



DAÑO NEUROLÓGICO EN INFECCIONES POR SARS-CoV-2

NEUROLOGICAL DAMAGE IN SARS-CoV-2 INFECTIONS

Jorge Arturo Vega-Fernández^{1,a}, Danny Omar Suclupe-Campos^{1,a}, Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa^{2,a}

RESUMEN

La actual pandemia producida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha impactado gravemente la economía y el sistema de salud en más de 190 países de todo el mundo en un evento sin precedentes, que desde su inicio ha dado lugar a innumerables informes de casos centrados en las manifestaciones sistémicas y respiratorias potencialmente mortales de la enfermedad. Sin embargo, aún no se conoce por completo el alcance de las posibles manifestaciones neurológicas causadas por este nuevo virus. Comprender la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema nervioso es esencial para evaluar las probables consecuencias patológicas a corto y largo plazo. Esta revisión busca reunir y discutir la evidencia sobre la ocurrencia de manifestaciones neurológicas y/o compromiso del sistema nervioso en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19; Infecciones por Coronavirus; SARS-CoV-2; Sistema nervioso central; Cerebro; Manifestaciones Neurológicas (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

The current Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic has severely impacted the economy and health care system in more than 180 countries around the world in an unprecedented event, which since its inception has resulted in countless case reports focusing on the potentially fatal systemic and respiratory manifestations of the disease. However, the full extent of possible neurological manifestations caused by this new virus is not yet known. Understanding the interaction of SARS-CoV-2 with the nervous system is essential to assessing likely short- and long-term pathologic consequences. This review seeks to gather and discuss evidence on the occurrence of neurological manifestations and/or nervous system involvement in SARS-CoV-2 infected patients.

Key words: COVID-19; Coronavirus infection; SARS-CoV-2; Central Nervous System; Brain; Neurologic Manifestations (source: MeSH NLM).

¹ Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento De Microbiología. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque-Perú.

² Laboratorio de Inmunología – Virología. Dirección de Investigación. Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque-Perú.

^a Biólogo Microbiólogo.

Citar como: Jorge Arturo Vega-Fernández, Danny Omar Suclupe-Campos, Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa. Daño neurológico en infecciones por SARS-CoV-2. Rev. Fac. Med. Hum. Abril 2021; 21(2):387-398. DOI 10.25176/RFMH.v21i1.3062



INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2, que provoca mayor mortalidad en adultos mayores de 60 años y con afecciones previas como enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas, diabetes o cáncer. Los síntomas reportados incluyen fiebre, tos, fatiga, dolor de garganta, dificultad para respirar y en muchos casos ageusia y anosmia⁽¹⁾. Su diseminación principal es por vía aérea a través de gotitas respiratorias, aerosoles y por fómites, aunque esta última ruta de transmisión es poco probable según las últimas investigaciones⁽²⁾. El COVID-19 viene afectando a cerca de 80 millones de personas en el mundo desde su aparición a finales de 2019⁽³⁾ y al parecer todo indica que el virus se mantendrá de forma endémica en ciertos lugares del planeta⁽⁴⁾.

SARS-CoV-2 pertenece al género beta coronavirus, el cual alberga otros virus zoonóticos que afectan relativamente a los seres humanos. Produce principalmente síntomas respiratorios y gastrointestinales. Sin embargo, el virus no sólo afecta de forma aguda las vías respiratorias, si no que se han descrito distintas afecciones a nivel cardíaco, endocrino y neurológico. Reportándose manifestaciones neurológicas al menos el 36 % de los pacientes infectados, lo que justifica el potencial neurotrópico del virus⁽⁵⁾.

La asociación de COVID-19 con el compromiso neurológico se observa principalmente en casos severos, en pacientes con comorbilidades y en presentaciones atípicas de la enfermedad. Así mismo, las manifestaciones clínicas a nivel neurológico en pacientes infectados se han descrito y sustentado de manera robusta⁽⁶⁾. Por este motivo, la presente investigación buscó determinar los posibles mecanismos por los cuales SARS-CoV-2 produce las diversas manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 durante la actual pandemia, ya que al identificar si el posible daño producido por el virus es directo o indirecto, repercutirá no solo en el esquema diagnóstico sino en el terapéutico, permitiendo un manejo temprano de la enfermedad y de este manera, prevenir la complicación del estado del paciente y la propagación del virus.

MÉTODOS

Para la presente revisión se realizaron búsquedas en

las bases de datos MEDLINE, accedida desde PubMed, SciELO, LILACS y repositorios de pre impresiones como bioRxiv, medRxiv y ChinaXiv mediante los descriptores Medical Subject Headings (MeSH) enlazados a términos libres: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, COVID-19 clinical features, neurologic manifestations, central nervous system, brain, peripheral nervous system. Esta estrategia se adaptó a las bases de datos, sin restricciones en cuanto al idioma de publicación, hasta el 17 de diciembre de 2020. Se consideró como criterio de inclusión a los estudios de observación, caso-control, serie de casos, informes de casos, cartas al editor y revisiones referidas al daño neurológico que produce COVID-19. Se excluyeron estudios sobre coronavirus no humano, informes clínicos de manifestaciones neurológicas con inicio antes de la infección por SARS-CoV-2, estudios duplicados y aquellos que tras la lectura del resumen o del contenido no aportaron información relevante para la investigación.

DESARROLLO

Mecanismos de entrada viral al sistema nervioso central

Las infecciones virales que escapan del control local en el sitio de infección primaria pueden propagarse a otros tejidos, donde causan problemas más graves debido a la replicación activa del virus o a la reacción exagerada del sistema inmune innato. Esta última reacción a veces se denomina "tormenta de citoquinas", porque las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias elevadas en el suero conducen a una respuesta inmune sistémica vigorosa. Tal respuesta en el cerebro puede ser devastadora y provocar meningitis, encefalitis, meningoencefalitis y muerte⁽⁷⁾.

Las mutaciones en los genes de virulencia específicos del virus, la inmunosupresión, la edad, las comorbilidades del huésped o una mezcla de ambas determinan que ciertos virus puedan tener acceso al sistema nervioso central (SNC) (figura 1)⁽⁷⁾. El SNC, a pesar de estar protegido por las meninges y el líquido cefalorraquídeo (LCR) no es inmune a las alteraciones que conducen las enfermedades neurológicas. Diversos virus poseen la capacidad de invadir el SNC, donde pueden infectar las células residentes, incluidas las neuronas (figura 1). De este modo, existen principalmente dos rutas de invasión al SNC empleadas por los virus, la neuroinvasión por el torrente sanguíneo (ruta retrógrada hematológica) y la neuroinvasión mediante nervios periféricos (ruta neuronal).

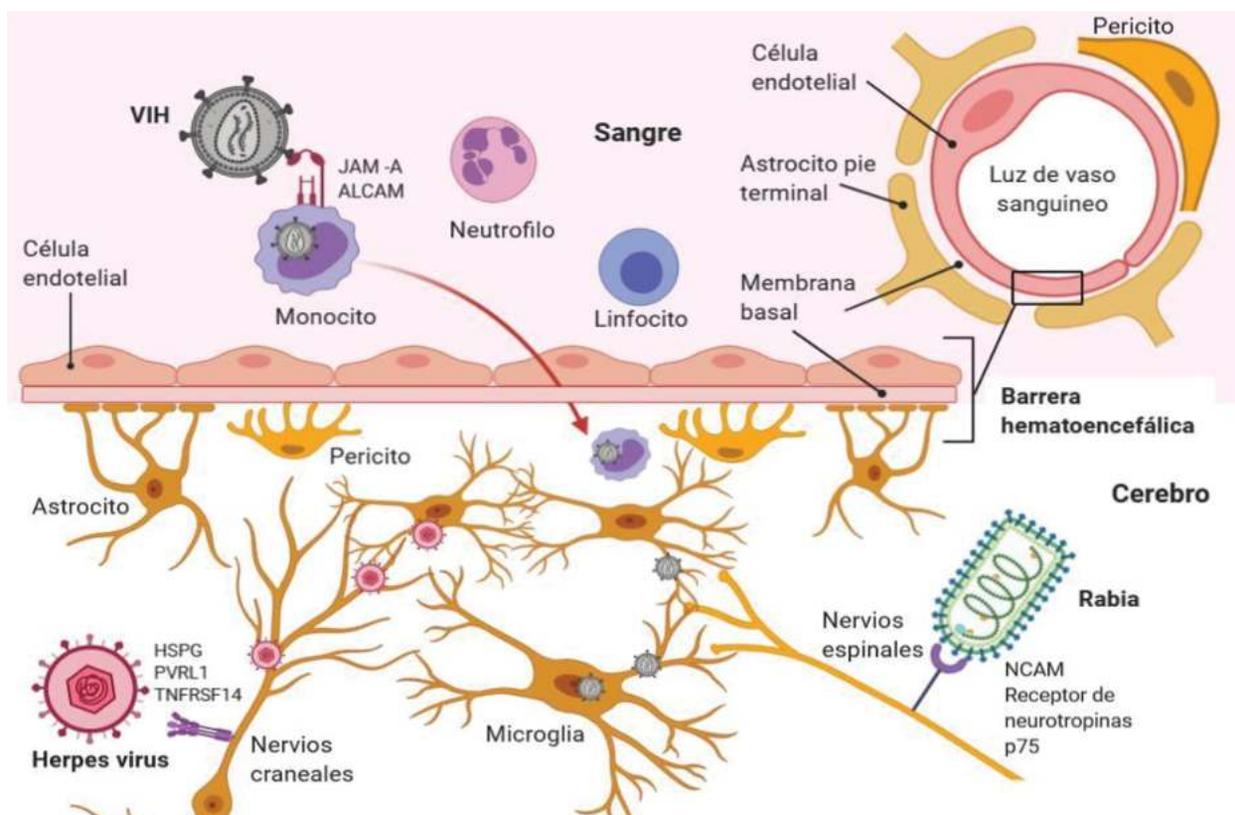


Figura 1. Mecanismos de ingreso de distintos virus al sistema nervioso central. Figura de elaboración propia.

Neuroinvasión por el torrente sanguíneo (ruta retrógrada hematogena)

Después de la infección primaria y una vez dentro del torrente sanguíneo, los virus pueden pasar la barrera hematoencefálica (BHE) al tejido nervioso por un mecanismo transendotelial, que es el transporte celular a través de la BHE y los pericitos por vesículas endocíticas⁽⁸⁾. Algunos virus infectan directamente las células endoteliales vasculares, lo que permite el paso directo desde la BHE hacia el SNC^(7,8). Además, hay zonas del SNC como el plexo coroideo y los órganos circunventriculares que no están completamente protegidos por la BHE y sirven como puntos de entrada para ciertos virus. Las células hematopoyéticas infectadas también se utilizan como "caballos de Troya" para transportar los virus al SNC. Por último, la infección viral sistémica puede conducir a la descomposición de la BHE inducida por la inflamación, permitiendo que los virus se escapen literalmente por las grietas hacia el SNC⁽⁹⁾.

Neuroinvasión mediante nervios periféricos (ruta neuronal)

Algunos virus infectan y migran a través de los nervios periféricos como una segunda ruta de entrada al SNC. En este proceso, las neuronas juegan

un papel esencial, ya que estas células inervan los órganos periféricos y así, los virus las utilizan como puerta de ingreso al SNC. Una ruta alternativa para la neuroinvasión es el transporte a través de las neuronas olfativas⁽⁵⁾. Esta vía es un excelente mecanismo para acceder al SNC para los virus que ingresan al cuerpo por vía intranasal^(7,10).

Probable mecanismo de infección neurológica del SARS-CoV-2

Los coronavirus humanos (HCoV), poseen cuatro proteínas estructurales (E, M, N y S). La principal determinante del tropismo celular del SARS-CoV-2 es la proteína S, que se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un receptor de membrana en las células huésped⁽¹¹⁾ y que está presente en diferentes órganos, incluidos el parénquima pulmonar, epitelios de las vías respiratorias, mucosa nasal, tracto gastrointestinal, renal, urinario, tejidos linfoides, órganos reproductivos, endotelio vascular y cerebro⁽¹¹⁾. En cuanto a su distribución en el cerebro, ACE2 se expresa en células gliales y neuronas⁽¹²⁾, así como en la vasculatura cerebral⁽¹³⁾. La interacción completa del virus con el receptor ACE2 se habilita una vez que la proteína S viral se escinde por la proteasa de superficie (serina

proteasa transmembrana 2) escasamente presente en el cerebro (tronco encefálico, lóbulo temporal y lóbulo occipital)⁽¹³⁾. Adicional al receptor ACE2, se han identificado otros receptores importantes como el dipeptidil peptidasa⁽⁴⁾, presente en el tracto respiratorio inferior, el riñón, el intestino delgado, el hígado y las células del sistema inmunitario⁽¹⁴⁾ y recientemente el receptor de neuropilina-1 (NRP1), cuya mayor expresión en células endoteliales y epiteliales respiratorias y olfatorias, puede facilitar la entrada y la diseminación del SARS-CoV-2^(15,16). También se ha encontrado que la catepsina L y el receptor CD147 juegan un papel importante en la interacción viral inicial con la célula huésped y están ampliamente distribuidas en el SNC^(13,17).

Es muy probable que el SARS-CoV-2 alcance el SNC a través de las proyecciones neuronales mediado por el nervio olfativo⁽¹⁷⁾. La organización anatómica única de los nervios olfativos y el bulbo olfatorio en la cavidad nasal y el prosencéfalo lo convierten efectivamente en un canal entre el epitelio nasal y el SNC⁽⁷⁾, sobre todo en las primeras etapas de infección (figura 2)⁽¹⁸⁾. Luego de ingresar al cerebro, el virus puede extenderse rápidamente a otras áreas

cerebrales específicas, como el tálamo y el tronco encefálico^(19,20). Se debe destacar la importancia de la presencia del virus en el tronco encefálico, debido a que esta estructura contiene el bulbo raquídeo que es el centro primario de control respiratorio⁽²¹⁾ y en los tejidos olfatorios, cuya invasión viral podría causar disfunción olfatoria en los afectados⁽²²⁾. Por otra parte, se postula que SARS-CoV-2 puede avanzar el SNC desde la periferia a través del transporte neuronal retrógrado y transináptico, especialmente aferente del nervio vago⁽²³⁾ y con los crecientes hallazgos de que el SARS-CoV-2 infecta las células en el tracto gastrointestinal, el potencial neuroinvasivo podría abarcar incluso el sistema nervioso entérico⁽²⁴⁾.

A pesar de que la ruta hematógona parece imposible, teóricamente SARS-CoV-2 podría alcanzar la BHE a través de la sangre circulante, atacando la capa endotelial para obtener acceso al SNC⁽²⁵⁾. Este mecanismo de invasión se ha propuesto para otros HCoV, incluido el SARS-CoV, debido a que pueden infectar diferentes células mieloides y con ello diseminarse a otros tejidos, incluido el SNC (figura 2)⁽¹⁰⁾.

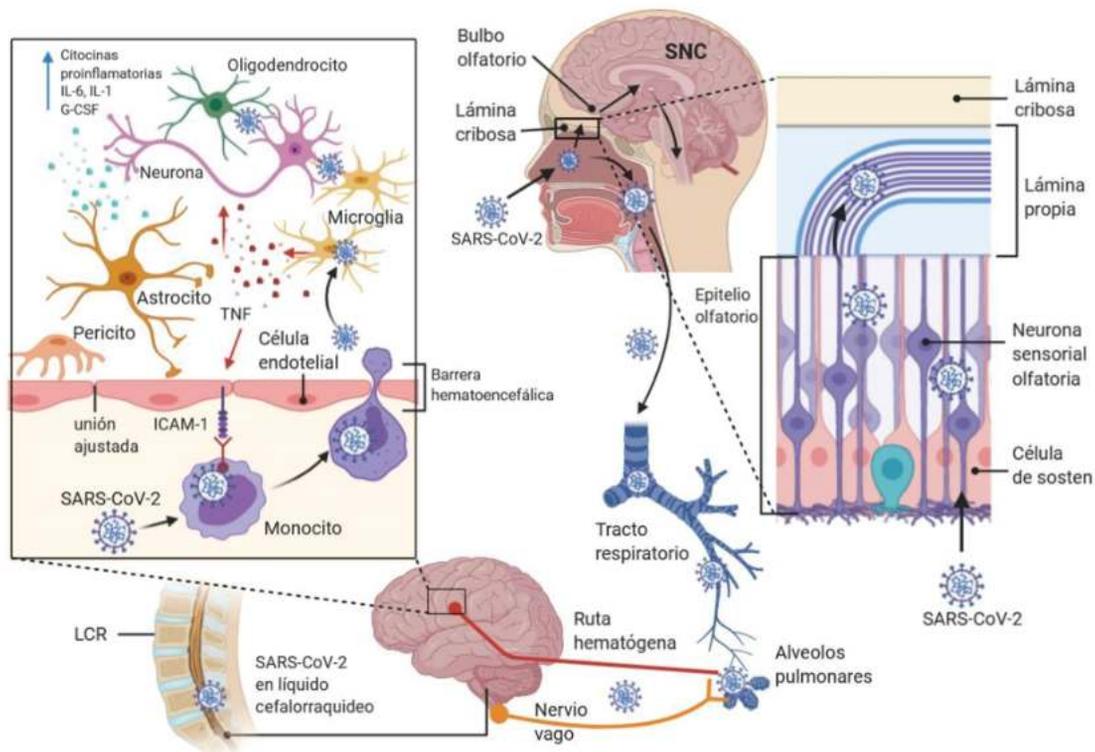


Figura 2. Potencial ruta de infección utilizada por SARS-CoV-2 para el daño neurológico: Entrada directa a través del epitelio nasal, afecta el nervio olfatorio, atraviesa la placa cribiforme, obtiene acceso al bulbo olfatorio y se disemina a otras regiones del cerebro. En su camino hacia el tejido pulmonar puede alcanzar el SNC desde la periferia, a partir del nervio vago y posteriormente ubicarse en el cerebro. En el caso de una posible ruta hematógona, puede dañar y perforar la BHE o movilizarse a través de leucocitos, por un mecanismo llamado “caballo de Troya”. Figura modificada a partir del artículo Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun. 2020.doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.



Manifestaciones clínicas neurológicas asociadas a COVID-19

Las manifestaciones neurológicas de COVID-19 se producen en el sistema nervioso central (SNC) y en el sistema nervioso periférico (SNP). Las complicaciones del SNC incluyen encefalitis, meningitis, encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA), mielitis, y encefalopatías (tabla 1). Los informes de meningitis/encefalitis asociados a COVID-19 son cada vez más frecuentes desde su aparición a mediados de abril de 2020 en un paciente japonés cuya muestra de líquido cefalorraquídeo dio positivo a SARS-CoV-2⁽²⁶⁾. Este hallazgo sugiere que los síntomas neurológicos pueden ser resultado de la invasión viral directa del SNC, tal como lo demostraron Song et al.⁽²⁷⁾ en autopsias cerebrales de pacientes con COVID-19. Los informes de mielitis asociada a COVID-19, sugieren que la médula espinal

es órgano diana de SARS-CoV-2; sin embargo, no ha sido demostrado la invasión neuronal directa del virus en esta región, pero puede ser factible ya que al igual que otros órganos del cuerpo humano, la médula espinal también expresa ACE2⁽²⁸⁾.

Manifestaciones como la encefalopatía y la EMDA pueden ser resultado del daño indirecto a la infección, en donde la respuesta alterada del sistema inmune y la "tormenta de citoquinas" son los mecanismos implicados, cuyas observaciones son más notorias en pacientes críticamente enfermos^(25,29). Los síntomas como dolor de cabeza, rigidez de nuca, estado de conciencia alterado, letargo e irritabilidad, a pesar de no ser síntomas específicos, se les ha considerado como manifestaciones neurológicas, algunos presentes de mediano a largo plazo después de la enfermedad^(30,31).

Tabla 1. Complicaciones del sistema nervioso central en pacientes con COVID-19.

Manifestación clínica	Estudio	País	N	n (sexo, edad en años)
Encefalitis / Meningitis	Duong et al. ⁽³²⁾	Estados Unidos	1	1 (mujer, 41)
	Moriguchi et al. ⁽²⁶⁾	Japón	1	1 (hombre, 24)
	Sohal et al. ⁽³³⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 72)
	Wong et al. ⁽³⁴⁾	Reino Unido	1	1 (hombre, 40)
	Ye et al. ⁽³⁵⁾	China	1	1 (hombre, NR)
	Barreto-Acevedo et al. ⁽³⁶⁾	Perú	1	1 (hombre, 53)
	Xiang et al. ⁽³⁷⁾	China	1	1 (hombre, 53)
	Pilotto et al. ⁽³⁸⁾	Italia	1	1 (hombre, 60)
	Varatharaj et al. ⁽³⁹⁾	Reino Unido	125	7 (NR)
	Paterson et al. ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	43	2 (NR)
Bernard-Valnet et al. ⁽⁴¹⁾	Suiza	2	2 (mujeres, 64 y 67)	
Otras encefalopatías	Filatov et al. ⁽⁴²⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 74)
	Poyiadji et al. ⁽²⁹⁾	Estados Unidos	1	1 (mujer, 50)
	Dugue et al. ⁽⁴³⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 6 semanas)
	Helms et al. ⁽⁴⁴⁾	Francia	58	40 (NR)
	Mao et al. ⁽⁵⁾	China	214	16 (NR)
	Paniz-Mondolfi et al. ⁽⁴⁵⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 74)
	Varatharaj et al. ⁽³⁹⁾	Reino Unido	125	9 (NR)
	Paterson et al. ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	43	10 (NR)
Zhou et al. ⁽⁴⁶⁾	China	1	1 (NR, 56)	
Encefalomiелitis diseminada aguda	Zanin et al. ⁽⁴⁷⁾	Italia	1	1 (mujer, 54)
	Langley et al. ⁽⁴⁸⁾	Reino Unido	1	1 (hombre, 53)
	Paterson et al. ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	43	9 (NR)
	Novi et al. ⁽⁴⁹⁾	Italia	1	1 (mujer, 64)
	Zhang et al. ⁽⁵⁰⁾	Estados Unidos	1	1 (mujer, 40)

Mielitis	Zhao et al. ⁽⁵¹⁾	China	1	1 (mujer, 66)
	AlKetbi et al. ⁽⁵²⁾	Emiratos Árabes Unidos	1	1 (hombre, 32)
	Chow et al. ⁽⁵³⁾	Australia	1	1 (hombre, 60)
	Sotoca et al. ⁽⁵⁴⁾	España	1	1 (mujer, 69)
	Paterson et al. ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	43	2 (NR)
	Sarma et al. ⁽⁵⁵⁾	Estados Unidos	1	1 (mujer, 28)

N: tamaño de la muestra (pacientes COVID-19); n: número de casos; NR: no reportado

Los hallazgos neurológicos de COVID-19 y el sistema nervioso periférico (SNP) están representados por las disfunciones olfatorias y gustativas, síndrome de Guillain-Barré y variantes, rabdomiólisis y otras enfermedades musculares (tabla 2). La manifestación temprana de anosmia y ageusia indica posibles daños neurológicos durante el desarrollo de la enfermedad. De este modo, se cree que el deterioro químico sensorial puede llegar a ser al menos 10 veces más común en los casos positivos para COVID-19⁽⁵⁶⁾. Estas alteraciones han sido muy documentadas, por lo que se ha sugerido la vigilancia de trastornos olfativos y del gusto como una herramienta para la detección de casos sospechosos de la infección^(56,57), o como indicadores de gravedad para la enfermedad por el potencial pronóstico que representan⁽⁵⁶⁾, motivando su inclusión dentro de características de alerta temprana para la enfermedad⁽⁵⁸⁾, por ser considerados por muchas investigaciones como

síntomas importantes de la infección por SARS-CoV-2⁽⁵⁷⁾.

Los informes de síndrome de Guillain-Barré (SGB) y variantes axonales, desmielinizantes asociadas a COVID-19, por lo general se presentan como un patrón post infeccioso (intervalo de cinco a 10 días⁽⁵⁹⁾, sin embargo, se ha observado casos de SGB que siguen un perfil "parainfeccioso"⁽⁶⁰⁾, hecho que necesita ser comprobado en futuras investigaciones. Del mismo modo, se han descrito casos de síndrome de Miller-Fisher, una variante rara de SGB asociada a la respuesta inmune aberrante frente a la infección por SARS-CoV-2⁽⁶¹⁾, detallados en la tabla 2. SARS-CoV-2 ha sido vinculado también con enfermedades cerebrovasculares agudas como la hemorragia e infarto cerebral sobre todo en pacientes que sufren de hipertensión o coagulopatías⁽⁶²⁾, y la presencia de este tipo de complicaciones se asociaría con pacientes más severos⁽⁵⁾ e individuos de edad avanzada⁽⁶³⁾.

Tabla 2. Complicaciones del sistema nervioso periférico y enfermedades cerebrovasculares en pacientes con COVID-19.

Manifestación clínica	Estudio	Países	N	n (sexo, edad en años)
Enfermedad del SNP				
Síndrome de Guillain-Barré	Virani et al. ⁽⁶⁰⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 54)
	Zhao et al. ⁽⁶⁴⁾	China	1	1 (mujer, 61)
	Toscano et al. ⁽⁵⁹⁾	Italia	5	5 (NR)
	Camdessanche et al. ⁽⁶⁵⁾	Francia	1	1 (hombre, 64)
	El Otmani et al. ⁽⁶⁶⁾	Marruecos	1	1 (mujer, 70)
	Guijarro-Castro et al. ⁽⁶⁷⁾	España	1	1 (hombre, 70)
	Paterson et al. ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	43	7 (NR)
	Padroni et al. ⁽⁶⁸⁾	Italia	1	1 (mujer, 70)
	Sedaghat et al. ⁽⁶⁹⁾	Irán	1	1 (hombre, 65)
	Sancho-Saldaña et al. ⁽⁷⁰⁾	España	1	1 (mujer, 56)
	Oguz -Akarsu et al. ⁽⁷¹⁾	Turquía	1	1 (mujer, 53)
	Coen et al. ⁽⁷²⁾	Suiza	1	1 (hombre, 70)
	Paybast et al. ⁽⁷³⁾	Irán	2	2 (hombre y mujer de 38 y 14)
Scheidl et al. ⁽⁷⁴⁾	Alemania	1	1 (mujer, 54)	



Variantes de SGB y otras neuropatías	Gutiérrez-Ortiz et al. ⁽⁶¹⁾	España	1	1 (hombre, 70), síndrome de Miller Fisher
	Dinkin et al. ⁽⁷⁵⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 36), síndrome de Miller Fisher
	Dinkin et al. ⁽⁷⁵⁾	Estados Unidos	1	1 (mujer, 71), oftalmoplejía
	Sedaghat et al. ⁽⁶⁹⁾	Irán	1	1 (hombre, 65), neuropatía axonal sensitivo motora aguda (AMSAN)
	Restivo et al. ⁽⁷⁶⁾	Italia	3	3 (dos hombres y una mujer, de 64 a 71), miastenia gravis
	Caamaño et al. ⁽⁷⁷⁾	España	1	1 (hombre, 61), diplejía facial
	Pellitero et al. ⁽⁷⁸⁾	Estados Unidos	1	1 (mujer, 30), disfunción vestibular aguda
Rabdomiólisis y otras enfermedades musculares	Jin et al. ⁽⁷⁹⁾	China	1	1 (hombre, 60)
	Sing et al. ⁽⁸⁰⁾	Estados Unidos	4	4 (NR)
	Suwanwongse et al. ⁽⁸¹⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 88)
	Gefen et al. ⁽⁸²⁾	Estados Unidos	1	1 (hombre, 16)
Disfunción olfatoria y/o gustativa	Beltrán-Corbellini et al. ⁽⁸³⁾	España	79	25 y 28 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa respectivamente
	Haehner et al. ⁽⁸⁴⁾	Alemania	34	22 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa
	Hornuss et al. ⁽⁸⁵⁾	Alemania	45	18, 20 y 7 pacientes informaron anosmia, hiposmia y normosmia respectivamente
	Giacomelli et al. ⁽²²⁾	Italia	59	31 y 37 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa
	Klopfenstein et al. ⁽⁸⁶⁾	Francia	114	54 y 46 pacientes informaron anosmia y disgeusia respectivamente
	Lechien et al. ⁽⁵⁷⁾	Bélgica,Francia, España e Italia	417	357 y 342 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa respectivamente
	Moein et al. ⁽⁸⁷⁾	Irán	60	59 y 14 pacientes informaron disfunción gustativa y olfatoria respectivamente
	Vaira et al. ⁽⁸⁸⁾	Italia	72	39 y 44 pacientes informaron disfunción gustativa y olfatoria respectivamente
	Yan et al. ⁽⁵⁶⁾	Estados Unidos	59	42 y 40 pacientes informaron disfunción gustativa y olfatoria respectivamente
	Lee et al. ⁽⁸⁹⁾	Corea del Sur	3191	389 y 353 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa respectivamente
	Mao et al. ⁽⁵⁾	China	214	11 y 12 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa respectivamente
Bénézit et al. ⁽⁹⁰⁾	Francia	68	51 y 63 pacientes informaron disfunción olfatoria y gustativa respectivamente	

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad cerebrovascular				
Accidente cerebrovascular isquémico	Li et al. ⁽⁹¹⁾	China	219	10 (NR)
	Helms et al. ⁽⁴⁴⁾	Francia	58	3 (NR)
	Klok et al. ⁽⁹²⁾	Países Bajos	184	5 (NR)
	Merkler et al. ⁽⁹³⁾	Estados Unidos	1916	31 (NR)
	Avula et al. ⁽⁹⁴⁾	Estados Unidos	4	4 (NR)
	Beyrouiti et al. ⁽⁹⁵⁾	Reino Unido	6	6 (cinco hombres y una mujer, de 53 a 85)
	Morassi et al. ⁽⁹⁶⁾	Italia	6	4 (tres hombres y una mujer, de 75 a 82 años)
	Varatharaj et al. ⁽³⁹⁾	Reino Unido	125	57 (NR)
	Paterson et al. ⁽⁴⁰⁾	Reino Unido	43	8 (NR)
Mao et al. ⁽⁵⁾	China	214	6 (NR)	
Hemorragia intracerebral	Li et al. ⁽⁹¹⁾	China	219	1 (NR)
	Hernández-Fernández et al. ⁽⁹⁷⁾	España	1683	5 (NR)
	Sharifi-Razavi et al. ⁽⁹⁸⁾	Irán	1	1 (masculino, 79 años)
	Dogra et al. ⁽⁹⁹⁾	Estados Unidos	755	33 (NR)
	Varatharaj et al. ⁽³⁹⁾	Reino Unido	125	9 (NR)
	Pavlov et al. ⁽¹⁰⁰⁾	Rusia	1200	3 (NR)

N: tamaño de la muestra (pacientes COVID-19); n: número de casos; NR: no reportado

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que las manifestaciones neurológicas de COVID-19 afectan tanto al SNC y SNP. Las principales limitaciones del estudio están referidas al número de artículos científicos que reportan el hallazgo *in situ* del virus, así como el tamaño de la población en la que se describe, siendo principalmente las series de casos los que otorgan la evidencia de este daño directo.

El mecanismo probable por el cual SARS-CoV-2 ingresa al SNC e induce daño cerebral es la invasión olfativa transmucosa mediada por las neuronas olfativas, tal como lo demuestran los estudios *in vitro* y post mortem, donde NRP1 es un factor importante para la entrada y la infectividad del epitelio olfatorio por el SARS-CoV-2^(15,16), hallazgos que justifican en parte las distintas manifestaciones neurológicas descritas en los pacientes infectados (tabla 1 y 2).

El neurotropismo del SARS-CoV-2 ya ha sido documentado⁽²⁷⁾. Este hecho se ha visto antes en otras infecciones de HCoV como el SARS-CoV, donde el virus fue aislado de tejido cerebral⁽¹²⁾ y OC43, en el que se demostró que el transporte axonal (neurona - neurona) es la forma como el virus accede y se disemina dentro del SNC⁽¹⁰⁾. Estos informes muestran el tropismo nervioso que poseen los HCoV y por lo tanto plantean la hipótesis del mecanismo que

utiliza el SARS-CoV-2 para invadir el SNC, siendo la ruta neuronal la más probable, sin embargo, estos hallazgos deben ser verificados con otros estudios principalmente en modelos animales, *in vitro* y autopsias de pacientes.

Se sabe que la familia *Herpesviridae* puede persistir en el SNC⁽¹⁰¹⁾, y aunque este evento es menos probable en los virus ARN, se conoce por estudios en ratones que se infectaron con OC⁽⁴³⁾, que el ARN viral persiste por lo menos un año en los casos donde se observó esclerosis múltiple (EM) posterior a la infección⁽⁴⁶⁾. Punto importante a considerar en las infecciones por SARS-CoV-2, porque si este virus posee la capacidad de latencia en el SNC de pacientes "recuperados", entonces podría ser un desencadenante de diversas complicaciones neurológicas y neurodegenerativas tardías como la EM, la enfermedad de Parkinson o producir recidivas en individuos predispuestos.

Las disfunciones olfatorias y gustativas son cada vez más frecuentes en pacientes con COVID-19, incluso se sugiere que sean considerados síntomas patognomónicos de la enfermedad⁽⁵⁶⁾. La pérdida olfativa es un problema clínico desafiante con pocas opciones diagnósticas probadas. Algunos estudios plantean realizar una prueba rápida para determinar la anosmia mediante la percepción por inhalación con el uso de ácido acético incluso antes de otras



valoraciones como hipertermia, tos y cefalea⁽¹⁰²⁾. Aunque esta manifestación no se ha visto en todos los casos reportados de COVID-19, sería importante determinar adecuadamente la presencia de esta variable y su probable asociación con el pronóstico y el desarrollo posterior de manifestaciones neurológicas severas en los pacientes afectados.

A pesar de que la mayor parte de la evidencia actual sugiere que el daño directo o la acumulación de trombos en los alvéolos serían responsables de la dificultad y el fallo respiratorio, se debe considerar que ésta podría estar relacionada en parte con el daño causado por el virus en los centros respiratorios del encéfalo, esto debido a la diseminación de SARS-CoV-2 en el cerebro, específicamente al bulbo encefálico, ya que esta estructura contiene núcleos que regulan el ritmo respiratorio y las alteraciones en estos componentes conducen a un aumento o disminución del esfuerzo respiratorio⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, aunque es una hipótesis plausible, es necesario considerar otros signos de disfunción cerebral, siendo otro motivo para continuar con estudios sobre la gravedad del daño que puede ocasionar COVID-19.

La evidencia clínica sobre el compromiso neurológico en pacientes por COVID-19 pertenecen a Asia, Europa y América del Norte principalmente, lo que también muestra la necesidad de la documentación de los mismo en América del Sur con el fin de considerarlos, en muchos casos, como signos de

alerta temprana, lo que puede motivar a elaborar estrategias de detección preliminar que eviten desenlaces fatales, sobre todo en un escenario de cuarentena o restricción social, donde pueden ser desestimadas por las ya conocidas manifestaciones respiratorias. En este sentido, diversos especialistas han mostrado su preocupación debido a que durante esta pandemia han disminuido las consultas por infarto de miocardio y ACV, sin embargo, las muertes por las mismas causas han incrementado considerablemente. Prueba de ello es que en la ciudad de Nueva York aumentaron en un 800 %⁽¹⁰³⁾.

CONCLUSIÓN

La creciente evidencia de las manifestaciones neurológicas demuestra que la infección por SARS-CoV-2 no se encuentra limitada únicamente al sistema respiratorio y que el virus tiene la capacidad de migrar al tejido nervioso y producir daño. Sin embargo, la extensión y complicaciones de la misma no están del todo claras, por ello es necesario continuar con la documentación y reporte de estas complicaciones neurológicas que puedan presentarse en pacientes con COVID-19. Así mismo ante el incremento de muertes reportadas de forma súbita y en algunas por daño neurológico, el quedarse en aislamiento obligatorio sin determinar la presencia o gravedad de este tipo de manifestaciones, representaría un riesgo que puede empeorar el pronóstico del paciente, lo cual se traducirá en altas chances de muerte o discapacidad.

Contribuciones de autoría: Los autores participaron en la génesis de la idea, diseño de proyecto, recolección e interpretación de datos, análisis de resultados y preparación del manuscrito del presente trabajo de investigación.

Financiamiento: Autofinanciado.

Correspondencia: Jorge Arturo Vega-Fernández
Dirección: Huamachuco, Lambayeque 14013, Perú.
Teléfono: 972968376
Correo: jarturo.vegaf@gmail.com

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 16 de junio del 2020

Aprobado: 22 de febrero del 2021

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Coronavirus [Internet]. CDC COVID-19. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19 transmission—up in the air [Internet]. Lancet Respir Med. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 8(12):1159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30514-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30514-2)
- Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins University [Citado el 1 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Shaman J, Galanti M. Will SARS-CoV-2 become endemic? [Internet]. Science. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 370(6516):527–529. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe5960>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020; 77(6):683-690. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2020.1127>
- Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibañez R, Santibañez-Vásquez R. Neurologic manifestations associated with SARS-CoV-2 infection: A neuro-review of COVID-19. Rev ecuatoriana Neurol. 2020; 29(1):115-124. DOI: <https://doi.org/10.46997/REVECUATNEUROL29100115>
- Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. Cell Host Microbe. 2013; 13(4):379-393. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010>
- Suen WW, Prow NA, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. Mechanism of west Nile virus neuroinvasion: A critical appraisal. Viruses. 2014; 6(7):2796-825. DOI: <https://doi.org/10.3390/v6072796>
- Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. Curr Opin Virol. 2015; 11:44-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.009>
- Desforges M, Le Coupance A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? [Internet]. Viruses. 2019 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 12(1):14. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Hulswit RJG, de Haan CAM, Bosch B-J. Chapter two - Coronavirus spike protein and tropism changes. 2016; 96:29–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.004>
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(7):995-998. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
- Toljan K. Letter to the editor regarding the viewpoint “Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanism”. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(8):1192-1194. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00174>
- Boonacker E, Van Noorden CJF. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. Eur J Cell Biol. 2003; 82(2):53-73. DOI: <https://doi.org/10.1078/0171-9335-00302>
- Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen K-E, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neupilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science. 2020; 370(6518):861-865. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd3072>
- Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neupilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science. 2020; 370(6518):856-860. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd2985>
- St-Jean JR, Jacomy H, Desforges M, Vabret A, Freymuth F, Talbot PJ. Human Respiratory Coronavirus OC43: Genetic Stability and Neuroinvasion. J Virol. 2004; 78(16):8824-8834. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.16.8824-8834.2004>
- Mori I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. Acta Virol. 2015; 59(04):338–349. DOI: [10.4149/av_2015_04_338](https://doi.org/10.4149/av_2015_04_338)
- Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. J Infect Dis. 2016; 213(5):712-722. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. J Virol. 2008; 82(15):7264–7275. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
- Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations [Internet]. J Neurol Sci. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 412:116824. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116824>
- 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. Clin Infect Dis. 2020; 71(15):889-890. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciaa330>
- Li Y-C, Bai W-Z, Norio H, Tsuyako H, Takahide T, Yoichi S, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous coating mediated mechanism for transsynaptic communication. J Comp Neurol. 2013; 521(1):203–212. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1002/cne.23171>
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35(5):744-748. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>
- Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(9):1206-1209. DOI: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00201>
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis. 2020; 94:55-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain [Internet]. bioRxiv. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.06.25.169946>
- Nemoto W, Yamagata R, Nakagawasai O, Nakagawa K, Hung W-Y, Fujita M, et al. Effect of spinal angiotensin-converting enzyme 2 activation on the formalin-induced nociceptive response in mice [Internet]. Eur J Pharmacol. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 872:172950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172950>
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging features [Internet]. Radiology. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Yin R, Feng W, Wang T, Chen G, Wu T, Chen D, et al. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. J Med Virol. 2020; 92(10):1782-1784. DOI: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25888>
- Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series [Internet]. BMJ. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 368:m606. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early april 2020. Brain Behav Immun. 2020; 87:33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.024>
- Sohal S, Mansur M. COVID-19 presenting with seizures [Internet]. IDCases. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 20:e00782. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00782>
- Wong PF, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E, et al. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. Clin Med. 2020; 20(3):293-294. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0182>



35. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020; 88:945-946. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>
36. Barreto-Acevedo E, Mariños E, Espino P, Troncoso J, Urbina L, Valer N. Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: primer reporte de casos en Perú. *Rev Neuropsiquiatr*. 2020; 83(2):116-122. DOI: <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3754>
37. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis [Internet]. *ChinaXiv*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 202003:0015. Disponible en: <https://bit.ly/3f2aj2c>
38. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, et al. Steroid-responsive encephalitis in coronavirus disease 2019. *Ann Neurol*. 2020; 88(2):423-427. DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.25783>
39. 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. *The Lancet Psychiatry*. 2020; 7(10):875-882. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
40. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020; 143(10):3104-3120. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
41. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, Demars Y, Russo E, Schmidhauser M, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Eur J Neurol*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 27(9):e43-e44. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14298>
42. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): Encephalopathy [Internet]. *Cureus*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 12(3):e7352. DOI: 10.7759 / cureus.7352
43. Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan L.V., Williams SH, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology*. 2020; 94(24):1100-1102. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000009653>
44. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020; 382(23):2268-2270. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2008597>
45. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020; 92(7):699-702. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
46. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system [Internet]. *Travel Med Infect Dis*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 36:101642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642>
47. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir*. 2020; 162(7):1491-1494. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x>
48. Langley L, Zeicu C, Whitton L, Pauls M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) associated with COVID-19 [Internet]. *BMJ Case Rep*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 13(12):e239597. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-239597>
49. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 7(5):e797. DOI: <https://dx.doi.org/10.1212%2FNXI.000000000000797>
50. Zhang T, Hirsh E, Zandieh S, Rodricks MB. COVID-19-associated acute multi-infarct encephalopathy in an asymptomatic CADASIL patient [Internet]. *Neurocrit Care*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01119-7>
51. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report [Internet]. *medRxiv*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
52. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, AlTalal N, Samir M, Kumar N, et al. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report and MRI findings. *Radiol Case Reports*. 2020; 15(9):1591-1595. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.001>
53. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection [Internet]. *BMJ Case Rep*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 13(8):e236720. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236720>
54. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis [Internet]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 7(5):e803. DOI: <https://dx.doi.org/10.1212%2FNXI.000000000000803>
55. Sarma D, Bilello LA. Case report of acute transverse myelitis following novel coronavirus infection. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2020; 4(3):321-323. DOI: <https://dx.doi.org/10.5811%2Fcpem.2020.5.47937>
56. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10(7):806-813. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
57. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277(8):2251-2261. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007%2F00405-020-05965-1>
58. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014; 29:301-306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>
59. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2574-2576. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmc2009191>
60. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection [Internet]. *IDCases*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 20:e00771. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00771>
61. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez 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 [Internet]. *Neurology*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 95(5):e601-e605. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>
62. Wang H-Y, Li X-L, Yan Z-R, Sun X-P, Han J, Zhang B-W. Potential neurological symptoms of COVID-19 [Internet]. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 13:175628642091783. DOI: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286420917830>
63. Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019-2020 [Internet]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. DOI: <http://jnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2020-323177>
64. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol*. 2020; 19(5):383-384. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
65. Camdessanche J-P, Morel J, Pozzetto B, Paul S, Tholance Y, Botelho-Nevers E. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol*. 2020; 176(6):516-518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.04.003>
66. El Otmami H, El Moutawakil B, Rafai M-A, El Benna N, El Kettani C, Soussi M, et al. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: More than a coincidence!. *Rev Neurol*. 2020; 176(6):518-519. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neurol.2020.04.007>
67. Guijarro-Castro C, Rosón-González M, Abreu A, García-Arratibel A, Ochoa-Mulas M. Síndrome de Guillain-Barré tras infección por SARS-CoV-2. Comentarios tras la publicación de 16 nuevos casos. *Neurología*. 2020; 35(6):412-415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.002>
68. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Abu-Rumeileh S, Piscaglia MG, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication?. *J Neurol*. 2020; 267(7):1877-1879. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007%2F00415-020-09849-6>
69. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020; 76:233-235. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jocn.2020.04.062>



70. Sancho-Saldaña A, Lambea-Gil Á, Liesa JLC, Caballo MRB, Garay MH, Celada DR, et al. Guillain-Barré syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Clin Med*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 20(4):e93-4. DOI: <https://dx.doi.org/10.7861%2Fclinmed.2020-0213>
71. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, et al. Guillain-Barré Syndrome in a Patient with Minimal Symptoms of COVID-19 Infection [Internet]. *Muscle Nerve*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 62(3). DOI: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fmus.26992>
72. Coen M, Jeanson G, Culebras Almeida LA, Hübers A, Stierlin F, Najjar I, et al. Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:111-112. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2020.04.074>
73. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barré syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection. *Neurologist*. 2020; 25(4):101-103. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097%2FNRNL.0000000000000291>
74. Scheidl E, Diez Canseco D, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020; 25(2):204-207. DOI: <https://doi.org/10.1111/jns.12382>
75. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020; 95(5):221-223. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009700>
76. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med*. 2020; 173(12):1027-1028. DOI: <https://doi.org/10.7326/L20-0845>
77. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*. 2020; 77:230-232. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jocn.2020.05.016>
78. Escalada Pellitero S, Garriga Ferrer-Bergua L. Paciente con clínica neurológica como única manifestación de infección por SARS-CoV-2. *Neurología*. 2020; 35(4):271-272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.010>
79. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26(7):1618-1620. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
80. Singh B, Kaur P, Mechineni A, Maroules M. Rhabdomyolysis in COVID-19: Report of Four Cases [Internet]. *Cureus*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 12(9):e10686. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10686>
81. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease [Internet]. *Cureus*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 12(4):e7561. DOI: <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.7561>
82. Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK, Singer PS, Castellanos-Reyes LJ, Sethna CB. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(8):1517-1520. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04617-0>
83. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol*. 2020; 27(9):1738-1741. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14273>
84. Haehner A, Draß J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive value of sudden olfactory loss in the diagnosis of COVID-19. *ORL*. 2020; 82(4):175-180. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509143>
85. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(10):1426-1427. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cmi.2020.05.017>
86. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer P-Y, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect*. 2020; 50(5):436-439. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
87. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10(8):944-950. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
88. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck*. 2020; 42(6):1252-1258. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.26204>
89. Lee Y, Min P, Lee S, Kim S-W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients [Internet]. *J Korean Med Sci*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 35(18):e174. DOI: <https://dx.doi.org/10.3346%2Fjkms.2020.35.e174>
90. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(9):1014-1015. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
91. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study [Internet]. *SSRN Electron J*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]. DOI: 10.2139/ssrn.3550025
92. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020; 191:148-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
93. 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 Neurol*. 2020; 77(11):1366-1372. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730>
94. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:115-119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>
95. Beyroutri R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(8):889-891. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>
96. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020; 267(8):2185-2192. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>
97. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020; 143(10):3089-3103. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa239>
98. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? [Internet]. *New Microbes New Infect*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 35:100669. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100669>
99. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19 [Internet]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 29(8):104984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984>
100. Pavlov V, Beylerli O, Gareev I, Torres Solis LF, Solís Herrera A, Aliev G. COVID-19-Related Intracerebral Hemorrhage [Internet]. *Front Aging Neurosci*. 2020 [Citado el 1 de diciembre de 2020]; 12:600172. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.600172>
101. Steiner I, Benninger F. Manifestations of Herpes virus infections in the nervous system. *Neurol Clin*. 2018; 36(4):725-738. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.06.005>
102. Duque Parra JE, Duque Montoya D, Peláez FJC. El COVID-19 también afecta el sistema nervioso por una de sus compuertas: el órgano vascular de la lámina terminal y el nervio olfatorio. Alerta Neurológica, prueba de disosmia o anosmia puede ayudar a un diagnóstico rápido. *Int J Odontostomat*. 2020; 14(3):285-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300285>
103. Blanco D. Un reconocido neurocirujano advirtió que el coronavirus afecta al sistema nervioso central [Internet]. INFOBAE [Citado el 1 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://bit.ly/360jJ3>