



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**



TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA
COVID-19 Y SUS POSIBLES SECUELAS**

**NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF COVID-19
AND ITS POSSIBLE SEQUELLES**

AUTOR:
PABLO RUEDA PÉREZ

DIRECTORA:
Dra MARÍA TERESA CRIADO DEL RÍO

FACULTAD DE MEDICINA
CURSO 2020-2021

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. Agente causal y mecanismos de invasión y replicación.....	4
2.2. Fisiopatología de la COVID-19.....	6
2.3. Sintomatología de la COVID-19.....	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
3.1. Material consultado.....	8
3.2. Metodología de búsqueda bibliográfica.....	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	10
4.1. Potencial neuroinvasivo del virus SARS-CoV-2.....	10
4.2. Mecanismos fisiopatogénicos neurológicos de la COVID-19.....	12
4.3. Prevalencia de las alteraciones neurológicas.....	14
4.4. Manifestaciones clínicas y patologías neurológicas de la COVID-19.....	19
4.5. COVID-19 persistente.....	31
5. CONCLUSIONES.....	37
6. BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

La infección por el virus SARS-CoV-2 que se originó en diciembre de 2019 en la región china de Wuhan se ha extendido rápidamente a nivel mundial, por lo que la OMS declaró el 11 de marzo de 2020 la enfermedad causada por este virus, denominada oficialmente COVID-19, una pandemia. A día de hoy ha ocasionado más de 167 millones de contagios y más de 3,4 millones de muertes en todo el mundo. El espectro de afectación clínica de la COVID-19 varía desde asintomática hasta síntomas como fiebre, tos y disnea, y en algunos casos la infección eventualmente conduce a neumonía grave y síndrome de dificultad respiratoria aguda, que pueden causar la muerte. Sin embargo, las crecientes evidencias científicas están mostrando que la enfermedad por COVID-19 no siempre se limita al tracto respiratorio, habiéndose informado alteraciones en otros órganos y sistemas como el cardiovascular, digestivo y nervioso, entre otros. El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado ha sido realizar una revisión bibliográfica centrada en el estudio de diferentes aspectos relacionados con las alteraciones neurológicas que se producen en la COVID-19. Para ello, se han consultado diferentes bases de datos, fundamentalmente PubMed, así como diversas páginas webs de organismos nacionales e internacionales. En esta memoria se dedica una parte introductoria a exponer la estructura y mecanismo de infección del agente causante, así como la fisiopatología y sintomatología general de la enfermedad. El apartado de resultados y discusión se dedica a mostrar los aspectos relacionados con las alteraciones neurológicas de la COVID-19, entre los que se incluyen el potencial neuroinvasivo del virus y los mecanismos fisiopatogénicos de la afectación neurológica, así como la prevalencia, obtenida de las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados. Se revisan también las manifestaciones clínicas neurológicas observadas, diferenciando aquellas que afectan fundamentalmente al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico o al músculo esquelético y la unión neuromuscular. Por otra parte, se dedica un apartado a las secuelas generales y neurológicas que se están observando, tipificadas como “COVID persistente”, dado el impacto que están teniendo tanto a nivel sanitario como social en la pandemia.

Palabras clave:

SARS-CoV-2, COVID-19, manifestaciones neurológicas, fisiopatogenia, prevalencia, COVID persistente.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus infection that originated in December 2019 in the Chinese region of Wuhan has spread rapidly all around the globe. For that reason, the World Health Organization declared on March 11, 2020 the disease caused by this virus, officially named COVID-19, as a pandemic. To date, it has caused more than 167 million infections and more than 3,4 million deaths worldwide. The spectrum of clinical involvement of COVID-19 ranges from asymptomatic to symptoms such as fever, cough, and dyspnea, and in some cases the infection eventually leads to severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome, which can cause death. However, growing scientific evidence is showing that COVID-19 disease is not always limited to the respiratory tract, having reported alterations in other organs and systems such as cardiovascular, digestive and nervous, among others. The main objective of this Final Degree Project has been to carry out a bibliographic review focused on the study of different aspects related to the neurological alterations that occur in COVID-19. For this, different databases have been consulted, mainly PubMed, as well as various web pages of national and international organizations. In this report, an introductory part is dedicated to exposing the structure and infection mechanism of the causative agent, as well as the pathophysiology and general symptoms of the disease. The results and discussion section is dedicated to showing the aspects related to the neurological alterations of COVID-19, including the neuroinvasive potential of the virus and the physiopathogenic mechanisms of the neurological affection, as well as the prevalence, obtained from published systematic reviews and meta-analysis. The neurological clinical manifestations observed are also reviewed, differentiating those that mainly affect the central nervous system, the peripheral nervous system or the skeletal muscle and the neuromuscular junction. On the other hand, a section is dedicated to the general and neurological sequelae that are being observed, classified as “long COVID”, due to the impact they are having both at a health and social level in the pandemic.

Key words:

SARS-CoV-2, COVID-19, neurological manifestations, physiopathogenesis, prevalence, long COVID.

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las alteraciones neurológicas observadas en la COVID-19 son cada vez más comunes y a menudo de carácter invalidante, por lo que han atraído una gran atención en el ámbito tanto científico como clínico y social, y existe un gran interés por conocer su impacto a corto y largo plazo en la salud de la población. En pocos meses, se ha generado una gran cantidad de información de datos clínicos provenientes de centros de todo el mundo, a menudo con resultados heterogéneos, que reflejan la dificultad en obtener conclusiones claras a partir de los estudios disponibles.

Por ello, es importante adquirir una visión global de la afectación neurológica que la COVID-19 puede ocasionar, ya que facilitaría realizar un diagnóstico precoz de estas patologías neurológicas para, por un lado, evitar complicaciones en los pacientes afectados y, por otro lado, poder poner en marcha medidas preventivas en aquellos enfermos en los que estas aún no se han manifestado.

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es profundizar en diferentes aspectos relacionados con las alteraciones neurológicas que se producen en la COVID-19, con especial énfasis en las manifestaciones clínicas, su fisiopatogenia y prevalencia, así como en sus posibles secuelas a medio y largo plazo.

2. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se inició en la ciudad de Wuhan, localizada en la provincia de Hubei en China, un brote de casos de una neumonía grave de causa desconocida. Entre los casos documentados, la mayoría correspondían a personas que trabajaban en el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de pescado en el que se distribuían también animales vivos (aves y fauna silvestre), que eran consumidos habitualmente por la población local. El 31 de diciembre, la Wuhan Municipal Health Comission notificó este suceso a la Organización Mundial de la Salud (OMS). El 9 de enero de 2020 se informó que, en base a los resultados de la identificación etiológica, el brote estaba causado por un nuevo tipo de coronavirus. Posteriormente, aparecieron más pacientes sin antecedentes de exposición en el mercado, lo que indicaba que la transmisión del virus se estaba produciendo entre personas.

La infección se transmitió en un mes a 34 provincias de China confirmándose varios miles de casos, lo que obligó a las autoridades a establecer medidas drásticas de bloqueo territorial. El 30 de enero, la OMS declaró este brote como una emergencia de salud pública internacional y el 11 de febrero el Comité Internacional de Taxonomía Vírica

denominó al nuevo coronavirus SARS-CoV-2, y la OMS denominó a la enfermedad COVID-19. La rápida extensión y gravedad de la infección a Europa, EEUU y otros países hizo que el 11 de marzo la OMS declarase esta enfermedad una pandemia.

En nuestro país, con objeto de limitar los contagios, el gobierno declaró el estado de alarma el 14 de marzo de 2020. Los datos publicados por el Ministerio de Sanidad a fecha de 21 de mayo de 2021 (Boletín nº 380) muestran que los casos de COVID-19 confirmados a nivel mundial son de 167.523.894. En nuestro país el número de casos ha sido de 3.636.453, habiéndose producido 5 olas hasta la fecha, y el número de fallecidos ha ascendido a un total de 79.620, lo que supone una tasa de mortalidad global del 2.2%.

2.1. Agente causal y mecanismos de invasión y replicación

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2, de sus siglas en inglés, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), causante de la enfermedad COVID-19, pertenece a la familia *Coronaviridae*, género *Betacoronavirus*. La denominación de coronavirus se debe al aspecto característico de su envoltura en forma de corona que se visualiza por microscopía electrónica (Gorbatenko et al., 2020).

Desde el punto de vista ecoepidemiológico se distinguen dos grupos: el grupo de aquellos adquiridos en la comunidad (coronavirus humanos, HCoV), que suelen dar lugar a una enfermedad respiratoria leve y son causantes de un 10-30% de los casos de resfriado común; y el grupo de los transmitidos por animales (coronavirus zoonóticos), que circulan de forma transitoria, pero pueden ocasionar serias epidemias de enfermedad respiratoria grave (AVMA, 2020).

En concreto, los *Betacoronavirus* zoonóticos están relacionados filogenéticamente con los coronavirus de los murciélagos, que podrían haber sido la fuente para los humanos, bien de forma directa o a través de un huésped intermediario. En el caso del SARS-CoV, el intermediario fue la civeta, y para el MERS-CoV el dromedario. En el caso del SARS-CoV-2 no se sabe si la transmisión ha podido ser directamente del murciélagos o a través de un huésped intermediario, siendo el pangolín el animal que se ha sugerido (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya, 2020).

Los coronavirus tienen un aspecto esférico y un diámetro de aproximadamente 120 nm. Su estructura se muestra en la Figura 1. El genoma es de RNA monocatenario con un tamaño entre 27 y 32 kb, siendo el genoma de referencia propuesto por la base de datos GenBank de 29.903 pares de bases. Poseen también una nucleocápside de simetría helicoidal, en la que se encuentra la proteína N. La envoltura está constituida por una

bicapa lipídica en la que se insertan tres proteínas denominadas S (spike o espícula), M y E. La glicoproteína S constituye las espículas que sobresalen de la superficie del virión unos 20 nm. Es un trímero que contiene dos subunidades, la subunidad S1 que se une a los receptores de la superficie de la célula diana, y la subunidad S2, que participa en la fusión de la envoltura del virus con la membrana citoplasmática de la célula. La glicoproteína M y la proteína E se encuentran integradas en la envoltura, y su función parece estar relacionada con el ensamblaje y liberación de los viriones dentro de la célula infectada (Nal et al., 2020).

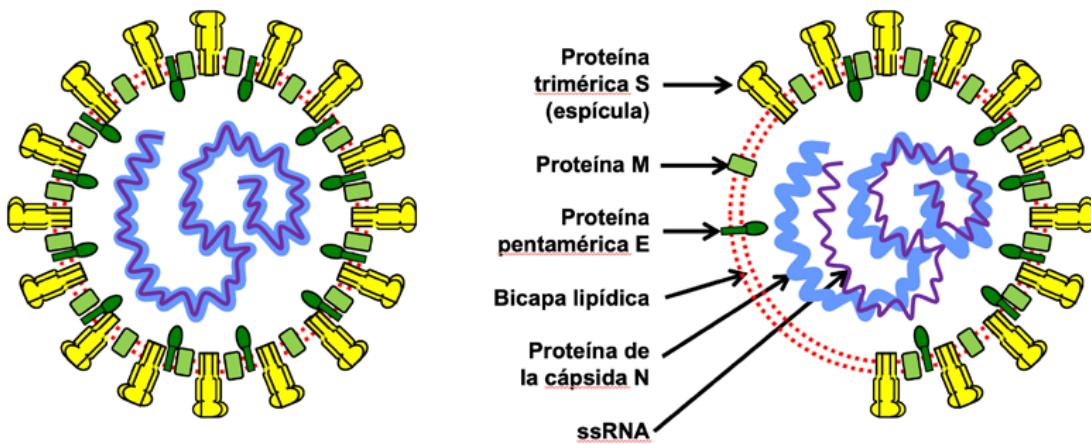


Figura 1. Representación esquemática de un coronavirus RNA monocatenario (Ruiz Bravo et al., 2020).

El mecanismo de la infección de las células humanas por el coronavirus tiene lugar mediante la unión de la subunidad S1 o RBD (de sus siglas en inglés Receptor Binding Domain) de la glicoproteína S al receptor de la superficie de la célula, que es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 o ECA-2) (Figura 2). Después, las condiciones de acidez y la presencia de proteasas endosomiales, entre ellas la proteína de serina TMPRSS2, promueven la escisión de las dos subunidades S, y modifican la subunidad S2 para que se fuse a la membrana celular y se produzca la liberación de la nucleocápside al citoplasma de la célula infectada. Tras la entrada en el citoplasma se produce la decapsidación y el RNA del virus se libera al citoplasma. A continuación, se produce la traducción de las proteínas estructurales que se ensamblarán con el genoma, lo que da lugar a nuevas partículas virales. La etapa final conlleva la fusión de los viriones contenidos en las vesículas con la membrana de la célula y su liberación al exterior mediante un proceso de exocitosis (Chen y Guo, 2020).

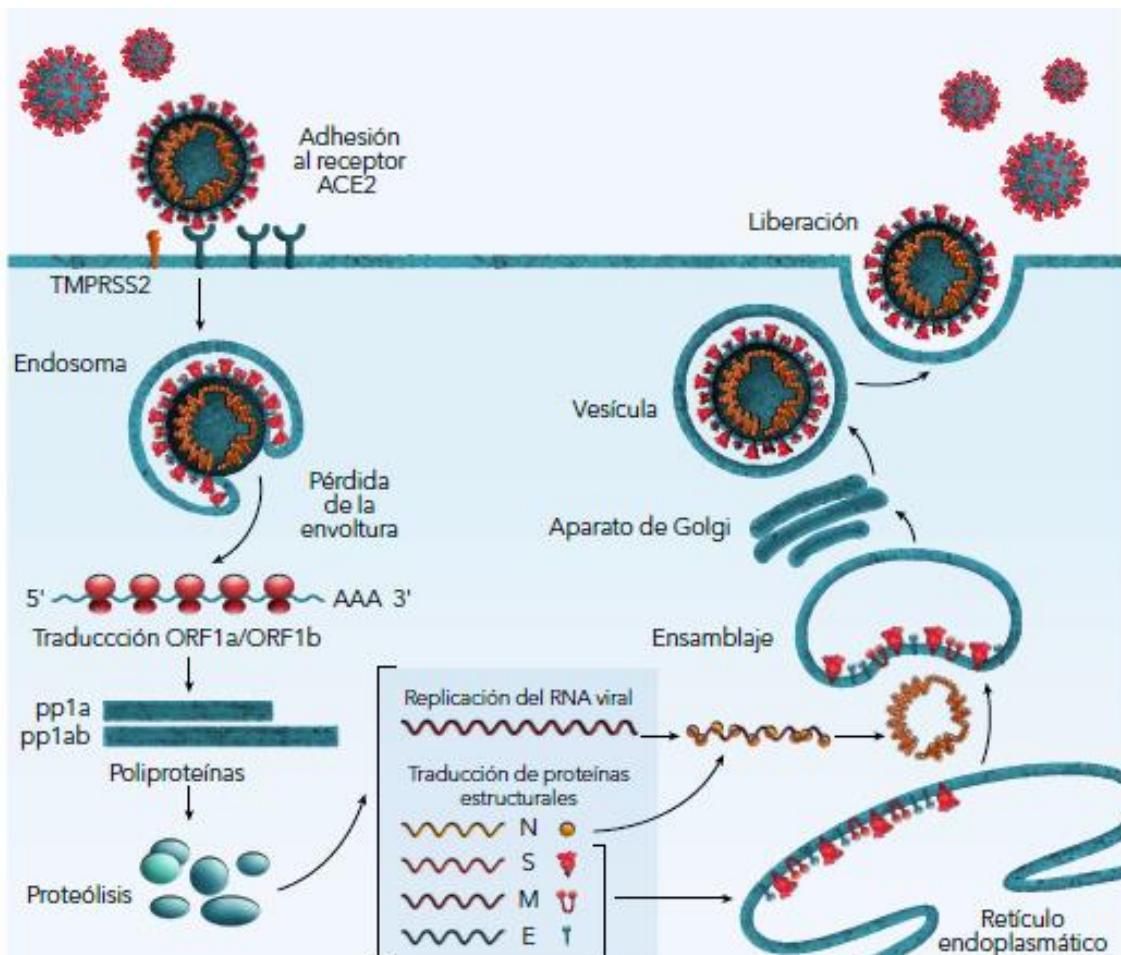


Figura 2. Ciclo de replicación del SARS-CoV2 (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya, 2020).

2.2. Fisiopatología de la COVID-19

La fisiopatología de la infección producida por el SARS-CoV-2 no se conoce todavía con precisión, aunque se ha sugerido la participación de varios mecanismos patogénicos que se exponen a continuación.

- **Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

La entrada del virus SARS-CoV-2 en la célula tiene lugar mediante la interacción con un receptor que es la ECA-2, una exopeptidasa de membrana que se encuentra fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ECA-2 consiste en transformar la angiotensina I en angiotensina 1-9 así como la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos compuestos que se forman tienen una acción vasodilatadora, antifibrótica, antiinflamatoria y promueven la natriuresis, y en conjunto producen una disminución de la tensión arterial, que protege frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares (Li et al., 2003).

En los enfermos graves de COVID-19 se ha observado la presencia de unos niveles muy altos de Angiotensina II, que se han correlacionado con la carga viral de SARS-

CoV-2 y la afectación pulmonar. El desequilibrio del SRAA parece estar relacionado con la capacidad del virus de inhibir la ECA-2 (Kuba et al., 2005).

- **Interacción con el sistema inmunitario**

La infección por el virus SARS-CoV-2 induce la activación del sistema inmunitario innato, produciendo una respuesta exagerada que se ha relacionado con una lesión pulmonar más grave y una evolución clínica de peor pronóstico. Se ha observado que en las personas mayores que tienen un sistema inmunitario deficiente, el virus parece propagarse de forma más activa y dañar el tejido pulmonar, lo que produce una activación de los macrófagos y los granulocitos dando lugar a una liberación masiva de citoquinas con efecto proinflamatorio (Metha et al., 2020).

Algunos estudios han indicado que los pacientes graves y los que ingresan en UCI con neumonía poseen una mayor cantidad de células T CD4+ que son productoras de IL-6, GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) y otras citoquinas proinflamatorias. Estos pacientes presentan también linfopenia e hiperferritinemia, indicando una activación intensa del sistema inmune pero que no ha resultado suficiente para el control de la infección, conduciendo a una depleción linfocitaria, que se relaciona con un mayor daño tisular (Conti et al., 2020).

Este proceso de hiperactivación del sistema inmune asociado al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) se ha denominado tormenta de citoquinas, y se ha considerado como una de las causas más importantes de mortalidad por COVID-19 (Lee et al., 2014). Además, cuando se produce esta activación exagerada del sistema inmune, tiene lugar también una afectación del sistema microvascular y la activación del sistema de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis. Esta situación, conocida como coagulación intravascular diseminada (CID), ocasiona la aparición de trastornos generalizados de la microcirculación que favorecen que se produzca un fallo multiorgánico. Así, en los pacientes con COVID-19 se ha observado una disminución de los niveles de antitrombina y un aumento de los niveles de dímero-D y fibrinógeno, que conducen al desarrollo de una coagulopatía, empeorando el pronóstico de los enfermos. Por otra parte, la inflamación que se produce en el pulmón y la hipoxia afectan a las plaquetas, induciendo su agregación y el consiguiente problema de aparición de trombosis. El conjunto de todos estos factores parece ser la causa que desencadena una situación de hipercoagulación en los pacientes graves de COVID-19 (Han et al., 2020).

2.3. Sintomatología de la COVID-19

Los síntomas y signos más frecuentes de la COVID-19, notificados por el Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) a partir de 14.011 casos confirmados en Europa por orden de mayor a menor frecuencia, han sido: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%). En España, cuando había 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes observados fueron: fiebre o reciente historia de fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%). La afectación de otros órganos y sistemas ha quedado patente en numerosos casos confirmados. Se ha indicado la afectación cardíaca, síntomas oftalmológicos y otorrinolaringológicos, destacando entre ellos la anosmia y disgeusia, afectación dermatológica, alteraciones hematológicas, con estado protrombótico, y alteraciones neurológicas, entre otras (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2021).

Por otra parte, cabe destacar que existen muchos casos asintomáticos, sobre todo en niños y adolescentes. En el estudio de seroprevalencia de España realizado en junio, se estimó que un 33% de los casos confirmados eran asintomáticos. En esos casos, se observó que un 70% de los infectados presentaba alteraciones pulmonares observables por radiografía como opacidades multifocales, pero sin presentar marcadores aumentados de inflamación como citoquinas, lo que sugiere que no desarrollan una respuesta inflamatoria detectable (Estudio ENE-COVID19, 2020).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Material consultado

En la elaboración de este trabajo de revisión se han consultado diversos buscadores de referencia, fundamentalmente PubMed y Google Académico, ambos de acceso libre, y SCOPUS, disponible en la Universidad de Zaragoza, a partir de los cuales se seleccionaron los artículos científicos de interés. Además, se han consultado algunas páginas web de internet como la Sociedad Española de Neurología (SEN), Intramed, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Instituto Nacional de Estadística (INE), Organización Mundial de la Salud (OMS) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

PubMed es un motor de búsqueda de acceso libre a referencias bibliográficas y resúmenes de artículos de investigación biomédica que ofrece la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Se fundó en enero de 1996. Permite realizar la consulta

de los contenidos de la base de datos Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), e incluye también otras revistas de calidad similar que no están incluidas en dicha base. MEDLINE incluye unas 4800 revistas que se publican en Estados Unidos y en más de 70 países del mundo. Actualmente reúne más de 30 millones de citas desde el año 1966, y se está realizando la carga de citas de años anteriores. Aunque entre los años 1971 y 1997 el acceso on-line sólo se podía realizar por suscripciones institucionales de bibliotecas universitarias, desde el año 1977 se puede consultar de forma gratuita en internet desde la interfaz PubMed.

SCOPUS es una base de datos desarrollada por la empresa Elsevier que se fundó en marzo de 2004. Esta base es accesible en la Web para los subscriptores, pero el ingreso al índice y su reevaluación es gestionado por un comité editorial independiente de Elsevier. Los principales servicios que cubre son 24.500 títulos de publicaciones seriadas (revistas, conferencias, series de libros de investigación) de más de 5.000 editores en 140 países, incluyendo revistas revisadas por pares. Proporciona una visión global de los resultados de la investigación mundial en los campos de las ciencias, la tecnología, la medicina y las ciencias sociales, incluyendo artes y humanidades.

Google Académico (Google Scholar) es un buscador de Google enfocado y especializado en la búsqueda de contenido y bibliografía científico-académica, como artículos de revistas científicas, enlaces a libros o tesis doctorales depositadas en repositorios. Fue lanzado al público en versión Beta el 19 de noviembre de 2005. El índice incluye todos aquellos documentos accesibles en la Web que cumplan con una serie de requisitos técnicos.

3.2. Metodología de búsqueda bibliográfica

Para la búsqueda bibliográfica en las bases de datos se han empleado las palabras clave “COVID-19” o “SARS-CoV-2” y “physiopathology” o “neuroinvasion” o “neurotropism” o “prevalence” o “neurological symptoms” o “neurological manifestations” o “neurological disorders” o “neurological complications” o “neurological sequels” o “persistent” o “postacute” o “long COVID” o “post-COVID syndrome”.

La búsqueda de información en las bases de datos sobre la prevalencia y las alteraciones neurológicas se realizó desde octubre hasta diciembre de 2020. Ante el gran número de artículos que ofreció el buscador (más de 1800), se limitó la búsqueda aplicando los filtros de que los artículos fueran revisiones, revisiones sistemáticas o

metaanálisis. En el caso de algunas de las alteraciones neurológicas con mayor afectación, se incluyó también la búsqueda de casos clínicos. Para las palabras clave “neurological sequels”, “persistent”, “postacute”, “long-COVID” y “post-COVID syndrome”, y dada la poca información disponible en la fecha anteriormente indicada, se realizó la búsqueda entre el 1 y el 15 de abril de 2021. En última instancia, en este trabajo se han incluido un total de 70 artículos. Los datos del número de casos y muertes confirmados a nivel mundial, europeo y en España se han actualizado de la web del Ministerio de Sanidad a la fecha de entrega del presente trabajo.

Una vez se hubo buscado y organizado toda la información, el trabajo consistió en la lectura comprensiva de los documentos escogidos, obteniendo de ellos el contenido que se consideró de interés para la revisión, así como el análisis de esa información y su redacción.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Potencial neuroinvasivo del virus SARS-CoV-2

• Vías de neuroinvasión

Actualmente se desconoce la ruta exacta por la que el SARS-CoV-2 podría penetrar en el SNC. Las posibles rutas de propagación que se han propuesto incluyen la vía hematogena y/o la vía linfática, así como la transneuronal por diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas (Carod-Artal, 2020).

La vía hematogena de diseminación al SNC se asocia a la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) que se produce por la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides (Figura 3). Por otra parte, los coronavirus pueden causar disrupción del epitelio nasal y, de esa forma, atravesar la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sistema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo el SNC (Baig et al., 2020).

La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas es también plausible desde un punto de vista biológico, como se ha demostrado para algunos coronavirus que infectan animales. En el caso del SARS-CoV-2, se ha sugerido una posible vía transneuronal que se produciría a través de la vía olfatoria (Figura 3). La cavidad nasal humana está revestida en gran parte por una mucosa no sensorial secretora de moco, a excepción de una zona localizada en la parte superior del tabique nasal (lámina cribosa del etmoides) donde existe un neuroepitelio en el que se encuentran las neuronas sensitivas olfatorias. Estas neuronas presentan como peculiaridad el ser bipolares, es

decir, sus dendritas se proyectan hacia el epitelio olfatorio, finalizando en una parte engrosada que contiene cilios quimiosensores que expresan los receptores odoríferos, y un único axón que se prolonga hasta el bulbo olfatorio, situado en la parte inferior del lóbulo frontal, formando el nervio olfatorio o par craneal I. Algunos estudios han indicado la presencia de virus en las células del epitelio olfatorio, y el mecanismo lesivo sería por invasión y posterior destrucción de dichas células. Se conoce que las neuronas olfativas tienen una vida media corta, aproximadamente de varias semanas, y que las células madre de la capa basal del epitelio olfatorio están en continua división. Ello permitiría explicar que haya pacientes de COVID-19 en los que la anosmia puede revertir durante la convalecencia. No obstante, el hecho de que el virus SARS-CoV-2 sea capaz de infectar las neuronas sensoriales olfativas humanas es algo que todavía está por elucidar (Martínez y Velasco, 2020).

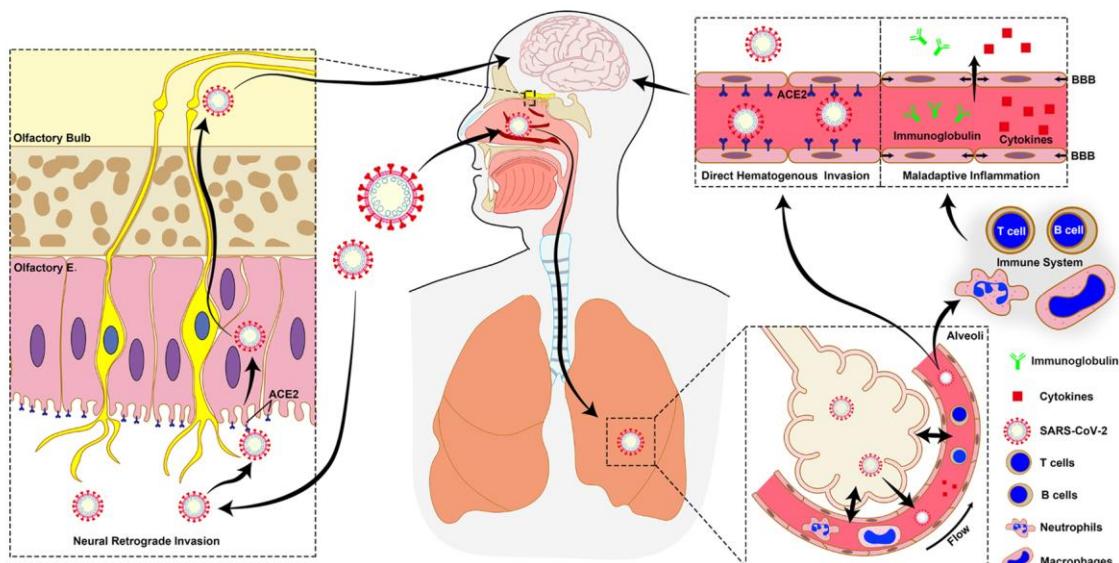


Figura 3. Posibles vías de neuroinvasión del SARS-CoV-2 (Wang et al, 2020).

• Neurotropismo

El neurotropismo de los coronavirus depende de la interacción entre la proteína S del virus y el receptor de la célula hospedadora en el sistema nervioso, la enzima ECA-2, al igual que se ha indicado anteriormente para otros tipos celulares. La expresión de ECA-2 en el organismo es amplia y existe evidencia también de su presencia en el cerebro, concretamente en el córtex, ganglios de la base, hipotálamo y tronco encefálico (Baig et al., 2020).

Hasta la fecha no hay evidencias de que el SARS-CoV-2 pueda infectar las neuronas sensoriales olfativas, pero se sabe que puede infectar las células epiteliales o de

soporte del neuroepitelio olfatorio, que expresan ECA-2 y TMPRSS2. Se ha especulado sobre la posibilidad de que, a nivel cerebrovascular, una potencial sobreexpresión de ECA-2 en el endotelio capilar cerebral podría favorecer la interacción con la proteína S del virus SARS-CoV-2, aumentando el riesgo de ictus (Nath et al., 2020).

Por otra parte, la pérdida de expresión de ECA-2 debida a la muerte neuronal en los centros respiratorios podría alterar el sistema nervioso autónomo y el control de la respiración, contribuyendo a la insuficiencia respiratoria de origen central, la desregulación de la presión arterial y el barorreflejo, induciendo un predominio simpático con elevación de las cifras tensionales y favoreciendo la aparición de ictus hemorrágico (Nath et al., 2020).

4.2. Mecanismos fisiopatológicos neurológicos de la COVID-19

Cada vez hay más pruebas de que el sistema nervioso está involucrado en los pacientes hospitalizados con COVID-19. Este hecho no resulta extraño ya que la presencia de manifestaciones neurológicas también se ha descrito en infecciones por otros virus respiratorios, incluidos los coronavirus. A continuación, se exponen los diferentes mecanismos de patogenicidad que se han propuesto para la afectación neurológica de la COVID-19 (Martínez y Velasco, 2020).

- Mecanismo relacionado con el proceso inflamatorio**

Los procesos inflamatorios que tienen lugar durante la infección por SARS-CoV-2 se han relacionado también con la afectación neurológica de la enfermedad. El síndrome de respuesta inflamatoria puede conducir a un fallo multiorgánico, causante de un daño inmunológico a nivel neuronal. Así, la aparición de la denominada tormenta de citoquinas puede producir la alteración de la permeabilidad vascular, inducir coagulopatía, así como un efecto proinflamatorio, que en los casos graves puede conllevar a la aparición de edema cerebral (Mehta et al., 2020).

Se ha indicado que la liberación masiva de citoquinas puede inducir una rotura de la BHE, promoviendo la neuroinflamación y la alteración de la homeostasis cerebral. El daño encefálico que se asocia con este proceso neuroinflamatorio podría explicar la producción de síntomas cognitivos y conductuales en los pacientes, similar al que se produce en ancianos con cuadros confusionales causados por infecciones. La posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 dé lugar a astrogliosis reactiva y activación de la microglía es una hipótesis que se ha considerado como responsable del daño cerebral, al igual que se ha observado con algunos coronavirus neurotrópicos (Li et al., 2004).

- **Mecanismo de encefalopatía hipóxica**

Las infecciones virales pueden producir en algunos casos una encefalopatía aguda reversible que es producida por la toxemia sistémica, los trastornos metabólicos y la hipoxemia. En otras ocasiones, se asocian generalmente con lesiones inflamatorias parenquimatosas causadas por el virus, que se detecta en líquido cefalorraquídeo o en tejido nervioso.

La alteración en el intercambio de gases a nivel de los alveolos, así como el edema y la inflamación pulmonar, inducen la aparición de hipoxia en el sistema nervioso central, que puede generar daño neurológico y manifestarse como una disminución del nivel de conciencia o coma. Esta hipoxia hace que aumenten las mitocondrias en las células cerebrales y que se fomente un metabolismo anaeróbico con formación y acumulación de compuestos como el ácido láctico, que causan vasodilatación, edema celular e intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo, isquemia y congestión tisular. Si la situación de hipoxia no cesa, se produce un aumento de la presión intracranal.

- **Mecanismo de afectación troncoencefálica**

Un posible mecanismo que se ha asociado con la insuficiencia respiratoria severa que presentan algunos pacientes infectados con SARS-CoV-2 se atribuye a la afectación primaria del tronco encefálico (Li et al., 2003). Esta hipótesis se basa en la observación de que muchos pacientes que requieren intubación orotraqueal no son capaces de respirar de forma espontánea. Además, en los modelos experimentales de SARS-CoV-2 se observa un mayor predominio de muerte neuronal en los centros cardiorrespiratorios del bulbo que en otras localizaciones del cerebro. Así, en diversos trabajos se ha propuesto que la insuficiencia respiratoria, causante de la muerte de muchos pacientes con COVID-19 grave, podría deberse a esta causa (Baig et al., 2020).

- **Mecanismos de daño muscular**

Las miagias y miopatías son afectaciones frecuentes que se han observado en la COVID-19. En pacientes con SARS-CoV-2 se ha puesto de manifiesto mediante estudios patológicos la existencia de necrosis y atrofia muscular, que se han relacionado con la miopatía del enfermo crítico y la miopatía esteroidea asociada al cuadro clínico. No obstante, queda por investigar si la expresión de ECA-2 en el músculo esquelético contribuye a la miopatía y ésta a la insuficiencia respiratoria asociada a la COVID-19 (Gu et al., 2005).

4.3. Prevalencia de las alteraciones neurológicas

En la fecha de realización de esta parte del trabajo, se encontraron únicamente tres revisiones sistemáticas y metaanálisis dedicadas a reunir información sobre la prevalencia de la afectación neurológica global de la COVID-19. A continuación, se muestran los resultados que obtuvieron sus autores.

En el estudio de Favas et al (2020), realizado entre el 1 de diciembre de 2019 y el 25 de junio de 2020, se han incluido 212 estudios en la revisión y 74 estudios para el metaanálisis, con un total de 30.159 pacientes confirmados con COVID-19 (Tabla 1).

En el estudio de Chua et al (2020), realizado entre el 1 de diciembre y el 15 de mayo de 2020, se han incluido 48 estudios en la revisión y el metaanálisis con un total de 70 pacientes y se han excluido los estudios que mostraron síntomas neurológicos no específicos tales como dolor de cabeza, mareos, náuseas o vómitos.

En el estudio de Wang et al (2020), realizado en mayo de 2020, se han incluido 41 estudios, y dado que el número de artículos que indicaban síntomas específicos era muy limitado, éstos se excluyeron y el metaanálisis se centró en los estudios en los que se presentaban síntomas neurológicos inespecíficos como dolor de cabeza, debilidad y fallo respiratorio.

Tabla 1. Prevalencia de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 (Favas et al, 2020).

	Studies (N)	Sample size (N)	Cases (n)	Prevalence (95% CI)
Smell disturbances	17	7919	2488	31.4% (30.4–32.4)
Taste disturbances	14	7033	1979	28.1% (27.1–29.2)
Headache	54	13,623	2751	20.2% (19.5–20.9)
Myalgia	38	11,169	2288	20.5% (19.7–21.2)
Disturbances in consciousness/ altered mental status	9	6687	408	6.1% (5.5–6.7)
Syncope	3	1000	56	5.6% (4.3–7.2)
Dizziness	12	2595	137	5.3% (4.5–6.2)
Acute cerebrovascular disease	8	10,186	148	1.4% (1.2–1.7)
Ischaemic stroke	7	9268	108	1.2% (1.0–1.4)
Hemorrhagic stroke	7	12,704	60	0.5% (0.4–0.6)
Cerebral venous thrombosis	2	946	3	0.3% (0.1–0.9)
Seizures	5	2043	23	1.1% (0.7–1.7)
Ataxia	2	939	3	0.3% (0.1–0.9)

En el estudio de Favas et al. (2020), la prevalencia de las **alteraciones del olfato y del gusto** fueron del 31,4% y 28,1%, respectivamente, siendo los síntomas más frecuentes la anosmia y la disgeusia. Debido a que sobre estas alteraciones se han publicado específicamente varios metaanálisis, se tratarán con más profundidad al final de este apartado.

Entre los **síntomas neurológicos inespecíficos** más comunes notificados se encuentran **la mialgia, el dolor de cabeza, el síncope y los mareos**, siendo las mialgias el síntoma más frecuente, con un 20,5% de prevalencia, y los mareos los menos comunes, con un 5,3%.

En el apartado de **alteraciones de la conciencia** se engloban diversas enfermedades, tales como la encefalopatía, la encefalitis y las enfermedades desmielinizantes. La prevalencia general de estas patologías asciende a un 6,1% en pacientes con COVID-19.

La **enfermedad cerebrovascular aguda** afectó a 1,4% de los pacientes con COVID-19. La afección más común fue el accidente cerebrovascular isquémico, que desarrollaron sobre todo los pacientes graves.

La prevalencia de **convulsiones** asociadas a COVID-19 ha sido del 1,1%. Se han observado diversos tipos de convulsiones como febriles, focales, tónico-clónicas generalizadas, así como estados epilépticos mioclónico y no convulsivos.

Además de las alteraciones señaladas anteriormente, se ha informado de otras manifestaciones neurológicas, no reflejadas en la tabla presentada por Favas et al (2020), tales como el síndrome de Guillain-Barré, las neuropatías y la rabdomiólisis.

En la revisión sistemática y metaanálisis publicado por Chua et al (2020) se incluyeron aquellos trabajos en los que se informó de manifestaciones neurológicas que incluyen signos y síntomas de enfermedad desmielinizante, meningitis, encefalitis, encefalopatía, mielitis, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, síntomas olfativos y gustativos; y excluyó aquellos trabajos en los que sólo se informaron síntomas neurológicos inespecíficos como dolor de cabeza, mareos, náuseas y vómitos. En esta revisión se indica que el 53,4% de los pacientes tuvieron un ictus, 24,7% mostraron el síndrome de Guillain-Barré, 15,1% tenía meningitis, encefalitis, encefalopatía o mielitis, y 6,8% tenían convulsiones. La enfermedad neurológica ocurrió entre una y dos semanas desde los síntomas iniciales. Además, se indica que la tasa de mortalidad media fue del 17,8%, estando el 76,9% de los fallecidos en el grupo de mayores de 70 años. El accidente cerebrovascular fue el que presentó una mayor tasa de mortalidad, del 25,6%, seguido de

las convulsiones (20,0%) (Figura 4). La disfunción olfativa y gustativa ocurrió en un 59,9% y 57,5% de los pacientes, respectivamente.

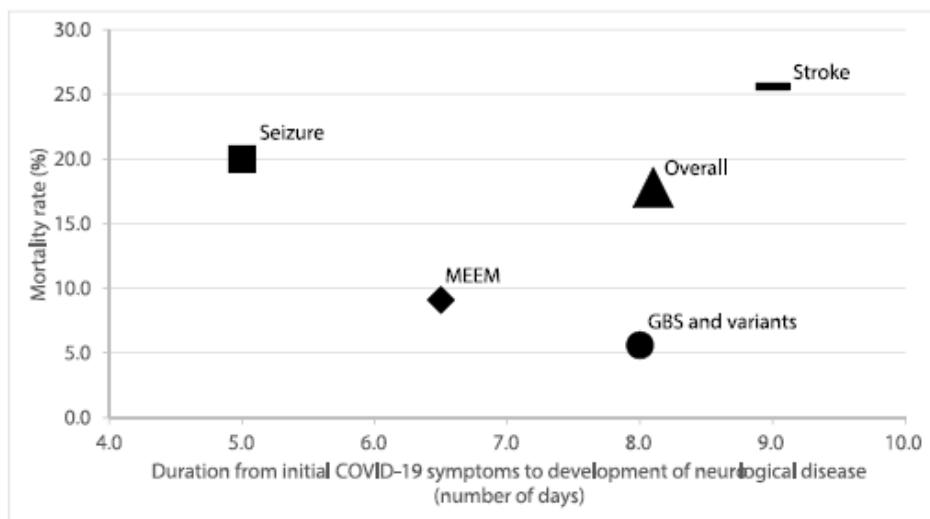


Figura 4. Periodo de aparición de síntomas neurológicos y mortalidad asociada en la COVID-19. MEEM: meningitis, encefalitis, encephalopathy, myelitis; GBS: Guillain Barre syndrome. (Chua et al., 2020).

En la revisión sistemática y metaanálisis publicada por Wang et al (2020), los resultados revelaron que las manifestaciones inespecíficas más frecuentes fueron fatiga (33,2%) y disnea (26,9%), seguidos de mialgia (16,0%), dolor de cabeza (9,2%) y náuseas/vómitos (5,1%) (Tabla 2). Las manifestaciones inespecíficas que se indicaron de forma más esporádica fueron en orden decreciente: anorexia (30,0%), malestar (26,7%), mareos (10,0%) y confusión (5,2%). Los síntomas neurológicos específicos más comunes indicados en este estudio incluyeron trastornos olfativos (35,7-85,6%) y gustativos (33,3-88,8%), especialmente en los casos leves.

Tabla 2. Prevalencia de las manifestaciones neurológicas inespecíficas de la COVID-19 (Wang et al, 2020).

	Studies	Ev/Total	Estimate (95% C.I.)	I ² (%)	Egger's Test
Fatigue	13	1112/3138	33.2 (23.1, 43.3)	97	0.760
Dyspnea/shortness of breath	16	713/3430	26.9 (19.2, 34.6)	98	0.300
Myalgia	17	478/3120	16.0 (12.3, 19.8)	87	0.303
Headache	20	408/3837	9.2 (7.2, 11.2)	74	0.183
Nausea/Vomiting	11	152/2788	5.1 (3.3, 6.8)	76	0.533
Anorexia	4	212/717	30.0 (23.2, 36.9)	75	N.A.
Malaise	2	39/153	26.7 (13.3, 40.1)	69	N.A.
Dizziness	4	77/727	10.0 (5.9, 14.2)	72	N.A.
Confusion	2	10/149	5.2 (-1.7, 12.2)	76	N.A.

Respecto a las alteraciones del olfato y el gusto se han publicado 9 estudios que incluían una revisión sistemática y un metaanálisis, cuyos resultados de prevalencia se recogen en la Tabla 3.

La pérdida de olfato y gusto es uno de los síntomas más comunes en la COVID-19, con una prevalencia que oscila el 38% y el 77%, según los trabajos. Se considera un síntoma tan relevante de la enfermedad que se incluyó en la lista de síntomas de la COVID-19 el 17 de abril de 2020 por la US Centers for Disease Control and Prevention y el 9 de mayo de 2020 por la World Health Organisation (WHO) (Pang et al., 2020).

Tabla 3. Prevalencia de las alteraciones del olfato y del gusto en los diferentes metaanálisis.

	Número estudios	Número pacientes	%
Hoang et al. (2020)	14	21.515	OGD 50
Pang et al (2020)	60	17.401	OD 56
Tong et al (2020)	10	1.627	OD 52,73 GD 43,93
Hannum et al (2020)	28	16.538	OD 44 (S)
	6	571	OD 77 (O)
Hajikhani et al (2020)	15	3.739	OD 61 GD 49
Borsetto et al (2020)	18	3.315	OGD 47
von Bartheld et al (2020)	104	38.198	OD 43 GD 44,6
Aziz et al (2020)	5	817	GD 49,88
Agyeman et al (2020)	24	8.438	OD 41 GD 38,2

OD: disfunción olfatoria, GD: disfunción gustativa, OGD: OD y GD, S: subjetiva, O: objetiva

Se ha indicado que la prevalencia de las disfunciones del olfato y del gusto varía según particularidades étnicas. Así, los caucásicos tienen una prevalencia tres veces más alta (54,8%) que los asiáticos (17,7%), como se puede observar en la Figura 5. Estas diferencias geográficas se han atribuido a dos causas, que pueden no ser excluyentes. Una de ellas es la existencia de una mutación del virus (D614 frente a G614) que puede hacer variar la infecciosidad, y la otra es la existencia de factores genéticos en las variantes de las proteínas de entrada que se unen al virus para facilitar su entrada en el epitelio olfativo

y las papilas gustativas. Ambas explicaciones podrían tener importantes implicaciones en la infectividad, diagnóstico y manejo de la pandemia COVID-19 (Bartel et al., 2020; Barthold et al., 2020).

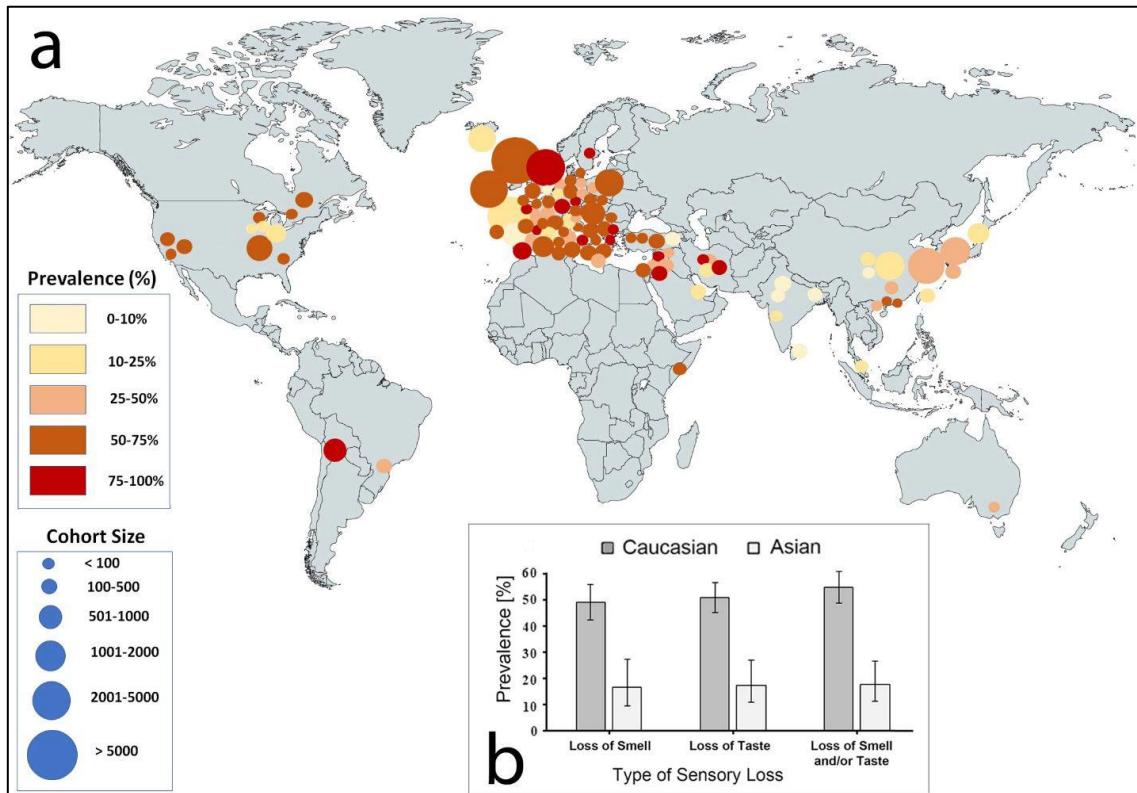


Figura 5. Prevalencia de las alteraciones del olfato y del gusto en la COVID-19. Mapa del mundo que muestra la incidencia y localización de dichas alteraciones (a) y gráfica de comparación de la incidencia en la población caucásica y asiática (b) (Bartel et al., 2020).

Otro hecho que se ha observado en casi todos los estudios realizados es que las alteraciones del olfato y del gusto son más comunes en las personas infectadas jóvenes (Agyeman et al., 2020). Además, la pérdida del olfato y del gusto precedió a otros síntomas en el 20% de los casos y fue concomitante en el 28% de los pacientes con síntomas leves a moderados (Borsetto et al., 2020). Por otra parte, se ha mostrado que la frecuencia de alteraciones olfativas y gustativas es del orden de 2 a 3 veces mayor cuando se evalúa a través de mediciones objetivas que cuando se realiza mediante mediciones subjetivas (Agyeman et al., 2020; Hannum et al. 2020; Tong et al., 2020). Todas estas observaciones sugieren que la verdadera prevalencia de la disfunción olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19 puede haber sido subestimada.

4.4. Manifestaciones clínicas y patologías neurológicas de la COVID-19

Se han publicado numerosos informes realizados en diferentes países sobre las complicaciones neurológicas de la COVID-19. Los síntomas neurológicos más comunes son la anosmia, disgeusia, cefalea y mareos, aunque otros trastornos más graves tales como deterioro de la conciencia, coma, encefalopatía, accidente cerebrovascular, convulsiones y neuropatía han sido también indicados en algunos pacientes infectados de SARS-CoV-2.

A continuación, se exponen las manifestaciones neurológicas que se han reportado para la COVID-19 y su posible fisiopatogenia, así como algunos casos clínicos que se han considerado relevantes. Este apartado se ha dividido en dos partes, según las manifestaciones estén relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) o asociadas al músculo esquelético y la unión neuromuscular.

I) Síntomas y patologías relacionados con el SNC y SNP

a) Anomalías de los pares craneales

La **anosmia** o **hiposmia** se refieren a la ausencia o reducción del sentido del olfato, mientras que la **disgeusia** es la pérdida del sentido del gusto, siendo típica su asociación.

En base a numerosos estudios, se considera la anosmia como un factor clínico importante que se presenta de forma temprana, incluso como primer y único síntoma de la enfermedad. Su frecuencia es mayor en aquellos pacientes con un curso de la enfermedad leve o moderado, y su duración es variable, con tendencia a desaparecer por si sola en dos o tres semanas (Sharifian-Dorche et al., 2020).

La mayoría de virus respiratorios como el rinovirus, el virus parainfluenza, el virus Eipsten-Barr y otros coronavirus suelen causar alteraciones olfatorias mediante un mecanismo de reacción inflamatoria de la mucosa nasal y rinorrea, pero la anosmia por SARS-CoV-2 frecuentemente no va acompañada de signos de rinitis. Por ello, puede que la congestión nasal no sea el único mecanismo etiológico causante de la pérdida del olfato. De hecho, una de las vías de entrada al SNC que se ha propuesto para el virus es la vía transináptica retrógrada a través del bulbo olfatorio (Chen et al., 2020).

Sin embargo, también se ha demostrado que las neuronas de la lámina cribosa del etmoides no expresan el receptor de la ECA-2 ni la proteína de serina TMPRSS2, dos proteínas clave necesarias para que el SARS-CoV-2 penetre a la célula. Por el contrario, las células de soporte y células madre del epitelio olfatorio nasal expresan ambas proteínas. Basándonos en estos hallazgos, podríamos postular que la afectación

neurológica se debe no a una invasión directa del bulbo olfatorio, sino a una infección de las células de sustentación del epitelio que secundariamente producirían una reacción inflamatoria, alterando la conducción nerviosa (Brann et al., 2020).

La presencia de **alteraciones visuales** se ha observado también, aunque con menor frecuencia. Como ejemplo destaca el caso de una mujer de mediana edad con COVID-19 que presentó borrosidad visual monocular repentina sin presencia de dolor. Las pruebas realizadas de resonancia magnética del cerebro y de la órbita no presentaron anomalías y la afectación se sugirió que podía deberse a una neuropatía óptica isquémica, causada por los eventos inflamatorios y tromboembólicos que acompañan a la COVID-19, o por una invasión del virus a través de la ruta hematógena o vía nerviosa por la placa cribiforme o la conjuntiva (Selvaraj et al., 2020). La presencia de **movimiento ocular** alterado asociado con COVID-19 se ha descrito en varios pacientes. En el caso de una mujer de 60 años se observó parálisis del nervio abducens derecho, que fue demostrada mediante alteraciones observables en la RMN cerebral. También se ha informado de la existencia de **neuropatías del trigémino**, estando en algunos casos asociadas a una coinfección por herpes zóster (Sharifian-Dorche et al., 2020).

b) Dolor de cabeza y mareos

El dolor de cabeza y los mareos constituyen una de las presentaciones iniciales más comunes en muchos pacientes con COVID-19, pudiendo encontrarse en otras infecciones virales sistémicas, así como en muchas patologías neurológicas como la meningitis, encefalitis y vasculitis.

En la COVID-19, la gravedad del dolor de cabeza puede variar entre moderada y severa. El dolor que se presenta es generalmente de tipo tensional y de carácter bilateral, que se exacerba al inclinarse, y se localiza principalmente en la región temporo-parietal, y a veces en la frente o periorbital. En la mayoría de pacientes, este síntoma está asociado con antecedentes de dolores de cabeza (Sharifian-Dorche et al., 2020).

Estos dolores podrían deberse a una invasión vírica directa de las terminaciones del nervio trigémino en la cavidad nasal, a la activación trigémino-vascular debido a la afectación de las células endoteliales de las paredes de los vasos con una alta expresión de ECA-2, o a la liberación de mediadores proinflamatorios y citoquinas que podrían estimular la zona perivascular de las terminaciones nerviosas del nervio trigémino (Bolay et al., 2020; Mao et al., 2020). Sin embargo, la cefalea no indica necesariamente una infección directa de estructuras nerviosas, ya que podrían ocurrir a través de mecanismos

indirectos de neuropatogenicidad como distress respiratorio, hipoxia o sepsis (Chen et al., 2020).

c) Alteración del nivel de conciencia

La **pérdida parcial o total de conciencia** es un síntoma observado con relativa frecuencia en pacientes con SARS-CoV-2. Al hablar de ella, nos referiremos sobre todo a la encefalopatía, meningoencefalitis y encefalomielitis. En general, este grupo de trastornos es más común en pacientes con una infección por SARS-CoV-2 severa o crítica, y en aquellos que no sobrevivieron a la enfermedad (Chen et al., 2020).

Los posibles mecanismos implicados se han atribuido a daños parenquimatosos, desequilibrio electrolítico, encefalopatías hipóxicas, tóxicas o metabólicas o a un estado epiléptico no convulsivo (Asadi-Pooya., 2020).

La **encefalopatía** es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de conciencia. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presentan factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades previas (Munhoz et al., 2020).

La **encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica** es una entidad definida por una rápida instauración de síntomas neurológicos, normalmente secundarios a una infección viral, con unas características radiológicas particulares que permiten distinguirla de otras causas de encefalopatía aguda.

Este es el caso, por ejemplo, de una paciente afectada de COVID-19 que presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. El diagnóstico se realizó mediante detección del SARS-CoV-2 por PCR (Polymerase Chain Reaction, de sus siglas en inglés) en una muestra nasofaríngea. La tomografía computarizada (TC) cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia magnética nuclear (RMN) mostró lesiones hemorrágicas que realzaban tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétricas, en forma anular en ambos tálamos, ínsula y la región medial de ambos lóbulos temporales (Figura 6) (Poyiadji et al., 2020). La etiología de esta afección se cree está relacionada con la tormenta de citoquinas producida por SARS-CoV-2 en pacientes críticos, que causan una alteración de la BHE e inducen edema y subsecuente necrosis (Mehta et al., 2020).

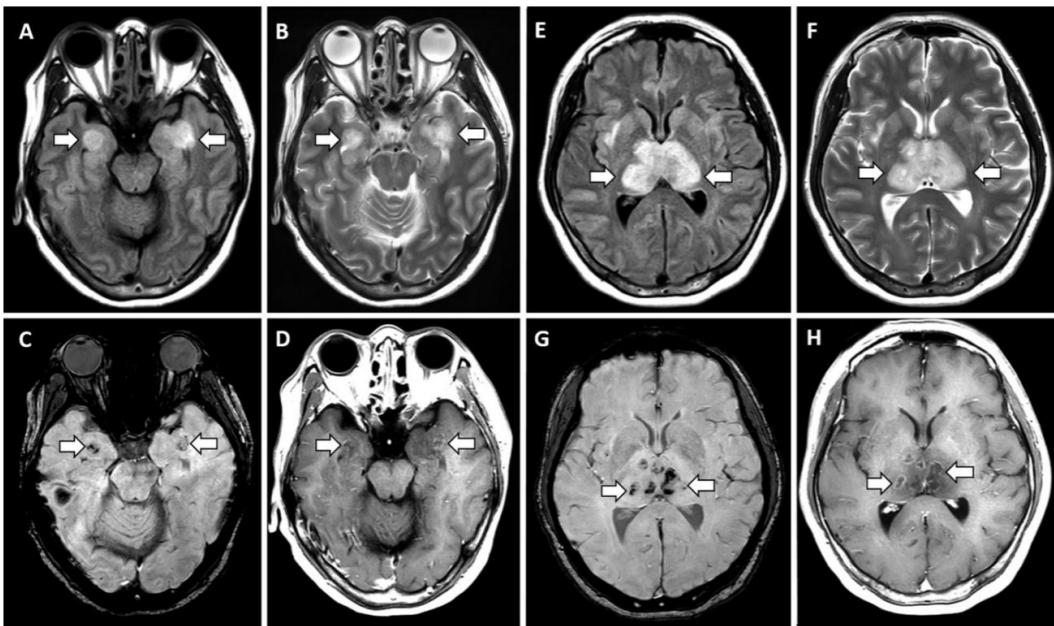


Figura 6. RMN axiales potenciadas en T2 (A, E) y Flair (B, F), en las que se observan lesiones hiperintensas en la porción medial de ambos lóbulos temporales y tálamo (flechas blancas). RMN axiales potenciadas en susceptibilidad magnética (C, G), donde se ven lesiones hipointensas (flechas blancas); y con contraste (D, H), en las que se muestran áreas hipointensas con realce en anillo (flechas blancas), todas ellas sugestivas de hemorragia (Poyiadji et al., 2020).

La encefalopatía leve con lesiones reversibles en el cuerpo calloso suele estar relacionada con infecciones virales, desórdenes electrolíticos, fallos orgánicos y la administración determinados fármacos. En relación con la COVID-19, se detectó en un paciente de 75 años que mostró ataxia cerebelar transitoria y alteración de la conciencia (Hayashi et al., 2020).

El síndrome de encefalopatía posterior reversible se presenta con alteración del nivel de conciencia, cefalea, defectos visuales y epilepsia. Se asocia con edema vasogénico cortical o subcortical, afectando sobre todo a los lóbulos parietal y occipital. Este trastorno se relaciona con fluctuaciones de la presión arterial, fallo renal, estados autoinmunes e infecciones. La etiología se ha atribuido a la presencia de una disfunción endotelial, en combinación con inestabilidad hemodinámica y activación inmunológica con liberación de citoquinas, que puede aumentar la permeabilidad vascular en el tejido cerebral. Además, la disrupción de la BHE en estos casos puede causar edema vasogénico y occasionar este síndrome (Caridi et al., 2020).

La meningoencefalitis es un trastorno que se caracteriza por la presencia de fiebre, cefalea, signos meníngeos, alteración del nivel de conciencia, trastornos conductuales e incluso crisis epilépticas. El diagnóstico mediante punción lumbar, aspiración de líquido

cefalorraquídeo (LCR) y secuenciación genómica del virus resulta fundamental, ya que estos síntomas pueden aparecer también en pacientes con COVID-19.

Uno de los primeros casos de meningoencefalitis viral se observó en Japón. Se trataba de un varón de 24 años con síntomas de COVID-19, que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia. El ARN de SARS-CoV-2 no se detectó en el frotis nasofaríngeo, pero sí en el LCR. El análisis del LCR evidenció la presencia de células mononucleares y polimorfonucleares. En la RMN cerebral se observaron áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, la región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo (Figura 7) (Moriguchi et al., 2020).

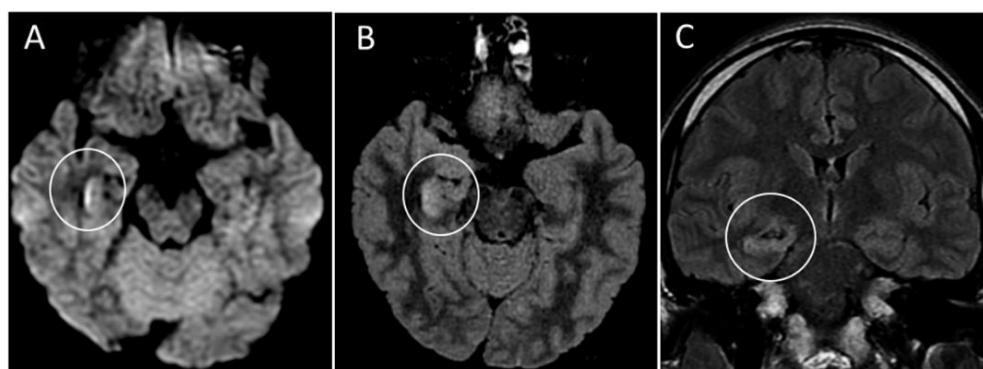


Figura 7. A: RMN cerebral potenciada en difusión, plano axial, que muestra hiperintensidad en la pared del cuerno inferior del ventrículo lateral derecho, indicativo de ventriculitis. B, C: RMN cerebral Flair, planos axial y sagital, en las que observamos imágenes hiperintensas en la zona medial del lóbulo temporal derecho e hipocampo, indicativo de encefalitis (Moriguchi et al., 2020).

Otro caso a destacar describe a una mujer de mediana edad que acude a un servicio de Urgencias en Estados Unidos con fiebre, cefalea y una crisis epiléptica de novo. Los exámenes iniciales mostraron la presencia de signos menígeos. Se realizó una TC cerebral que fue normal, y un estudio de LCR que mostró pleocitosis linfocítica e incremento de proteínas y hematíes, sin realizarse una PCR para SARS-CoV-2. A pesar de que la paciente no tenía sintomatología respiratoria sospechosa, se realizó un frotis nasofaríngeo que fue positivo para COVID-19 (Duong et al., 2020).

También se observó alteración del estado mental, hiperreflexia y signos menígeos en un paciente chino de 64 años de edad que previamente había tenido fiebre y síntomas respiratorios. La PCR para SARS-CoV-2 resultó negativa en el LCR, pero positiva en el frotis nasofaríngeo (Yin et al., 2020).

Recientemente, en la autopsia de cadáveres de personas con COVID-19 se ha detectado la presencia del virus SARS-CoV-2 en las células endoteliales capilares del

cerebro, lo que confirmaría la infección viral del SNC. La posible entrada del virus podría haber sido a partir de las terminaciones nerviosas del trigémino y el nervio olfatorio o por un aumento de la permeabilidad de la BHE inducida por el incremento de citoquinas en el LCR (Paniz-Mondolfi et al., 2020).

Las **encefalomiéltis** son enfermedades inflamatorias desmielinizantes que se manifiestan con encefalopatía y afectación radiológica de la sustancia blanca.

Su frecuencia en pacientes COVID-19 ha sido baja y, aunque este tipo de enfermedades ocurren generalmente en niños, en la pandemia actual todos los pacientes con enfermedad desmielinizante informados tenían más de 50 años, lo que podría deberse a la mayor prevalencia de la enfermedad en adultos (Sharifian-Dorche et al., 2020).

Se ha informado el caso de una mujer de 54 años encontrada inconsciente en su casa y diagnosticada de neumonía intersticial por SARS-CoV-2. Su evolución clínica fue complicada, realizándose un encefalograma que mostró actividad convulsiva focal frontotemporal y una RMN cerebral y medular que reveló alteraciones de la sustancia blanca periventricular, en unión bulbo-medular y médula cervical y torácica (Figura 8). El estudio de LCR, incluyendo múltiples marcadores de esclerosis y PCR para SARS-CoV-2 y otros virus, fue normal. Los autores etiquetaron la presentación clínica como encefalomiéltis inducida por una respuesta inmune tardía secundaria a la viremia (Zanin et al., 2020).

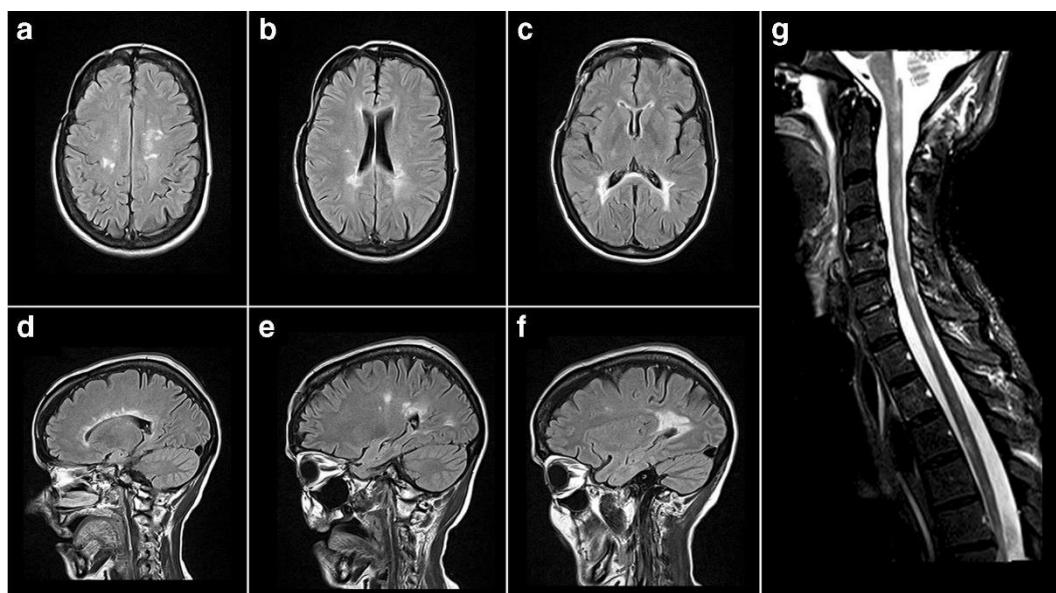


Figura 8. RMN Flair craneal plano axial (a, b, c) y sagital (d, e, f): se observan numerosas lesiones hiperintensas de la sustancia blanca periventricular, confluyentes entre ellas y compatibles con enfermedad desmielinizante. RMN T2 cervical y dorsal plano sagital (g): vemos múltiples lesiones hiperintensas intramedulares situadas a nivel de unión bulbo-medular, C2 y C3-C6 (Zanin et al., 2020).

Se han observado también casos de **encefalomieltitis aguda diseminada**, como el de una mujer de mediana edad con disfagia aguda, cefalea, disartria y encefalopatía tras nueve días después de debutar con fiebre y síntomas respiratorios. La imagen de tórax mostró signos de neumonía, y en la RMN se observaron extensas áreas parcheadas de señal anormal afectando a la sustancia blanca de los lóbulos frontal, parietal y temporal, ganglios basales, cápsula externa y tálamo, todas ellas sugestivas de proceso desmielinizante. El análisis del LCR fue normal, incluyendo PCR para agentes causantes de meningitis y encefalitis. La PCR nasofaríngea para SARS-CoV-2 fue positiva (Zhang et al., 2020).

En el caso de la encefalomieltitis por COVID-19, se sospecha que la etiología pueda ser de origen inmunogénico, debido a la tormenta de citoquinas producida por el virus (Sharifian-Dorche et al., 2020).

d) Accidente cerebrovascular

Los pacientes ancianos y con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, hábito tabáquico, antecedentes de ictus) parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19, sobre todo de ictus isquémico, pero también de hemorragia intracraneal y trombosis de senos venosos cerebrales. Además, aquellos que presentan un curso de la enfermedad grave, con hospitalización prolongada y SDRA, también son más susceptibles. Sin embargo, cabe destacar que también hay casos de accidente cerebrovascular en adultos jóvenes sin antecedentes médicos o factores de riesgo cardiovasculares. Además, la mayoría de estos pacientes jóvenes quedaron severamente discapacitados en la última evaluación de seguimiento (Carod-Artal et al., 2020; Mao et al., 2020).

Los casos reportados de **accidente cerebrovascular isquémico** son numerosos, como el de un paciente de 64 años de edad con sintomatología COVID-19 (tos, disnea, fiebre, mialgia y anorexia) de diez días de evolución, que requirió ingreso en unidad de cuidados intensivos. Al quinceavo día, desarrolló debilidad y falta de coordinación leves en el brazo izquierdo. Una RMN cerebral mostró oclusión de la arteria vertebral izquierda e infarto en el territorio de la arteria cerebelar postero-inferior izquierda con hemorragias petequiales (Figura 9). Las cifras de dímero-D eran mayores de 80.000 μ g/L. Al decimonoveno día, sufrió un tromboembolismo pulmonar, y al vigesimosegundo, ataxia bilateral y hemianopsia homónima derecha. En una nueva RMN, se observaron áreas extensas de infarto en la región de la arteria cerebral posterior (Beyrouti et al., 2020).

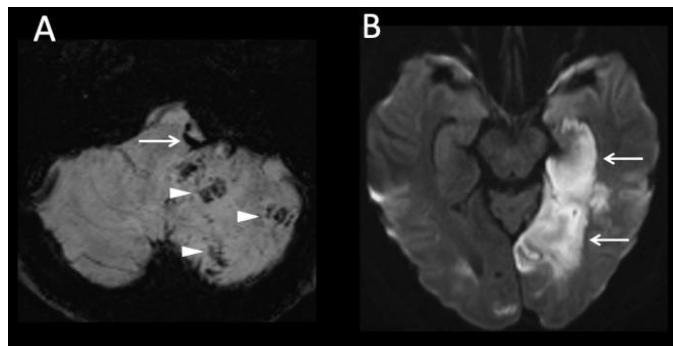


Figura 9. A: RMN axial potenciada en susceptibilidad magnética en la que se observa un trombo en la arteria vertebral intradural izquierda (flecha) e infarto agudo en la región de la arteria cerebelar postero-inferior izquierda con transformación hemorrágica petequial (triángulo). B: RMN hecha unos días después en la que se muestra infarto agudo en territorio de la arteria cerebral posterior incluyendo tálamo, lóbulo occipital y temporal (flechas blancas) (Beyrouti et al., 2020).

La presencia de **hemorragia intracranal** se ha indicado en un número bajo de pacientes con COVID-19. Por ejemplo, en un hombre de 79 años que presentó un cuadro de fiebre durante tres días, referido al servicio de urgencias con pérdida súbita del conocimiento. En el momento de la admisión, el paciente se encontraba inestable, presentando insuficiencia respiratoria y bajas saturaciones de oxígeno. Además de la pérdida de conciencia, presentaba reflejo cutáneo-plantar extensor y alteraciones analíticas de la coagulación coincidentes con una infección por SARS-CoV-2. La TC torácica reveló opacidades en vidrio esmerilado en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, y la TC cerebral mostró una hemorragia intracerebral masiva en el hemisferio derecho, acompañada de hemorragia intraventricular y subaracnoidea (Figura 10) (Sharifi-Razavi, et al., 2020).

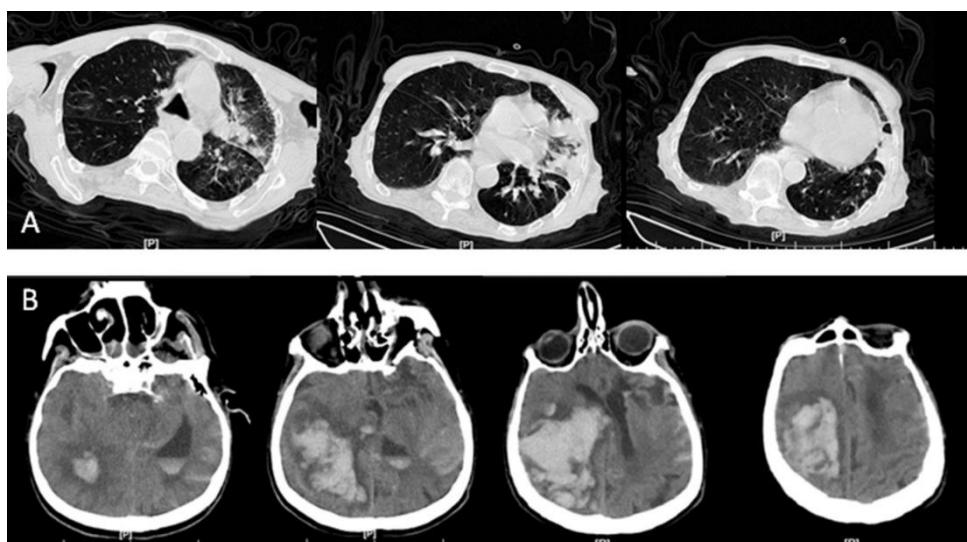


Figura 10. A: TC torácico en el que se ven opacidades en vidrio esmerilado en los segmentos lateral y anteromedial del lóbulo inferior izquierdo. B: TC cerebral con hemorragia masiva intracerebral, intraventricular y subaracnoidea (Sharifi-Razavi, et al., 2020).

La **trombosis de senos venosos cerebrales**, aunque más rara, también se ha observado en pacientes con COVID-19 grave. Es el caso de una mujer de 62 años con antecedente de obesidad mórbida que presentó fiebre, tos y disnea, con una PCR nasofaríngea positiva para SARS-CoV-2 y una TC pulmonar con lesiones compatibles para COVID-19. Tras quince días desde el inicio de los síntomas, presentó cefalea y alteraciones visuales seguidas de hemiparesia derecha súbita y alteración del nivel de conciencia. La analítica mostró leucocitosis, elevación del dímero-D y de las enzimas hepáticas. Se realizaron TC y RMN cerebrales, hallándose una gran hemorragia intraparenquimatosa que afectaba a los lóbulos frontal y temporal izquierdos. También se llevó a cabo una venografía por TC, que mostró una trombosis del seno transverso izquierdo, vena de Galeno y venas cerebrales internas (Figura 11) (Poillon et al., 2020).

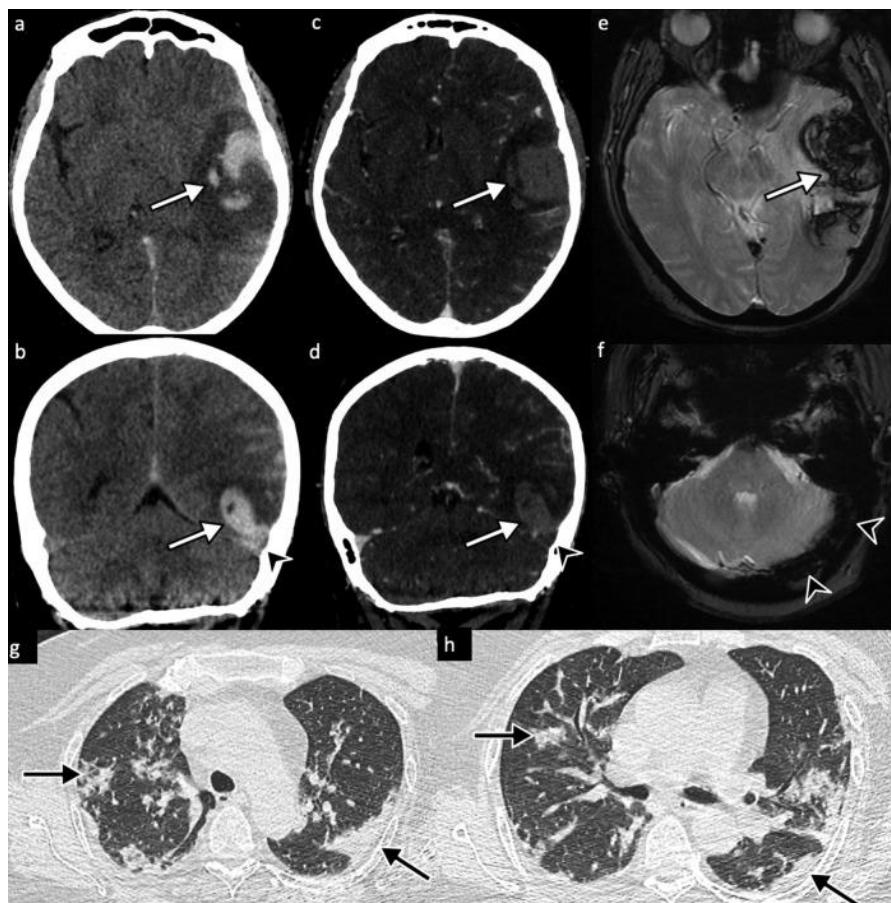


Figura 11. TC sin contraste (a, b) que revela extensas áreas confluentes de hiperdensidad en los lóbulos frontal y temporal izquierdos, correspondientes con una hemorragia intracerebral (flecha blanca), así como una hiperdensidad del seno transverso izquierdo (saeta negra). La venografía por TC (c, d) muestra un defecto de relleno del seno transverso izquierdo, confirmando una trombosis de senos venosos. La RMN potenciada en susceptibilidad magnética (e, f) evidencia una pérdida de señal en los lóbulos frontal y temporal izquierdos (flecha blanca) y en el seno transverso (saeta negra). En la TC torácica (g, h) se observan opacidades en vidrio esmerilado bilaterales y consolidaciones (flechas negras), altamente sospechosas de COVID-19 (Poillon et al., 2020).

Los mecanismos fisiopatogénicos planteados de enfermedad cerebrovascular en la COVID-19 son múltiples. Gran parte de ellos se asocian a los efectos sistémicos derivados de la infección por SARS-CoV-2. Por ejemplo, las alteraciones de la coagulación por aumento de factores procoagulantes como fibrinógeno, IL-6 o dímero-D conducen a una elevada tasa de eventos tromboembólicos, mientras que la trombocitopenia y tiempo de protrombina prolongado pueden resultar en la aparición de hemorragias. También se ha asociado a la tormenta de citoquinas inducida por el virus con niveles elevados de proteína C reactiva, IL-6 e IL-7 y otros marcadores que aumentan la susceptibilidad a la ruptura de las placas arterioscleróticas. Se ha indicado también que la regulación a la baja de la ECA-2 inducida por el SARS-CoV-2 podría causar un desequilibrio del SRAA, resultando en una disfunción endotelial y posteriormente eventos isquémicos, así como una vasoconstricción con un consecuente ascenso de la presión arterial, que eventualmente puede romper los vasos sanguíneos y generar una hemorragia. Por último, las alteraciones cardíacas y las arritmias producidas por la infección vírica podrían ser causantes de la mayor tasa de eventos isquémicos (Aghagoli et al., 2020. Speeckaert et al., 2020).

e) Trastornos convulsivos

Otra complicación neurológica grave en los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que se presenta con poca frecuencia es la aparición de crisis comiciales.

Se ha reportado el caso un neonato con convulsiones y PCR nasofaríngea y anal positivas para SARS-CoV-2 y rinovirus. Sin embargo, no se pudo detectar RNA viral en LCR, suero o plasma. La génesis de las crisis se atribuyó a la fiebre. Otro caso informa de un estado epiléptico focal en una mujer que estaba siguiendo un tratamiento antiepileptico por una historia previa de encefalitis herpética. Aunque sí se obtuvo una muestra positiva de SARS-CoV-2 en nasofaringe, no se pudo demostrar la presencia de invasión del SNC por el virus. Lo más probable es que una respuesta sistémica inflamatoria secundaria al virus precipitara la aparición de estas crisis (Roy et al., 2020). También, en un caso previamente mencionado de encefalitis (Moriguchi et al., 2020), se observaron crisis epilépticas generalizadas de novo y RNA de SARS-CoV-2 positivo en LCR.

En un estudio reciente sobre hallazgos encefalográficos en pacientes con COVID-19, se observó que el 40,9% de los pacientes con alteración del nivel de conciencia tenían actividad epiléptica esporádica en forma de ondas agudas frontales, y numerosas

investigaciones han observado enlentecimiento generalizado en pacientes con disminución de conciencia. También se ha visto como el diagnóstico previo de epilepsia puede ser un factor de riesgo potencial de sufrir convulsiones asociadas con la COVID-19 (Galanopoulou et al., 2020).

Hasta la fecha, no se ha podido demostrar una relación directa entre epilepsia y COVID-19, pero se sospechan varios posibles mecanismos fisiopatogénicos de afectación. En pacientes críticos con COVID-19, los desequilibrios metabólicos y electrolíticos, así como la hipoxia en curso y los procesos inflamatorios/infecciosos pueden contribuir a convulsiones. La propia fiebre es capaz de descender el umbral de génesis de crisis y facilitar la epileptogénesis en algunos individuos. A su vez, la acumulación de marcadores inflamatorios puede causar una irritación cortical local que precipite la aparición de crisis comiciales. Por otra parte, la encefalitis viral y la invasión directa del virus en el SNC pueden causar convulsiones en los pacientes afectados (Hepburn et al., 2020).

g) Trastornos del movimiento

La aparición de trastornos del movimiento se ha indicado en un número limitado de casos de COVID-19. En estos enfermos se observaron sobre todo **mioclonías** generalizadas con sacudidas tanto positivas como negativas, principalmente a nivel facial, esternocleidomastoideo, trapezoidal y en los músculos de las extremidades superiores. Estos movimientos patológicos eran extremadamente sensibles a estímulos multisensoriales (auditivos y táctiles) o movimientos voluntarios (Rabano-Suarez et al., 2020).

Otra manifestación poco frecuente que involucra al SNC en pacientes COVID-19 es la **ataxia**. Existe un caso reportado de una paciente de 72 años que presentó una ataxia cerebelar aguda seguida de un estado encefalopático. En esta ocasión, las manifestaciones neurológicas precedieron al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. La ataxia cerebelar aguda postviral es bien conocida, y se asocia a virus como el de la varicela, mumps, Eipsten-Barr, y parvovirus B19 (Lahiri y Ardila., 2020).

h) Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

El SGB suele estar vinculado a una infección viral respiratoria o gastrointestinal, y se han documentado complicaciones en pandemias anteriores como la del virus Zika, chikungunya y dengue, entre otras, aunque raramente se han observado casos de SGB en

infecciones por coronavirus. El mecanismo sugerido para la COVID-19 es un mimetismo molecular en el que el patógeno probablemente comparte epítopos similares a los componentes de los axones de los nervios periféricos. Así, los anticuerpos producidos para combatir el virus reaccionan contra los nervios periféricos causando disfunción neuronal. (Munhoz et al., 2020).

La primera paciente afectada, publicada en abril de 2020, fue una mujer de 61 años que presentó, de forma aguda, fatiga y debilidad motora arrefléxica simétrica de las extremidades inferiores. Los análisis sanguíneos iniciales mostraron linfopenia y trombopenia. Tres días después de ser ingresada, la clínica empeoró, apareciendo debilidad de extremidades superiores y alteraciones de la sensibilidad. El estudio del LCR evidenció aumento de proteínas y ausencia de células. El examen neurofisiológico reveló un aumento de las latencias distales y ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB desmielinizante. Por ello, se inició un tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Tras ocho días de la admisión, desarrolló fiebre y tos seca, y una TC torácica mostró opacidades en vidrio esmerilado en ambos pulmones. Se realizó un frotis nasofaríngeo que resultó positivo para SARS-CoV-2. Los autores sugieren que la paciente estaba infectada de SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombopenia, pudiendo existir una relación causal entre ambas enfermedades. Sin embargo, el patrón temporal en este caso apunta hacia un proceso parainfeccioso, y no hacia uno postinfeccioso, típico durante pandemias anteriores como la del virus Zika (Zhao et al., 2020).

El segundo caso se publicó a mediados de abril. Esta vez se trataba de un varón de 68 años proveniente de Irán. Presentó síntomas de tetraparesia ascendente simétrica aguda progresiva dos semanas después de haber sido diagnosticado de neumonía por SARS-CoV-2. El estudio neurofisiológico mostró una variante polirradicular aguda axonal de SGB. No se realizaron análisis de LCR debido a la falta de consentimiento del paciente, y fue tratado con IgIV, sin haber más detalles del seguimiento (Sedaghat et al., 2020).

Otro caso reportado es el de un varón de 54 años con una historia de dos días de entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores. Al inicio del cuadro, el paciente tenía también fiebre, tos y diarrea. Los exámenes neurológicos confirmaron una debilidad motora arrefléxica, y se diagnosticó de COVID-19 por PCR y TC pulmonar. Los autores presupusieron un diagnóstico de SGB e iniciaron un tratamiento con IgIV, con resultados positivos (Baig et al., 2020).

II) Patologías asociadas con el músculo esquelético y la unión neuromuscular (UNM)

A lo largo de toda la pandemia, se ha observado una asociación entre daño muscular esquelético (**miopatía**) y COVID-19, desde elevaciones asintomáticas de la creatinquinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) hasta rabdomiolisis. Las mialgias, debilidad y fatiga son síntomas inespecíficos del SARS-CoV-2, al igual que en cualquier otra enfermedad viral.

Cuando se comparan los pacientes con y sin síntomas musculares, los primeros tienen títulos más elevados de CK, independientemente de la gravedad de los síntomas, cifras más elevadas de neutrófilos, más bajas de linfocitos, elevación del dímero-D y de la proteína C reactiva, indicando una respuesta inflamatoria sistémica y alteración de la coagulación. Además, estos pacientes desarrollan fracaso multiorgánico, incluyendo alteraciones más severas de la función hepática y renal. Además, la rabdomiolisis asociada a mialgia y fatiga se ha descrito sobre todo en pacientes con COVID-19 severa, con importantes implicaciones en la función renal (Roy et al., 2020).

Los principales factores de riesgo propuestos de miopatía incluyen la dificultad respiratoria grave, la respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis. Además, no se descarta que pueda haber también una invasión directa del músculo por el virus ya que el receptor ECA-2 se expresa en las células musculares. A su vez, la tormenta de citoquinas que genera el estado inflamatorio en la fase avanzada de la enfermedad podría causar daño muscular inmunomediado. Si se considera el número creciente de pacientes con COVID-19, la miopatía debería ser considerada como una de las principales causas de discapacidad física a largo plazo producida por la enfermedad (Tankisi et al., 2020).

4.5. COVID-19 persistente

Las evidencias científicas y clínicas que se están observando actualmente en las personas que han sido infectadas por el virus SARS-CoV-2 muestran la existencia de efectos a largo plazo que afectan a diversos órganos y sistemas. Se han observado múltiples manifestaciones persistentes como fatiga, disnea, dolor de pecho, alteraciones cognitivas, artralgia y deterioro de la calidad de vida entre otros.

El grado de afectación es de tal magnitud que la denominada “COVID-19 persistente” o “post COVID” cuenta ya con un código en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS. Así, se ha sugerido la denominación de “COVID subaguda” cuando los síntomas persisten o existen complicaciones entre las 4 y 12 semanas tras la

infección aguda y síndrome crónico cuando persisten más allá de las 12 semanas, sin existir en ambos casos una PCR positiva. (Amenta et al., 2020).

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos en estudios realizados en diversos países europeos, en Estados Unidos y en China sobre la prevalencia de los síntomas de la COVID-19 una vez transcurrida la infección aguda. En nuestro país, el estudio realizado por Moreno-Pérez et al (2021) en el Hospital Universitario de Alicante con 277 pacientes que habían padecido COVID entre febrero y abril de 2020 de forma severa (67,5%) o leve (34,3%), mostró que a los 77 días de la infección persistían síntomas en el 50,9% de los pacientes. Los síntomas indicados a los 77 días fueron en general leves, destacando por su incidencia general la disnea y la fatiga y en los más jóvenes la anosmia-disgeusia. Además, la persistencia de alteraciones neurológicas afectó al 11,9% de los pacientes, en los que se destacó la presencia de dolores de cabeza, alteraciones de la memoria y deterioro cognitivo. Por otra parte, un 43,2% de los pacientes mostró angustia psicológica que supuso un empeoramiento en la percepción de su calidad de vida.

En España, la trascendencia de las implicaciones de la COVID-19 persistente ha impulsado a la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) a realizar una encuesta cuyos resultados se han publicado en su página web, en la que se muestra la relación de los síntomas más incapacitantes.

Tabla 4. Hallazgos de los estudios clínicos sobre la prevalencia de la COVID-19 persistente o subagudo

	Carfi et al., 2020	Chopra et a., 2020 ¹	Moreno-Pérez et al., 2021	Garrigues et al., 2020	Huang et al., 2021
País	Italia	EEUU	España	Francia	China
Nº casos	143	488	277	120	1733
Duración (post-síntomas, meses)	2	2	2-3	3-4	6
Seguimiento	Persona	Teléfono	Persona	Teléfono	Persona
Media edad (años)	56,5	NR	56	63,2	57
Mujeres (%)	37,1	NR	47,3	37,5	48
Número de síntomas					
>1 (%)	87,4	32,6	50,9		76
>3 (%)	55,2				
Secuelas generales					
Fatiga %	53,1		34,8	55	63
Artralgia (%)	27,3		19,6		9
Dolor muscular (%)			19,6		2
Fiebre (%)	0	0	0	0	0,1
Secuelas respiratorias					
Disnea	43,4	22,9	34,4	41,7	23
Tos	15	15,4	21,3	16,7	
Secuelas cardiovasculares					
Dolor de pecho	21,7			10,8	5
Palpitaciones					9
Secuelas neuropsiquiátricas					
Ansiedad/depresión					23
Trastorno del sueño				30,8	26
Pérdida olfato/gusto	15	13,1	21,4	10,8-13,3	7-11
Dolor de cabeza	10		17,8		2
Secuelas gastrointestinales					
Diarrea			10,5		5
Secuelas dermatológicas					
Pérdida de cabello				20	22
Peor calidad de vida	44,1		SI	SI	SI

En la Tabla 5 se muestran las afectaciones de la COVID-19 post-aguda en función de los órganos o sistemas afectados. Respecto a las secuelas neuropsiquiátricas, se ha observado que los pacientes que sobreviven presentan un síndrome postviral de malestar crónico que se caracteriza por mialgia difusa, síntomas depresivos, sueño no reparador, así como dolores migrañosos que no remiten con analgésicos tradicionales. La persistencia de la pérdida del olfato y del gusto se ha informado también en aproximadamente un 10% de los pacientes durante un periodo de 6 meses. Así mismo, se ha observado también la existencia de un deterioro cognitivo, con o sin fluctuaciones, que incluye la “niebla cerebral”, que se puede manifestar en problemas de concentración, memoria, lenguaje receptivo y/o ejecución del movimiento. Además, al igual que en otras patologías críticas, las complicaciones de la enfermedad aguda por COVID-19, como ictus isquémico o hemorrágico, daño anóxico, encefalopatía y/o mielitis diseminada pueden conducir a déficits neurológicos permanentes que requieren una extensa rehabilitación. Las miopatías y neuropatías derivadas del COVID-19 agudo o del efecto de los agentes bloqueantes neuromusculares utilizados como terapia pueden dar también lugar a síntomas residuales que persisten durante varias semanas e incluso meses (Nalbandian et al., 2021).

Tabla 5: Relación de las alteraciones del COVID postagudo clasificadas por órganos y/o sistemas (Nalbandian et al., 2021).

Pulmonar	Disnea, menor capacidad de ejercicio, hipoxia
Hematológico	Eventos tromboembólicos
Cardiovascular	Palpitaciones, disnea, dolor de pecho, fibrosis miocárdica, arritmias, taquicardia, disfunción autonómica.
Neuropsiquiátrico	Fatiga, mialgia, dolor de cabeza, disautonomía y deterioro cognitivo, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, estrés post-traumático.
Renal	Disminución de la tasa de filtración glomerular
Endocrino	Empeoramiento del control de la diabetes mellitus, tiroiditis subaguda y desmineralización ósea.
Gastrointestinal y hepatobiliar	Diseminación fecal, alteración del microbioma intestinal.
Dermatológico	Caída del cabello
Síndrome multiinflamatorio en niños	Complicaciones cardiovasculares (aneurisma coronario) y neurológicas (dolor de cabeza, encefalopatía, ictus y convulsiones).

El artículo publicado por Taquet et al (2021) es el primer estudio retrospectivo realizado sobre las secuelas neurológicas y psiquiátricas de 236.379 supervivientes de la COVID-19 en los 6 meses después de la infección confirmada. Los resultados de este estudio se muestran en la Figura 12, donde puede observarse que cuando se consideran todos los pacientes, la incidencia estimada de padecer una enfermedad neurológica o psiquiátrica tras ese periodo es del 33,62%, siendo el primer diagnóstico en el 12,84% de los pacientes. Cuando esta estimación se realizó en grupos de pacientes en función de la severidad de la enfermedad, se observó que en el caso de los pacientes que no habían sido hospitalizados estos porcentajes fueron del 31,74% y 11,51%, en los que habían sido hospitalizados del 38,73% y 15,29%, el de los ingresados en UCI del 46,42% y 25,79%, y de los que habían sido diagnosticados de encefalopatía, del 62,34% y 31,13%. Cuando los datos de los pacientes se analizaron en función de la clínica neurológica específica, la tendencia observada fue también similar, como se refleja en la Figura 13. El conjunto de estos resultados indica que la incidencia de las secuelas neurológicas y psiquiátricas en general, y de cada secuela en particular, es mayor cuanto más severa es la enfermedad, y que esta tendencia se observa también en aquellos pacientes en los que las manifestaciones neurológicas o psiquiátricas aparecen por primera vez en el transcurso de la enfermedad.

En resumen, los datos actuales muestran que la COVID-19 está asociada a unas tasas significativas de diagnósticos en el ámbito de la neurología y la psiquiatría durante los siguientes 6 meses a la enfermedad. Por ello, es necesario llevar a cabo más estudios a largo plazo para poder determinar la duración del riesgo y la trayectoria de los enfermos de forma individual. Además, resulta imperativo para estas especialidades el dotarse y configurarse de recursos para hacer frente a los casos que se espera tener en un futuro cercano.

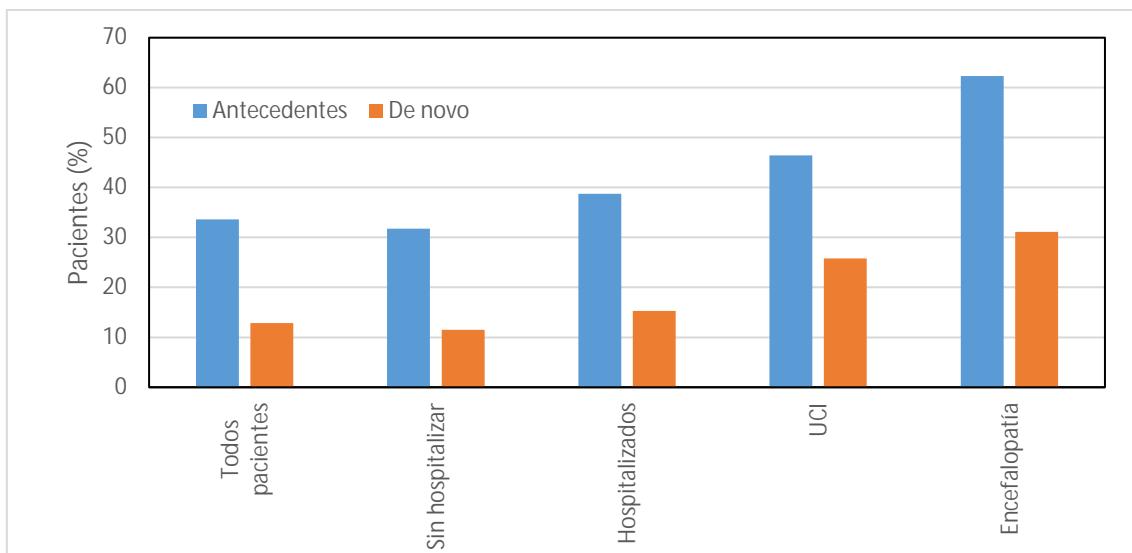


Figura 12. Incidencia estimada de padecer una enfermedad neurológica o psiquiátrica, según gravedad y antecedentes, en los 6 meses después de padecer COVID-19. Las barras azules corresponden a las alteraciones que habían sido diagnosticadas previamente a la infección por SARS-CoV-2 (antecedentes) y las barras naranjas a las diagnosticadas por primera vez tras la infección (de novo). Elaborada a partir de los datos de Taquet et al (2020).

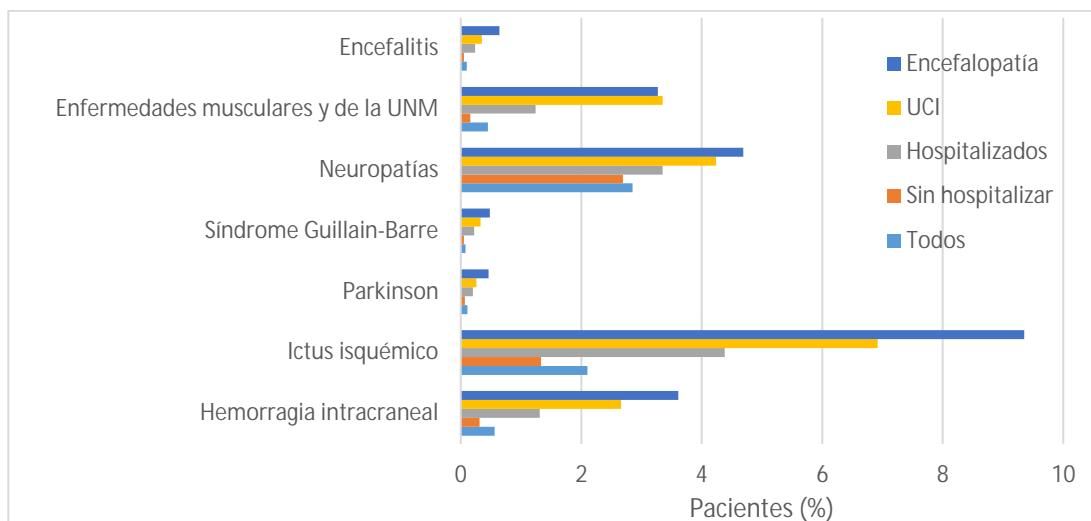


Figura 13. Incidencia estimada de las alteraciones neurológicas específicas en los 6 meses después de padecer COVID-19. Elaborada a partir de los datos de Taquet et al (2020).

5. CONCLUSIONES

1. Las posibles vías de entrada del virus SARS-CoV-2 al sistema nerviosos central incluyen una vía retrógrada transináptica a través de las neuronas olfativas y una vía hematógena debida principalmente a la disrupción de la barrera hematoencefálica.
2. Los mecanismos fisiopatogénicos de neurotoxicidad indirecta propuestos para la afectación del sistema nervioso en la COVID-19 son diversos e incluyen, entre otros, la producción de una respuesta inflamatoria sistémica con la consiguiente liberación masiva de citoquinas que puede inducir vasodilatación y edema en el sistema nervioso central, la situación de hipoxia de las células nerviosas que origina isquemia cerebral y encefalopatía, las comorbilidades cardiovasculares ocasionadas por una interferencia del virus con el sistema renina-angiotensina-aldosterona así como diversas coagulopatías con mayor riesgo para la generación de eventos tromboembólicos y hemorragias.
3. La prevalencia de las afectaciones neurológicas en la COVID-19 es claramente relevante. Las manifestaciones más comunes son la alteración del olfato y del gusto, con una prevalencia entre el 30-75%, constituyendo en muchos casos el primer y único síntoma de la enfermedad, por lo que tienen una gran relevancia como factor diagnóstico. Entre las manifestaciones menos comunes destacan la alteración de la conciencia, el síncope, la enfermedad cerebrovascular aguda y las convulsiones con porcentajes de prevalencia que varían entre el 1 y el 6% de los afectados.
4. Las complicaciones neurológicas observadas en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 incluyen un amplio abanico de patologías de gravedad variable, afectando al sistema nervioso central y al periférico, así como al sistema musculoesquelético y la unión neuromuscular. Algunas como la anosmia, la disgeusia, la cefalea y los mareos se han observado en pacientes con COVID-19 leve o moderada, mientras que otras como las alteraciones del nivel de conciencia y el accidente cerebrovascular se han relacionado con casos severos o críticos, así como con pacientes ancianos que tenían comorbilidades previas, incurriendo en una mayor morbilidad.

5. La experiencia clínica tras la COVID-19 está mostrando la persistencia de síntomas muy variados tras varias semanas e incluso meses en un alto porcentaje de los afectados, lo que se ha denominado como “COVID persistente” o “COVID subaguda”. Las secuelas neurológicas o psiquiátricas se estima que afectan a más de un tercio de los pacientes. Los síntomas más comunes incluyen dolor de cabeza, mialgia, fatiga y la denominada “niebla cerebral”. Asimismo, el riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares se incrementa notablemente en los pacientes que padecieron una patología grave en la fase aguda de la enfermedad.
6. No cabe duda de que es necesario realizar nuevos estudios de investigación para elucidar con mayor certeza las vías de neuroinvasión, sobre todo a través de autopsias y modelos experimentales en células y animales. Por otro lado, también es preciso que en los casos clínicos no se omitan procedimientos diagnósticos como las pruebas de imagen y punciones lumbares, dado que ahora se cuenta con mejores sistemas de protección del personal. Solo así será posible caracterizar y filiar por completo las manifestaciones neurológicas con exactitud, y conocer el alcance real de la afectación nerviosa del SARS-CoV-2.
7. En vista de la trascendencia y la complejidad que está teniendo la COVID-19 tanto en su forma aguda como subaguda, resulta evidente la necesidad de traspasar todo el conocimiento científico que se está generando a la práctica clínica lo más rápidamente posible. Se trata de una tarea ardura, sin duda, pues existe una gran dificultad para mantenerse actualizado constantemente, tanto para los investigadores como para los médicos asistenciales. Por ello este trabajo, como muchos otros, trata de ofrecer una visión lo más actualizada posible que facilite el diagnóstico de las manifestaciones neurológicas más relevantes de la pandemia, y supone un paso más para que el personal sanitario pueda llevar a cabo una atención integral de los pacientes en el ámbito ambulatorio y hospitalario a corto y largo plazo.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Aghagoli, G., Marin, B. G., Katchur, N. J., Chaves-Sell, F., Asaad, W. F., & Murphy, S. A. (2020). Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A review. *Neurocritical Care*, 1-10.
- Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D., & Ofori-Asenso, R. (2020, August). Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, No. 8, pp. 1621-1631). Elsevier.
- Amenta, E. M., Spallone, A., Rodriguez-Barradas, M. C., El Sahly, H. M., Atmar, R. L., & Kulkarni, P. A. (2020). Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 7, No. 12, p. ofaa509). US: Oxford University Press.
- American Veterinary Medical Association (AVMA). Coronavirus: Detailed taxonomy. Schaumburg, IL: AVMA; 2020. Acceso 4 de abril de 2020. Disponible en sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronoavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf.
- Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 116832.
- Aziz, M., Perisetti, A., Lee-Smith, W. M., Gajendran, M., Bansal, P., & Goyal, H. (2020). Taste changes (Dysgeusia) in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(3), 1132-1133.
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 11(7), 995-998.
- Beyrouti, R., Adams, M. E., Benjamin, L., Cohen, H., Farmer, S. F., Goh, Y. Y., ... & Werring, D. J. (2020). Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 91(8), 889-891.
- Bolay, H., Güll, A., & Baykan, B. (2020). COVID-19 is a Real Headache!. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(7), 1415-1421.
- Borsetto, D., Hopkins, C., Philips, V., Obholzer, R., Tirelli, G., Polesel, J., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology*, 10.
- Brann, D.H., Tsukahara, T., Weinreb, C., Lipovsek, M., Van den Berge, K., & Datta, S.R. (2020). Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Science Advances* 6(31):eabc5801.
- Carfi, A., Bernabei, R., & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *Jama*, 324(6), 603-605.

- Cariddi, L. P., Damavandi, P. T., Carimati, F., Banfi, P., Clemenzi, A., Marelli, M., ... & Versino, M. (2020). Reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *Journal of Neurology*, 267(11), 3157-3160.
- Carod-Artal, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista de Neurología*, 70, 311-322.
- Chen, L., Deng, C., Chen, X., Zhang, X., Chen, B., Yu, H., ... & Sun, X. (2020). Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmologica*, 98(8), e951-e959.
- Chen, Y. L. Q., Guo, D. (2020) Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, parthenogenesis. *Journal of Virology*, 92, 418423.
- Chopra, V., Flanders, S. A., O'Malley, M., Malani, A. N., & Prescott, H. C. (2020). Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*.
- Chua, T. H., Xu, Z., & King, N. K. K. (2020). Neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Injury*, 34(12), 1549-1568.
- Conti, P., Ronconi, G., Caraffa, A. L., Gallenga, C. E., Ross, R., Frydas, I., & Kritas, S. K. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 1.
- Díaz-Castrillón, F.J., Toro-Montoya, A.I. (2020) SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic. *Medicina & Laboratorio*, 24, 183-205.
- Duong, L., Xu, P., & Liu, A. (2020). Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 33.
- Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar. [Internet]. 2020 jun. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf
- Favas, T. T., Dev, P., Chaurasia, R. N., Chakravarty, K., Mishra, R., Joshi, D., ... & Pathak, A. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurological Sciences*, 41, 3437-3470.
- Galanopoulou, A. S., Ferastraoaru, V., Correa, D. J., Cherian, K., Duberstein, S., Gursky, J., ... & Boro, A. (2020). EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: a small case series preliminary report. *Epilepsia Open*, 5(2), 314-324.
- Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., ... & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*, 81(6), e4-e6.

- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... & Ziebuhr, J. (2020). The species severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5: 536–544.
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., ... & Leong, A. S. Y. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), 415-424.
- Hajikhani, B., Calcagno, T., Nasiri, M. J., Jamshidi, P., Dadashi, M., Goudarzi, M., ... & Mirsaeidi, M. (2020). Olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A meta-analysis study. *Physiological Reports*, 8(18), e14578.
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., ... & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 1(ahead-of-print).
- Hannum, M. E., Ramirez, V. A., Lipson, S. J., Herriman, R. D., Toskala, A. K., Lin, C., ... & Reed, D. R. (2020). Objective sensory testing methods reveal a higher prevalence of olfactory loss in COVID-19–positive patients compared to subjective methods: A systematic review and meta-analysis. *Chemical Senses*, 45(9), 865-874.
- Hayashi, M., Sahashi, Y., Baba, Y., Okura, H., & Shimohata, T. (2020). COVID-19-associated mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. *Journal of the Neurological Sciences*, 415.
- Hepburn, M., Mullaguri, N., George, P., Hantus, S., Punia, V., Bhimraj, A., & Newey, C. R. (2020). Acute symptomatic seizures in critically ill patients with COVID-19: is there an association?. *Neurocritical Care*, 1-5.
- Hoang, M. P., Kanjanaumporn, J., Aeumjaturapat, S., Chusakul, S., Seresirikachorn, K., & Snidvongs, K. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 38(3), 162-169.
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., ... & Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397, 220-232.
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*, 11(8), 875-879.
- Lahiri, D., & Ardila, A. (2020). COVID-19 pandemic: a neurological perspective. *Cureus*, 12(4), e7889.
- Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N., Jensen, M., ... & Mackall, C. L. (2014). Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124(2), 188-195.

- Li, Y., Fu, L., Gonzales, D. M., & Lavi, E. (2004). Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *Journal of Virology*, 78(7), 3398-3406.
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454.
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., ... & Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683-690.
- Martínez, E., Velasco, R. (2020). Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. En Manual Covid-19 para el neurólogo general. Editores Ezpeleta, D., García. D. Ediciones SEN, San Sebastián de los Reyes (Madrid). Pag 23-30.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034.
- Ministerio de Sanidad. Información científica técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 25 de Marzo 2021.
- Moreno-Pérez, O., Merino, E., Leon-Ramirez, J. M., Andres, M., Ramos, J. M., Arenas-Jiménez, J., ... & COVID19-ALC research group. (2021). Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*, 82(3), 378-383.
- Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., ... & Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 55-58.
- Munhoz, R. P., Pedroso, J. L., Nascimento, F. A., Almeida, S. M. D., Barsottini, O. G. P., Cardoso, F. E. C., & Teive, H. A. G. (2020). Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 78(5), 290-300.
- Nal, B., Chan, C., Kien, F., Siu, L., Tse, J., Chu, K., ... & Altmeyer, R. (2005). Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of General Virology*, 86(5), 1423-1434.
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., ... & Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 1-15.
- Nath, A. (2020). Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*, 94(19), 809-810.

- Pang, K. W., Chee, J., Subramaniam, S., & Ng, C. L. (2020). Frequency and clinical utility of olfactory dysfunction in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(12), 1-17.
- Paniz-Mondolfi, A., Bryce, C., Grimes, Z., Gordon, R. E., Reidy, J., Lednicky, J., ... & Fowkes, M. (2020). Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology*, 92(7), 699-702.
- Poillon, G., Obadia, M., Perrin, M., Savatovsky, J., & Lecler, A. (2020). Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence?. *Journal of Neuroradiology*, 48(2), 121-124.
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology*, 296(2), E119-E120.
- Rábano-Suárez, P., Bermejo-Guerrero, L., Méndez-Guerrero, A., Parra-Serrano, J., Toledo-Alfocea, D., Sánchez-Tejerina, D., ... & Benito-León, J. (2020). Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*, 95(6), e767-e772.
- Roy, D., Ghosh, R., Dubey, S., Dubey, M. J., Benito-León, J., & Ray, B. K. (2021). Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 48 (1), 9-24.
- Ruiz-Bravo, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica*, 61(2), 63-79.
- Sharifi-Razavi, A., Karimi, N., & Rouhani, N. (2020). COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?. *New Microbes and New Infections*, 35, 100669.
- Sharifian-Dorche, M. S., Huot, P., Osherov, M., Wen, D., Saveriano, A., Giacomini, P., ... & Mowla, A. (2020). Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *Journal of the Neurological Sciences*, 117085.
- Sedaghat, Z., & Karimi, N. (2020). Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Journal of Clinical Neuroscience*, 76, 233-235.
- Selvaraj, V., Sacchetti, D., Finn, A., & Dapaah-Afriyie, K. (2020). Acute vision loss in a patient with COVID-19. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.03.20112540v1.full.pdf>
- Speeckaert, M. M., Speeckaert, R., & Delanghe, J. R. (2020). Potential underlying mechanisms of cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Journal of Neuroradiology*, 47(6), 473-474.

- Tankisi, H., Tankisi, A., Harbo, T., Markvardsen, L. K., Andersen, H., & Pedersen, T. H. (2020). Critical illness myopathy as a consequence of Covid-19 infection. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1931-1932.
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, 8, 416-427.
- Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 163(1), 3-11.
- von Bartheld, C. S., Hagen, M. M., & Butowt, R. (2020). Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(19), 2944-2961.
- Wang, L., Shen, Y., Li, M., Chuang, H., Ye, Y., Zhao, H., & Wang, H. (2020). Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology*, 267, 2777-2789.
- Yin, R., Feng, W., Wang, T., Chen, G., Wu, T., Chen, D., ... & Xiang, D. (2020). Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1782-1784.
- Zanin, L., Saraceno, G., Panciani, P. P., Renisi, G., Signorini, L., Migliorati, K., & Fontanella, M. M. (2020). SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochirurgica*, 162(7), 1491-1494.
- Zhang, T., Rodricks, M. B., & Hirsh, E. (2020). COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis: a case report. *MedRxiv*. doi.org/10.1101/2020.04.16.20068148.
- Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*, 19(5), 383-384.