

# Neurological symptoms due to COVID-19, are they really frequent?

## Síntomas Neurológicos por COVID-19, ¿en realidad son frecuentes?

Martínez-de los Santos César Alejandro <sup>a✉</sup> | Manrique-Carmona Luisa <sup>b</sup> | Mejía-Mantilla Jorge <sup>c</sup>

a. Departamento de Investigación, Hospital Universitario de Saltillo, Universidad Autónoma de Coahuila.

b. Depto. de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México.

c. FNCS. Chair, Neuro-Intensive Care. Fundación Valle del Lili, University Hospital. Cali, Colombia.

### Correspondence

Martínez de los Santos César Alejandro. M.D., M. Inv. Departamento de Investigación, Hospital Universitario de Saltillo de la Universidad Autónoma de Coahuila. Calzada Francisco I. Madero Num.1291, C.P. 25000. Zona Centro. Saltillo, Coahuila, México.

✉ [cesarmtx.md@gmail.com](mailto:cesarmtx.md@gmail.com)

### Abstract

**Background:** In December 2019, a pneumonia of unknown cause, led to the detection of the new SARS-CoV-2 with an alarming increase in cases worldwide and important critical challenges for public health. In addition to the clinical signs and symptoms initially described, there are reports of a possible neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 and associated neurological complications, although this appears to be an uncommon phenomenon. **Objectives:** To analyze the frequency of neurological symptoms associated with COVID-19. **Material and methods:** Retrospective study, of a bibliographic review by means of a non-systematic search for keywords related to COVID-19, neurotropism and neurological symptoms reported in the literature from January 2020 to October 2020. **Results:** The number of patients with this type of complications compared to the number of infected and hospitalized patients could be relatively low and some of the associated neurological symptoms could be more related to the systemic and indirect impact of SARS-CoV-2 on the brain than with a parenchymal invasion. **Conclusions:** Although there are reports of neurological complications in patients with COVID-19, it is not known with certainty if SARS-CoV-2 is neurotropic in humans. It remains to be clarified whether the possible invasion of SARS-CoV-2 is partially responsible for the acute respiratory failure of patients, as well as to demonstrate the association of neurological symptoms with the presence of SARS-CoV-2 within the CNS. Timely analysis and isolation of the virus in the CNS is crucial to establish the neurological spectrum of the virus, the underlying pathophysiological mechanisms, and its possible long-term neurological sequelae.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; neurological symptoms; neurocritical; neurotropism

### Resumen

**Antecedentes:** En diciembre de 2019, una neumonía de causa desconocida, derivó en la detección del nuevo SARS-CoV-2 con un aumento alarmante de casos en todo el mundo e importantes desafíos críticos para la salud pública. Además de los signos y síntomas clínicos descritos inicialmente, existen informes sobre un posible potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 y complicaciones neurológicas asociadas, aunque parece ser un fenómeno poco común. **Objetivos:** Analizar la frecuencia de los síntomas neurológicos asociados a COVID-19. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, de revisión bibliográfica mediante búsqueda no sistemática de palabras clave relacionadas con COVID-19, neurotropismo y síntomas neurológicos reportados en la literatura de Enero de 2020 a Octubre 2020. **Resultados:** El número de pacientes con este tipo de complicaciones comparado con el número de pacientes infectados y hospitalizados pudiera ser relativamente baja y algunos de los síntomas neurológicos asociados pudieran estar más relacionados con el impacto sistémico e indirecto del SARS-CoV-2 en el cerebro que con una invasión parenquimatosa. **Conclusiones:** A pesar de que existen informes de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, no se sabe con certeza si el SARS-CoV-2 es neurotrópico en humanos. Aun falta aclarar si la posible invasión del SARS-CoV-2 es parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes, así como demostrar la asociación de síntomas neurológicos con la presencia de SARS-CoV-2 dentro del SNC. El análisis oportuno y el aislamiento del virus en el SNC, es crucial para establecer el espectro neurológico del virus, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y sus posibles secuelas neurológicas a largo plazo.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; síntomas neurológicos; neurocríticos; neurotropismo.



## Introducción

En diciembre de 2019, pacientes con neumonía de causa desconocida se vincularon a un mercado mayorista de mariscos en Wuhan, China<sup>1</sup>. Esto derivó en la detección del nuevo coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)<sup>2</sup> con elevada transmisibilidad por vía respiratoria superior<sup>3</sup> generando la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)<sup>4</sup> con una demanda y carga sin precedentes en servicios de atención médica y alta morbilidad a nivel mundial<sup>5</sup>; la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia en marzo de 2020<sup>6</sup>.

La situación evolucionó rápidamente con un aumento alarmante de casos en todo el mundo, hasta septiembre de 2020, la pandemia se extendió a 185 países con más de 11,317,637 casos y 531,728 muertes a nivel mundial con aumento exponencial a través del tiempo<sup>6-8</sup>, planteando importantes desafíos críticos para la salud pública, investigación y la comunidad médica internacional<sup>5</sup>.

A la par del virus, el crecimiento sobre la información sobre COVID-19, ha sido exponencial, con publicación de un gran número de artículos relacionados a la pandemia, sin embargo, nuestro desconocimiento de este nuevo virus y la sobrepublicación de escritos e informes, ha derivado en la retracción de más de 30 artículos del tema hasta septiembre de 2020<sup>9</sup>.

Algunos datos pueden ser peores que ninguno, la sobrecarga de información, emoción, estrés, fatiga y el deseo y necesidad apremiante de soluciones y tratamientos, nos puede llevar a creer y confiar en cualquier resultado publicado<sup>10</sup>. Incluso reportes de caso derivan en información útil y valiosa que permite robustecer la investigación futura; sin embargo, debemos ser cautos a la hora de la toma de decisiones, no establecer conclusiones no validadas y promover estudios bien diseñados. En general, debemos tener una gran responsabilidad con las publicaciones y con la interpretación de la información<sup>10</sup>.

## Material y método

Estudio retrospectivo, de revisión bibliográfica mediante búsqueda no sistemática de palabras clave relacionadas con COVID-19, neurotropismo y síntomas neurológicos reportados en la literatura en las bases de datos PubMed y SciELO de Enero de 2020 a Octubre 2020.

## Práctica por COVID-19

Un número creciente de informes de pacientes con COVID-19 con problemas neurológicos, además de modelos experimentales emergentes que evidencian neuroinvasión, genera una preocupación de que el SARS-CoV-2 sea un nuevo neuropatógeno infradiagnosticado<sup>11</sup>.

Los coronavirus (CoV), son virus de ARN de sentido positivo con aspecto característico en forma de corona que pueden infectar humanos y diferentes especies animales<sup>12-13</sup>. El SARS-CoV-2 es el séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos<sup>12</sup>, además de los signos y síntomas clínicos descritos inicialmente con afección principalmente respiratoria y sistémica, existen diversos informes sobre complicaciones neurológicas. Se han descrito cefalea, mareos, delirio, encefalopatía, confusión y alteración de la conciencia, ataxia, convulsiones, ataque cerebrovascular isquémico, mielitis postinfecciosa, dolor neuropático, polineuropatía periférica aguda, miopatía, trastornos neuromusculares y alteraciones en estudios de imagen entre otros; especialmente en pacientes más graves<sup>14-21</sup>. El virus no parece concentrarse en líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre ni orina<sup>22</sup>, sin embargo existe un reporte que indica que el ARN específico de SARS-CoV-2 no se detectó en el hisopo nasofaríngeo sino en un examen de LCR en un enfermo con meningitis, por lo que se recomienda no excluir las infecciones por COVID-19 cuando la sospecha clínica es alta, incluso si la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 de muestra nasofaríngea del paciente es negativa<sup>23</sup>. El estudio RT-PCR para el SARS-CoV-2 en muestras de LCR fue negativo en la mayoría de casos notificados con complicaciones neurológicas graves<sup>18</sup>, lo que sugiere que la mayoría de las complicaciones neurológicas relacionadas con el SARS-CoV-2 probablemente no estén relacionadas con la entrada viral directa en el sistema nervioso central (SNC)<sup>24</sup>. El análisis de sensibilidad de fuentes de detección mediante RT-PCR, demostró que el líquido de lavado broncoalveolar es más sensible (93%), seguido de esputo (72%), hisopo nasal (63%), biopsia de cepillo de fibrobroncoscopio (46%), hisopos faríngeos (32%), heces (29%) y sangre (1%); las pruebas múltiples de diferentes sitios mejoran la sensibilidad y reducen la posibilidad de resultados falsos negativos<sup>25</sup>.

## Neurotropismo

Los primeros datos que muestran que un coronavirus podría infectar el SNC se remontan a 1980, cuando un coronavirus se detectó en el tejido cerebral en la autopsia de un paciente con esclerosis múltiple (EM)<sup>26</sup>.

Los coronavirus que causan el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) causan enfermedades en SNC y periférico<sup>27,28</sup>, y tienen aproximadamente 50% y 80% de homología con SARS-CoV2 respectivamente. Con base en estos datos y síntomas neurológicos encontrados en COVID-19, se ha postulado que el SARS-CoV-2 podría tener propiedades neurotrópicas, y si bien se notificaron síndromes neurológicos en asociación con MERS-CoV y SARS-CoV-1<sup>28</sup>, el alcance de las epidemias y el número de pacientes con SARS-CoV2 son muy diferentes<sup>13</sup>.

Además se ha sugerido que el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 puede influir en la insuficiencia respiratoria y mayor tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19, pero aun falta aclarar si la posible invasión del SARS-CoV-2 es parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes<sup>21</sup>.

Las observaciones en modelos animales no reflejan necesariamente cómo se comporta un virus en humanos. En estudios experimentales, en ocasiones se seleccionan cepas virales por sus propiedades neurotrópicas y muchas veces se requieren grandes cantidades de virus para inducir la enfermedad del SNC después de la inoculación periférica<sup>29</sup>. Aunque los modelos murinos desarrollan infección del SNC después de la inoculación intranasal con MERS-CoV, este virus nunca se ha detectado en el SNC de humanos<sup>13, 30</sup>.

### Mecanismos potenciales de Neuroinvasión

La invasión o daño del virus SARS-CoV-2 al SNC podría ocurrir de diversas formas: lesión por infección directa, hematogena por infección del endotelio vascular, neuronal retrógrada por transferencia transináptica, lesión hipóxica, inmunológica<sup>27, 29, 31, 32</sup>, mediante una proteína de superficie con gran afinidad de unión al receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)<sup>11, 19, 32</sup> o mediante migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BHE), utilizando células inmunes (en un proceso conocido como "caballo de Troya") que son naturalmente capaces de migrar a través de la BHE durante la inflamación<sup>33</sup>. Reportes preliminares, indican que el mecanismo del "caballo de Troya" no parece contribuir a la invasión cerebral del SARS-CoV-2<sup>29</sup>.

### Interleucinas

Pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden presentar numerosos trastornos metabólicos tóxicos como aumento de citocinas, inflamación grave y sepsis, probablemente a niveles similares a otras enfermedades críticas, que probablemente

contribuya significativamente a la encefalopatía metabólica tóxica, inflamación y daño cerebral<sup>27, 32</sup>.

Niveles de dímero D, citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  eran significativamente más altos en personas fallecidas por COVID-19<sup>16</sup>. Estudios previos de otros coronavirus, SARS-CoV-1 y MERS, han demostrado que ambos virus indujeron directamente la muerte neuronal en el centro respiratorio del bulbo de modelos animales a través de una regulación positiva de la respuesta de citocinas alfa de IL-1, IL-6 y TNF<sup>30</sup> posiblemente a través de una respuesta inflamatoria o autofagia<sup>34</sup> sin embargo; se necesitan más estudios para determinar si esto es aplicable al nuevo virus SARS-CoV-2 y a humanos<sup>11</sup>. Las complicaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 son altas entre las personas con enfermedades graves y críticas<sup>24</sup>, aunque los niveles de citocinas reportados en enfermos de COVID-19 no difieren significativamente de los encontrados en pacientes con otras formas de SDRA, trauma o paro cardíaco<sup>35</sup>, lo que resta importancia al concepto de tormenta de citocinas.

### Enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2)

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) es un receptor celular que existe en una variedad de órganos, incluido endotelio, sistema nervioso y músculoesquelético<sup>32</sup>. El SARS-CoV-2 tiene una unidad de superficie de proteína de pico 1 con alta afinidad de unión al receptor humano de la ECA-2<sup>36</sup>.

Debido a su gran similitud, se ha propuesto que, al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 explota el receptor de la ECA-2 para ingresar a las células<sup>19,37</sup>. El receptor ECA-2 se puede expresar en SNC en células gliales, núcleos talámicos, cerebelo, núcleos olivares inferiores, ventrolateral bulbar y núcleo del tracto solitario, dos áreas estrechamente involucradas en la regulación del ciclo respiratorio<sup>19, 38, 39</sup>, lo que plantea la necesidad de investigar el posible potencial de infección del SNC y la contribución del daño del tejido neurológico a la morbilidad y mortalidad causada por COVID-19.

### Síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos se pueden dividir en tres grupos: relacionados con la afectación del SNC, del sistema nervioso periférico (SNP) y síntomas relacionados con trastornos músculo esquelético (TME) o la unión neuromuscular (UNM)<sup>13</sup>, algunos de los cuales se observan con mayor frecuencia al aumentar la gravedad de la enfermedad<sup>12</sup> **Tabla 1**.

Tabla 1. Principales síntomas neurológicos reportados

Localización	Síntomas	Porcentaje reportado	Referencia Año 2020
	Síntomas neurológicos en general	14% 36%	Helms, et al. Mao, et al.
<b>Sistema Nervios Central (SNC)</b>		25%	Mao, et al.
	Mareo	16.8%	Mao, et al.
	Delirio	20-70%	O'Hanlon and Inouye
	Confusión / Alteración de la conciencia	7.5 - 31% 9% 37%	Sharifian-Dorche, et al. Chen N., et al. Mao, et al.
	Cefalea	8% 13%	Chen N, et al. Mao, et al.
	Crisis convulsivas	0.6%	Lu L., et al.
	Leucoencefalopatía y/o microhemorragias cerebrales	0.84%	Agarwal, Jain, et al.
	Ataque cerebrovasculares isquémico	0.9% 2.8% 5% 1.6%	Yaghi S., et al. Mao, et al. Li Y., et al. Merkler, et al.
	Ataques cerebrovasculares hemorrágico	1%	Li Y., et al.
<b>Sistema Nervioso Periférico (SNP)</b>		9%	Mao, et al.
	Hiposmia	5.1% 88%	Mao, et al. Lechien JR, et al.
	Disgeusia / hipogeusi	5.6% 88%	Mao, et al. Lechien JR, et al.
<b>Trastornos músculo esquelético (TME) o de la Unión Neuromuscular (UNM)</b>		11%	Mao, et al.
	Síndrome Guillain-Barré (SGB)	52 pacientes de 36 estudios	%ND Sharifian-dorche, et al.
	Esclerosis Múltiple (EM)		ND-NR
	Miastenia Gravis		ND-NR

ND-NR No Disponible - No Reportado

El estudio retrospectivo de Mao L, et al., en Wuhan en 214 pacientes con RT-PCR positiva a SARS-CoV-2 reportó 36.4% de pacientes con manifestaciones neurológicas; SNC 25%, SNP 9% y TME 11%<sup>14</sup>. Sus datos sugieren que los pacientes con presentaciones sistémicas más graves tenían más probabilidades de presentar síntomas neurológicos, incluida enfermedad cerebrovascular aguda (5.7% vs 0.8%), alteración de la conciencia (14.8% vs 2.4%) y lesión músculoesquelética (19.3% vs 4.8%), en comparación con formas más leves de la infección<sup>14</sup>. Otros autores reportan que los enfermos con síntomas neurológicos, específicamente anosmia/ageusia se presentan en una forma menos grave de la enfermedad<sup>40</sup>.

Helms J., et al. reportó hallazgos neurológicos en 8 de 58 pacientes (14%) al ingreso en UCI y asoció SDRA por SARS-CoV-2 con encefalopatía, agitación, confusión y signos del tracto corticoespinal<sup>18</sup>.

Los síntomas de SNC notificados con mayor frecuencia fueron síntomas generales inespecíficos como mareos (16.8%), cefalea (13.1%)<sup>14</sup>, además de confusión (9%)<sup>15</sup>. Se han publicado también informes de casos de síndromes neurológicos como encefalopatía, encefalitis/meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré (GBS) y accidente cerebrovascular<sup>12,28</sup>.

### Anosmia y Ageusia

El daño del SNP en COVID-19 está representado principalmente por disgeusia/ hipogeusia 5.6% e hiposmia en 5.1% <sup>14</sup> y se considera un testimonio del potencial de neuroinvasión del SARS-CoV-2, aunque esa hipótesis sigue siendo especulativa <sup>29</sup>.

En la mayoría de los pacientes, la anosmia desapareció por sí sola en 3 semanas <sup>41</sup>. El estudio de Lechien J.R., et al., reportó disfunción olfatoria y gustativa en 88.5% y el 88.0% de los pacientes, respectivamente<sup>42</sup> entre adultos con COVID-19 leve o moderada.

### Conciencia deteriorada, encefalopatía y delirio

El mantenimiento de la conciencia es sumamente complejo. El sistema de activación reticular ascendente (SARA), uno de los responsables de la conciencia en humanos, se origina en el tallo cerebral y se conecta con el tálamo y la corteza <sup>43</sup>. En la encefalopatía, la atención y la excitación se encuentran deterioradas y se presenta confusión, letargo, delirio o coma <sup>27</sup>. Se informó deterioro de la conciencia en el 37% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el estudio de

Mao L., et al., en Wuhan <sup>14</sup>. Sharifian-doreche M., et al., reporto disminución del nivel de conciencia y encefalopatía en 7.5% a 31% de pacientes con COVID-19 en 22 artículos que incluían 454 pacientes <sup>13</sup>.

El delirio es una complicación conocida de enfermedades respiratorias, como neumonía, en especial en adultos mayores<sup>44</sup>. Los reportes indican que entre el 20 y 30% de los pacientes con COVID-19 presentarán o desarrollarán delirio o cambios en el estado mental durante el curso de su hospitalización y entre 60 a 70% pacientes con enfermedad grave<sup>44</sup>.

Los mecanismos de alteración de la conciencia, encefalopatía y delirio pueden ser multifactoriales como edad avanzada, comorbilidades, fiebre, infección neurológica directa, daño del parénquima, afectación cerebrovascular, encefalopatía hipóxica y tóxico-metabólica, convulsiones/estado postictal, hiperinflamación sistémica, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, desregulación inmunitaria y respuesta inmune excesiva, sepsis con disfunción/fallo multiorgánico, medicamentos o alteraciones tóxico-metabólicas<sup>24,27,44</sup>, **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Posibles factores Neurofisiológicos de alteración de la conciencia, encefalopatía y delirio asociados a infección por COVID 19

Posibles mecanismos de alteración de la conciencia, encefalopatía y delirio	Referencia
Edad avanzada, comorbilidades, fiebre, infección neurológica directa, daño del parénquima, afectación cerebrovascular, encefalopatía hipóxica y tóxico-metabólica, convulsiones/estado postictal, hiperinflamación sistémica, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, desregulación inmunitaria y respuesta inmune excesiva, sepsis con disfunción/fallo multiorgánico, medicamentos y alteraciones tóxico-metabólicas	Zubair, et al., 2020 O'Hanlon and Inouye, 2020 Najjar, et al., 2020
Respuesta inmune dirigida hacia SNC post infección	Sonneville R., et al, 2019
Efecto de citocinas e impacto sistémico de la disfunción orgánica	Tsail, et al., 2020 Zubair, et al., 2020
Hipoperfusión cerebral	Najjar, et al., 2020
Encefalopatía tóxica secundaria a hipoxemia	Wu Y., et al., 2020 Chen T., et al., 2020 Solomon, et al. 2020

La infección directa por SARS-CoV-2 del ECA-2 que expresa el endotelio de la unidad neurovascular, que pudiera causar endotelitis y lesión vascular y contribuir a hipoperfusión cerebral, sigue sin demostrarse<sup>24</sup>.

### **Encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda (EHNA)**

La encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda (EHNA) es una complicación rara de las infecciones virales, niveles altos de citocinas proinflamatorias en el LCR pueden causar degradación y aumento de la permeabilidad de la BHE, que a su vez puede conducir a invasión viral<sup>13, 45</sup>.

Un caso presuntivo de EHNA asociada a COVID-19, demostró lesiones hemorrágicas que realizaban el borde dentro del tálamo, lóbulos temporales mediales y regiones subinsulares en la resonancia magnética cerebral (RMC)<sup>45</sup>.

La leucoencefalopatía y/o microhemorragias cerebrales que también se han reportado, son multifactoriales y se asocian con enfermedad crítica, aumento de la mortalidad y peor resultado funcional en pacientes con COVID-19<sup>46</sup>.

En una revisión retrospectiva en 115 de 4131 pacientes con COVID-19 ingresados en 3 hospitales a quienes se les realizó RMC, 35 (30.4% de 115 y 0.84% de 4131 pacientes) tenían leucoencefalopatía y/o microhemorragias cerebrales, que tuvieron peor desenlace funcional al alta en comparación con los pacientes sin estos hallazgos. También se encontró asociación del número de días en que los pacientes estuvieron conectados a un ventilador con posible hipoxia cerebral y lesión isquémica debido a shock prolongado e hipoxia refractaria, trombocitopenia y dímero D elevado y estos hallazgos con peor estado neurológico y posibilidad del daño cerebral y encefalopatía<sup>46</sup>.

### **Encefalitis, meningoencefalitis**

Existen reportes de casos de meningitis/encefalitis asociados al nuevo virus; sin embargo, a menudo faltan pruebas y evidencia directa que confirmen su asociación<sup>28, 29</sup> y no se ha demostrado su presencia consistente en SNC.

Xiang P., et al. refieren la presencia de SARS-CoV-2 mediante secuenciación del genoma en LCR de pacientes con encefalitis viral clínica y COVID-19<sup>47</sup>.

Moriguchi T., et al. reportaron un caso en donde se aisló el ARN de SARS-CoV-2 en LCR en un paciente con meningitis/encefalitis que presentó crisis convulsivas durante su traslado al hospital, deterioro de la conciencia con puntaje de la

escala de coma de Glasgow (GCS) de 6 (O4 V1 M1) y rigidez de cuello. TAC sin evidencia de edema cerebral. La RMC a las 20 horas del ingreso mostró ventriculitis lateral derecha y encefalitis principalmente del lóbulo mesial derecho e hipocampo<sup>23</sup>.

Muchos patógenos, incluidos los coronavirus, pueden inducir una respuesta autoinmune dirigida hacia SNC después de la resolución de una infección (encefalomielitis diseminada aguda-EMDA)<sup>48</sup>; a menudo es difícil distinguir encefalitis, meningitis y síntomas neurológicos inducidos por trastornos metabólicos, vasculares o autoinmunes que ocurren durante o después de una infección grave<sup>29</sup>.

### **Convulsiones**

Algunos pacientes con COVID-19 pueden tener mayor predisposición a desarrollar convulsiones o estado epiléptico como manifestación inicial, sin embargo, no está claro si la infección es directamente responsable de las convulsiones o si la actividad epileptiforme afecta el resultado en estos pacientes<sup>49</sup>.

Las convulsiones también pueden provocar un deterioro de la conciencia y se han informado en otras infecciones por coronavirus<sup>13</sup>. Se han informado convulsiones subclínicas en 10% de pacientes con enfermedad crítica<sup>50</sup> y pacientes con trastorno convulsivo primario tienen mayor riesgo de convulsiones y estado epiléptico en el contexto de infección grave<sup>27</sup>. En COVID-19, se informó que solo 48 pacientes de 20 estudios tenían convulsiones<sup>13</sup>.

Infecciones virales del SNC y activación posterior de vías neuroinflamatorias reducen el umbral de convulsiones y facilitan potencialmente la epileptogénesis en ciertos individuos<sup>51</sup>. La acumulación de marcadores inflamatorios asociados con la infección por SARS-CoV-2 puede causar una irritación cortical local que precipite convulsiones<sup>52</sup>. En infecciones virales y pacientes críticamente enfermos, desequilibrios metabólicos y electrolíticos, hipoxia, fiebre, procesos inflamatorios/infecciosos y el aumento de citocinas pueden contribuir a convulsiones o alteraciones del electroencefalograma (EEG)<sup>13, 24, 39</sup>.

Un informe de 304 pacientes diagnosticados con COVID-19 solo documentó 2 pacientes con "síntomas similares a convulsiones", debido a una reacción de estrés agudo e hipocalcemia, sin evidencia que sugiera un riesgo adicional de convulsiones sintomáticas agudas en personas con esta enfermedad<sup>53</sup>.

### Síndrome de Guillain-Barré y variantes

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) puede ocurrir después de una enfermedad respiratoria o gastrointestinal. Sharifian reportó 52 pacientes de 36 estudios con diferentes variantes de SGB en relación con COVID-19<sup>13</sup>. Toscano G, et al., informó 5 casos de SGB en Italia que desarrollaron síntomas de 5 a 10 días después del inicio de los síntomas virales por COVID-19<sup>54</sup>. En Wuhan se informó un caso clínico de mielitis transversa aguda, pero la RMC y LCR no estaban disponibles<sup>55</sup>.

### Esclerosis múltiple y Trastornos neuromusculares

Pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) o con trastornos neuromusculares que reciben terapias que tienen efectos inmunosupresores pueden tener un mayor riesgo de desarrollar enfermedad COVID-19 grave. Pacientes con miastenia gravis o síndrome miasténico de Lambert Eaton pueden tener debilidad de los músculos respiratorios, lo que puede ponerlos en mayor riesgo de complicaciones graves<sup>27</sup>.

### Fármacos

Actualmente, se utilizan numerosos medicamentos diferentes para tratar pacientes con COVID-19<sup>27</sup>. Los síntomas neurológicos en algunos de estos pacientes pueden ser efectos secundarios farmacológicos<sup>13</sup>. El posible neurotropismo puede depender de factores virales y del huésped (incluida la inmunosupresión debida a una enfermedad o medicamentos) que pueden influir en la gravedad de la enfermedad<sup>56</sup>.

Efectos adversos neurológicos de la cloroquina e hidroxicloroquina incluyen irritabilidad, psicosis, neuropatía periférica y neuromiopatía. La hidroxicloroquina exacerba los síntomas y esta contraindicada en miastenia gravis. También reduce el umbral de las convulsiones e interactúa con varios fármacos antiepilépticos, como lacosamida y lamotrigina<sup>27</sup>. EL tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6 que puede atenuar la liberación de citocinas en pacientes con enfermedad inflamatoria grave. Los efectos adversos neurológicos incluyen dolor de cabeza y mareos y existen informes raros de microangiopatía trombótica cerebral multifocal<sup>27</sup>.

### Lesión vascular por ataque cerebrovascular isquémico y hemorrágico agudo

Pacientes con enfermedad cerebrovascular continúan llegando a salas de emergencia saturadas. La pandemia de COVID-19 ha sido perjudicial por generar cuellos de botella en el acceso y retraso de tiempos de manejo<sup>57</sup>. Actualmente se piensa que el SARS-CoV-2, junto con los mecanismos inmunitarios del

huésped, puede estar asociado a mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular aguda<sup>32,58</sup>.

Los ataques cerebrovasculares (ACV) son una complicación poco común de las infecciones virales del SNC<sup>11</sup>, pero se necesitan más estudios para determinar si su incidencia es más alta en este tipo de pacientes.

Se ha reportado que el ACVI puede ocurrir en pacientes con COVID-19 grave<sup>14</sup>; especialmente cuando existe elevación del dímero D, trombocitopenia y estado de hipercoagulabilidad<sup>59,60,61</sup>. Se especula que la elevación de citocinas podrían aumentar la permeabilidad vascular, el edema y la inflamación generalizada, además de desencadenar "cascadas de hipercoagulación", con coágulos pequeños y grandes que afectan múltiples órganos incluido el cerebro<sup>32,62</sup>.

En el contexto de infección por SARS-CoV-2, los pacientes con factores de riesgo vascular pueden tener mayor riesgo de ACV isquémico (ACVI) al enfrentar complicaciones como hipotensión, shock, miocardiopatía arritmogénica, insuficiencia cardíaca y coagulación intravascular diseminada (CID) que puede contribuir potencialmente a la hipoperfusión, mecanismos embólicos del ictus y oclusión de grandes vasos<sup>11</sup>. Algunos investigadores han encontrado tasas de 31% de complicaciones trombóticas en pacientes críticos hospitalizados en UCI con neumonía por SARS-CoV-2<sup>63</sup> y se han observado más ictus agudos de grandes vasos en adultos jóvenes menores de 50 años con COVID-19<sup>64</sup>.

Algunos autores han reportado un menor volumen de ingresos por ACVI y menos trombólisis y trombectomía mecánica durante la pandemia por COVID-19, en comparación con estudios previos<sup>65,66,67</sup>, probablemente debido a que los pacientes no acuden a los centros hospitalarios, por lo que es crítico alentar a los pacientes a continuar buscando atención de emergencia y garantizar su manejo temprano<sup>57</sup>.

El estudio de Mao, et al. informó que del 0.8 al 5.7% tenía ACV agudos dependiendo del grado de afección, siendo mayor en los casos más graves (6 casos de 214 pacientes -2.8% en total-)<sup>14</sup>.

Un informe de 221 pacientes de Wuhan, China, encontró una incidencia del 5% de ACVI agudo y un 1% de incidencia de hemorragia cerebral<sup>68</sup>.

A pesar de que el estudio de Merkler, muestra que los pacientes con COVID-19 tenían más probabilidades de sufrir

un ACVI agudo que los pacientes con influenza, el porcentaje es relativamente bajo, 31 de 1916 pacientes con COVID-19, (1.6%) vs 3 de 1486 pacientes con influenza (0.2%). Pacientes con COVID-19, tenían mayor prevalencia de factores de riesgo como hipertensión, diabetes y enfermedad de las arterias coronarias<sup>58</sup>. 3 de 13 pacientes con infección por COVID-19 que se sometieron a RMC por encefalopatía inexplicable, tuvieron ACVI sin signos focales (23%)<sup>18</sup>.

De 3556 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Nueva York, 0.9% tuvo ACVI (69). La mayoría de los casos en los que se ha informado ACVI, los pacientes tenían varias comorbilidades subyacentes que los hacían más susceptibles a eventos tromboembólicos<sup>69</sup>. Por lo que la fisiopatología del mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular durante la infección por COVID-19 probablemente sea multifactorial<sup>27</sup>.

### Hemorragia subaracnoidea (HSA)

Además de las complicaciones trombóticas, el sangrado es una causa importante de morbilidad en pacientes con COVID-19<sup>59</sup>. La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una emergencia neurológica y conlleva una morbilidad y mortalidad significativas. En ella, se presenta un estímulo simpático elevado e inflamación que resulta en disfunción cardíaca y pulmonar que puede manifestarse como disnea, hipoxia, fiebre e infiltrados pulmonares bilaterales por edema pulmonar neurogénico que podría imitar la infección por COVID-19<sup>49</sup>.

No está definido si la afección de receptores endoteliales/epiteliales de ECA-2 por SARS-CoV-2, aumenta la posibilidad de vasoespasmo/trombosis que conduce a isquemia cerebral tardía<sup>49</sup>.

Algunos reportes indican una reducción en HSA, a pesar del cambio de estación y eventos vasculares cerebrales hemorrágicos<sup>70</sup>.

El estudio de Al-Samkari H., et al. encontró una incidencia de hemorragia global del 4.8%. Todas las hemorragias mayores, excepto una, se produjeron en pacientes críticamente enfermos, con una incidencia del 5.6%<sup>59</sup>.

### Autopsias

Reportes de autopsias de pacientes con COVID-19 que muestran hallazgos histopatológicos como edema cerebral y degeneración neuronal sugieren encefalopatía tóxica secundaria a hipoxemia que pudieran ser la etiología de la confusión, especialmente en casos graves<sup>16, 32, 71</sup>.

El reporte del examen histopatológico de muestras cerebrales de 18 pacientes de Solomon I.H., et al. refiere a cambios hipóxicos y no evidenció encefalitis u otros cambios cerebrales específicos atribuibles al virus. El virus se detectó en niveles bajos en 6 secciones de cerebro de 5 pacientes. Las pruebas positivas pudieron deberse a viriones *in situ* o ARN viral sanguíneo<sup>71</sup>.

Respecto a la alta similitud entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, aún queda por saber si la posible neuroinvasión del SARS-CoV-2 desempeña un papel en la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, el conocimiento de la posible neuroinvasión puede tener un significado rector para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria inducida por el SARS-CoV-2<sup>21</sup>.

### Discusión

Aunque hay informes de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, no se sabe con certeza si el SARS-CoV-2 es neurotrópico en humanos<sup>27</sup>. La gran similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 pudiera respaldar el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2, aunque parece ser un fenómeno poco común<sup>24</sup>.

De más de 2.5 millones de personas infectadas con SARS-CoV-2, hasta mayo de 2020 se habían publicado 93 casos de manifestaciones neurológicas (alrededor de 5/100,000)<sup>28</sup> por lo que el número de pacientes con este tipo de complicaciones comparado con el número de pacientes infectados y hospitalizados pudiera ser relativamente baja.

Cuando se enfrentan anomalías neurológicas agudas durante un episodio infeccioso, a menudo es difícil separar los síntomas neurológicos inducidos por la infección cerebral y los debidos al impacto de la respuesta inmune del huésped en el SNC<sup>29</sup>. Pacientes con COVID-19 a menudo padecen hipoxia y viremia severas<sup>72</sup>, que tiene potencial de causar encefalopatía tóxica<sup>32</sup>.

Pouga L., refiere que sólo 4 de 21 publicaciones analizadas proporcionaron evidencia de la presencia de SARS-CoV-2 dentro del SNC. En la mayoría de los casos, los síntomas neurológicos informados en la bibliografía estaban más relacionados con el impacto indirecto del SARS-CoV-2 en el cerebro que con una invasión parenquimatosa<sup>29</sup>.

Pacientes con infecciones graves por COVID-19, la hipoxia y la sepsis asociada, pueden dar lugar a diferentes presentaciones neurológicas que pueden observarse en cualquiera de las



condiciones críticas<sup>13</sup>. Los casos deben notificarse de manera sistemática, clara y de manera íntegra los resultados negativos o faltantes<sup>28</sup>. Para ello, se han establecido grupos de trabajo como el *Grupo de Estudios CoroNerve* (CoroNerve.com)<sup>28</sup> y el estudio del consorcio global of *Neurological Disfunction in COVID-19* (GCS-NeuroCOVID) de la *Neurocritical Care Society* y el *Consortio Latinoamericano de Lesiones Cerebrales* (LABIC) que implementó un estudio pragmático de Nivel 1 para establecer los fenotipos y la prevalencia de las manifestaciones neurológicas de COVID-19<sup>73</sup>.

Una protección estricta de todos los profesionales de la salud involucrados en la atención de cada paciente mediante el uso de equipo de protección personal (EPP), permitirá garantizar su seguridad y satisfacer las necesidades de atención de futuros pacientes en este y otro tipo de padecimientos<sup>74,75</sup>.

## Conclusión

Aunque hay informes de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, no se sabe con certeza si el SARS-CoV-2 es neurotrópico en humanos. Falta aclarar si la posible invasión del SARS-CoV-2 es parcialmente responsable de la insuficiencia respiratoria aguda de los pacientes, así como demostrar la asociación de síntomas neurológicos con la presencia de SARS-CoV-2 dentro del SNC. El análisis oportuno y el aislamiento del virus en el SNC, es crucial para establecer el espectro neurológico del virus, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y sus posibles secuelas neurológicas a largo plazo.

## Fuente de financiamiento

Ninguno

## Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team, et al. A Novel Coronavirus with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 20, 382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel medicine and infectious disease*, 36, 101642. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642>
- Paybast S, Emami A, Koosha M, Baghalha F. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Central Nervous System Complications: What Neurologist Need to Know. *Acta Neurol Taiwan*. 2020 ; 30, 29(1):24-31.
- Burke JF, Chan AK, Mummaneni V, Chou D, et al. Letter: The Coronavirus Disease 2019 Global Pandemic: A Neurosurgical Treatment Algorithm. *Neurosurgery*. 2020; 1, 87(1):E50-E56. doi: 10.1093/neuros/nyaa116.
- Fauci, AS, Lane HC, Redfield RR. COVID-19 - Navigating the Uncharted. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1268–1269. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2002387>
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Coronavirus Resource Center. 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/>
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/>
- Retraction Watch Database 2020. <https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/>
- Singer BD, Jain M, Budinger GRS, Wunderink RG. A Call for Rational Intensive Care in the Era of COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020; 63(1):132-133. doi: 10.1165/rcmb.2020-0151LE.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 194, 105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
- Pryce-Roberts A, Talaei M, Robertson NP. Neurological complications of COVID-19: a preliminary review. *J Neurol* 2020; 267(6): 1870-73. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09941-x>
- Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero V, Wen D, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 417, 117085. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 1, 77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 15, 395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 26, 368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*; 323(11): 1061–69. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020; 4, 382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *Journal of NeuroVirology*. 2020; 26: 143–148 <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00840-5>
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020; 26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
- Yan-Chao L, Wan-Zhu B, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure

- of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728.
22. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581(7809):465-469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
  23. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
  24. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020; 6, 17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.
  25. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 12; 323(18):1843-44. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
  26. Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, Gerdes JC. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science.* 1980; 22, 209(4459):933-4. doi: 10.1126/science.7403860.
  27. Zubair, A. S., McAlpine, L. S., et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020; 77(8): 1018–1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
  28. Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, Pollak TA, et al., CoroNerve Steering Committee. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(8):811-812. doi: 10.1136/jnnp-2020-323667.
  29. Pougá L. Encephalitic syndrome and anosmia in COVID-19: do these clinical presentations really reflect SARS-CoV-2 neurotropism? A theory based on the review of 25 COVID-19 cases. *J Med Virol.* 2021; 93:550-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.26309>
  30. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016; 1, 213(5):712-22. doi: 10.1093/infdis/jiv499.
  31. Özdağ Acarli AN, Samanci B, Ekizoğlu E, Çakar A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Noro Psikiyatir Ars.* 2020; 1, 57(2):154-159. doi: 10.29399/npa.26148.
  32. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020; 87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
  33. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 807:75–96. doi:10.1007/978-81-322-1777-06
  34. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
  35. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA.* 2020; 3, 324(15):1565–7. doi: 10.1001/jama.2020.17052.
  36. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 16, 181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
  37. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 1,11(7):995-98. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
  38. Allen A. M., O'Callaghan E., Mendelsohn F. A., Chai S. Y. Intercellular Communication/Neuropeptides and neurotrophic factors/Neuronal angiotensin. *Encyclopedia of Neuroscience.* Squire L. R. (Ed.) 2009; 697–702 Oxford Academic Press
  39. Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020; 19, 11:498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.
  40. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, Herman P, Manley GT, Lyon DM, Hopkins C. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(9):1015-1016. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
  41. Lee Y., Min P., Lee S., Kim S. W. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Scien.* 35(18): e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e174>
  42. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
  43. Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci.* 2013; 25, 7:416. doi: 10.3389/fnhum.2013.00416.
  44. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing.* 2020; 1, 49(4):497-498. doi: 10.1093/ageing/afaa094.
  45. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiol.* 2020; 296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
  46. Agarwal S., Jain R., Dogra S., Krieger P., et al. Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19. *Stroke.* 2020; 51(9):2649-55. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030940>
  47. Xiang P, Xu X.M., Gao L.L., Wang H.Z., et al., 2020. First Case of 2019 novel coronavirus disease with encephalitis. *ChinaXiv T202003.00015.*
  48. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M. Post-infectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *The J Infect.* 2009; 58(5):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.02.011>
  49. Vanamoorthy P, Singh G, Bidkar P, Mitra, R, et al. The Neurocritical Care Society of India (NCSI) and the Indian Society of

- Neuroanaesthesiology and Critical Care (ISNACC) Joint Position Statement and Advisory on the Practice of Neurocritical Care during the COVID-19 Pandemic. *J Neuroanaesth Crit Care*. 2020; E1-E12. doi:10.1055/s-0040-1714648
50. Lau SK, Woo PC, Yip CC, Tse H, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(6), 2063–2071. <https://doi.org/10.1128/JCM.02614-05>
  51. Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, et al. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J Med Virol*. 2020; 92(10):2238-2242. doi: 10.1002/jmv.26113.
  52. Hepburn, M., Mullaguri, N., George, P., Hantus, S., et al. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association?. *Neurocritical care*, 2020;1-5. Advance online publication. doi: 10.1007/s12028-020-01006-1
  53. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia* 2020; 61(6):e49-e53. doi: 10.1111/epi.16524.
  54. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 25, 382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
  55. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, et al. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv* 2020.03.16.20035105; doi: 10.1101/2020.03.16.20035105
  56. Desforges, M., Le Coupance, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses*. 2020;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014
  57. Montaner J, Barragán-Prieto A, Pérez-Sánchez S, Escudero-Martínez I, et al. Break in the Stroke Chain of Survival due to COVID-19. *Stroke*. 2020; 51(8): 2307–14. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030106
  58. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with influenza. *JAMA Neurol*. 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730
  59. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020; 23, 136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520.
  60. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020; 15(4):385-389. doi: 10.1177/1747493020921664.
  61. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42(S1):19-20. doi: 10.1111/ijlh.13230.
  62. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020; 76(1):3-19. doi: 10.3233/JAD-200581.
  63. Klok FA, Kruip MJHA, Van Der Meer NJM, Arbous MS, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
  64. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020; 382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
  65. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, et al. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke*. 2020; 51(7):1991-1995. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030329.
  66. Agarwal S, Scher E, Rossan-Raghunath N, Marolia D, et al. Acute stroke care in a New York City comprehensive stroke center during the COVID-19 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29(9):105068. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105068.
  67. Jasne AS, Chojecka P, Maran I, Mageid R, et al. Stroke Code Presentations, Interventions, and Outcomes Before and During the COVID-19 Pandemic. *Stroke*. 2020; 51(9):2664-73. doi:10.1161/STR.0000000000000347.
  68. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020; 5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
  69. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020; 51(7):2002-2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
  70. Cenzato M, DiMeco F, Fontanella M, Locatelli D, Servadei F. Editorial. Neurosurgery in the storm of COVID-19: suggestions from the Lombardy region, Italy. *J Neurosurg*. 2020; 10:1-2. doi: 10.3171/2020.3.JNS20960.
  71. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, et al. Neuropathological Features of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 3; 383(10):989-992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
  72. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 13, 7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
  73. McNett M, Fink EL, Schober M, et al. The Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): Development of Case Report Forms for Global Use. *Neurocrit Care*. 2020; 33: 793-828. doi: 10.1007/s12028-020-01100-4
  74. Fraser JF, Arthur AS, Chen M, Levitt M, et al. Society of NeuroInterventional Surgery recommendations for the care of emergent neurointerventional patients in the setting of COVID-19. *J Neurointerv Surg*. 2020; 12(6):539-541. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016098.
  75. Wira CR, Goyal M, Southerland AM, Sheth KN, et al; AHA/ASA Stroke Council Science Subcommittees: Emergency Neurovascular Care (ENCC), Telestroke and the Neurovascular Intervention Committees; Pandemic Guidance for Stroke Centers Aiding COVID-19 Treatment Teams. *Stroke*. 2020; 51(8):2587-2592. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030749.

Artículo sin conflicto de interés

© Archivos de Neurociencias