi A, Abbasimoghaddam S, Shekartabar A, et al. Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and outcome of COVID-19-associated encephalitis: A systematic review of case reports and case series. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):1-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435264/>
11. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front Immunol*. 2021;12:1-16. DOI: [10.3389/fimmu.2021.645013](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.645013)
12. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19 Registry. *Neurol Barc Spain*. 2021;36(2):127-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549369/>
13. Huo L, Xu KL, Wang H. Clinical features of SARS-CoV-2-associated encephalitis and meningitis amid COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2021;9(5):1058-78. Doi: [10.12998/wjcc.v9.i5.1058](https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i5.1058)
14. Rahman S, Montero MT, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705239/>

15. PASTRIAN-SOTO G, PASTRIAN-SOTO G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J Odontostomatol.* 2020;14(4):501-7. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501
16. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol.* 2020;11:1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117378/>
17. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry.* 2021;43(6):650-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8639021/>
18. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus.* 2020;12(5):e8192. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/32076-a-review-of-neurological-complications-of-covid-19>
19. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *Front Neurol.* 2021;11:1-12. Doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>
20. SENAPATI S, BANERJEE P, BHAGAVATULA S, KUSHWAHA PP, KUMAR S. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet.* 2021;100(1):1-16. Doi: [10.1007/s12041-021-01262-w](https://doi.org/10.1007/s12041-021-01262-w)
21. Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. *Cells.* 2020;9(11):2360. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120941/>
22. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2021;13(33):1917-31. Doi: [10.1016/j.med.2021.05.005](https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005)
23. Martínez HR, Figueroa-Sánchez JA, Castilleja-Leal F, Martínez-Reséndez MF, Ferrigno AS. The underrated nervous system involvement by COVID-19. *Rev Mex Neurocienc.* 2020;21(4):158-62. Doi: <https://doi.org/10.24875/rmn.20000037>
24. Losy J. SARS-CoV-2 Infection: Symptoms of the Nervous System and Implications for Therapy in Neurological Disorders. *Neurol Ther.* 2021;10:31-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226565/>
25. Maramattom BV, Bhattacharjee S. Neurological Complications with COVID-19: A Contemporaneous Review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(4):468-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223662/>
26. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(3):458-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189873/>
27. Antoniello D, Milstein MJ, Dardick J, Fernandez-Torres J, Lu J, Patel N, et al. Altered mental status in COVID-19. *J Neurol.* 2022;269(1):12-8.
28. Grille P. Alteraciones del estado de conciencia en la sala de emergencia. *Arch Med Interna.* 2013;35(3):85-92. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000300005
29. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, De Giuli V, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. *J Infect Dis.* 2021;223(1):28-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986824/>
30. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the

- Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;81(1):75-81. Doi: [10.3233/JAD-210008](https://doi.org/10.3233/JAD-210008)
31. Zamani R, Pouremamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci*. 2022;33(4):397-412. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536341/>
 32. Arber S, Costa RM. Networking brainstem and basal ganglia circuits for movement. *Nat Rev Neurosci*. 2022;23(6):342-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422525/>
 33. Islam MA, Cavestro C, Alam SS, Kundu S, Kamal MA, Reza F. Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells*. 2022;11(16):2575. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2575>
 34. Daif A, Lukas RV, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2018;80:331-6. Doi: [10.1016/j.yebeh.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.021).
 35. Banfi P A. Encefalitis: ¿cuáles y cómo tratar? *Rev Chil Infectol*. 2003;20:28-33. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100004
 36. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593341/>
 37. Cen H, Xu J, Yang Z, Mei L, Chen T, Zhuo K, et al. Neurochemical and brain functional changes in the ventromedial prefrontal cortex of first-episode psychosis patients: A combined functional magnetic resonance imaging—proton magnetic resonance spectroscopy study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(5):519-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958975/>
 38. Fridriksson J, Fillmore P, Guo D, Rorden C. Chronic Broca's Aphasia Is Caused by Damage to Broca's and Wernicke's Areas. *Cereb Cortex N Y N 1991*. diciembre de 2015;25(12):4689-96. Doi: [10.1093/cercor/bhu152](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu152)
 39. 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. *Sci Adv*. 2020;6(31):1-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937591/>
 40. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(1):51-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446327/>
 41. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*. 2021;268(9):3086-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33438076/>
 42. Azab MA, Azzam AY, Salem AE, Reda A, Hassanein SF, Sabra M, et al. Neurological problems in the context of COVID-19 infection in Egypt. A multicenter retrospective analysis. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag*. 2021;26:1-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34426783/>
 43. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. 2021;27(1):12-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367960/>
 44. Lozano Gómez H, Pascual Bielsa A, Abansés Moreno P, Luque Gómez MP, Matute Guerrero A, Araiz Burdio JJ. Encephalitis as a neurological manifestation of COVID-19.

Med Clínica Engl Ed. 2021;157(3):141-3. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34250243/>

45. Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya MA, Algarra-Lucas C, et al. Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV-2. Neurología. 2020;35(9):621-7. Doi: [10.1016/j.nrl.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.014)