

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

COVID-19 y manifestaciones neurológicas: ¿es el SARS-CoV-2 un virus neurótrofo?

Autor:
Tamara Llorente Otiñano
Director:
Imanol Iriondo Echenagusia

© 2022, Tamara Llorente Otiñano

Leioa, 26 de abril de 2022

RESUMEN

Objetivo: En el curso de la actual pandemia por COVID-19 se han descrito múltiples manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2 con un gran impacto en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes. Por ello se realiza una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de recopilar la evidencia científica publicada al respecto.

Método: Se realiza una búsqueda sistemática de estudios publicados durante el último año en varias bases de datos empleando las palabras clave COVID-19, SARS-CoV-2, síntomas neurológicos y neurología.

Resultados: Los mecanismos patogénicos de los síntomas neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2 pueden estar relacionados, por un lado, con la respuesta sistémica indirecta a la infección, y, por otro lado, con los efectos directos derivados de la invasión viral del sistema nervioso. Sin embargo, la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR de los pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos es negativa en la mayoría de los estudios realizados, lo que pone en duda la posibilidad de un mecanismo de invasión viral directa. Los síntomas neurológicos más frecuentes en el contexto de la COVID-19 son la cefalea, la anosmia y disgeusia, las mialgias y la fatiga. La anosmia y disgeusia se desarrollan en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes de las manifestaciones pulmonares o como única manifestación, por lo que se consideran un marcador diagnóstico útil. Hasta un 10% de los pacientes con COVID-19 presenta el denominado postCOVID-19, la persistencia de síntomas, neurológicos entre ellos, más de 3 meses de duración tras una infección pasada por SARS-CoV-2.

Conclusiones: Existe poca evidencia de que el virus dañe directamente el SNC, siendo el mecanismo patogénico principal la respuesta sistémica indirecta a la infección. Asimismo, los síntomas neurológicos pueden ser un indicador diagnóstico útil en la etapa temprana de la infección por SARS-COV-2, por lo que es importante detectarlos a tiempo para un adecuado manejo de los pacientes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	3
3. RESULTADOS.....	4
3.1. MECANISMO PATOGENICO.....	4
3.1.1. MECANISMO INDIRECTO.....	4
3.1.2. MECANISMO DIRECTO.....	7
3.2. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS.....	11
3.2.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	12
3.2.2. SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.....	20
3.2.3. PLACA NEUROMUSCULAR.....	24
3.2.4. MUSCULAR.....	24
3.2.5. OTROS.....	25
3.2.6. POST-COVID-19.....	26
4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	27
5. BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 o enfermedad por coronavirus es una enfermedad infecciosa respiratoria provocada por el virus SARS-CoV-2, virus ARN perteneciente a la familia de los coronavirus (1). La infección por dicho virus en seres humanos se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, donde se declararon los primeros casos de neumonía vírica causada por el SARS-CoV-2, dando lugar posteriormente a la actual pandemia por COVID-19 por su alta contagiosidad y rápida propagación, declarada por la OMS en marzo de 2020 (1,2).

Desde el comienzo de la pandemia por COVID-19, se han documentado a nivel mundial múltiples variantes del virus SARS-CoV-2 (2). Estas se producen por una o varias mutaciones genéticas que ocurren durante la replicación del genoma y que diferencian unas variantes de otras (2). Dichas mutaciones confieren al virus diferentes características, como una mayor transmisibilidad en el caso de las variantes Delta y Omicrón, consideradas variantes preocupantes por los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) (2).

La transmisión del virus se produce de persona a persona al propagarse desde la boca o nariz de las personas infectadas en forma de partículas líquidas de diferentes tamaños, desde aerosoles pequeños hasta gotículas respiratorias más grandes (3). Entre las diferentes formas de transmisión, el principal mecanismo se da entre personas en contacto estrecho mediante la inhalación de partículas que contienen el virus o bien, mediante el contacto directo de dichas partículas con los ojos, nariz o boca (3). El virus también podría viajar distancias largas en dichas partículas líquidas que permanecen suspendidas en el aire (3). Por último, también podría transmitirse al tocar superficies contaminadas por el virus y posterior contacto con la boca, ojos o nariz (3).

Las personas infectadas pueden transmitir el virus tengan o no síntomas, siendo la fase presintomática y la fase inicial de la enfermedad las más contagiosas (3). El periodo de contagiosidad comienza aproximadamente 2 días antes del comienzo de la clínica, alcanzando su pico el primer día de síntomas y disminuyendo progresivamente durante los siete días siguientes (4).

El comienzo de la clínica tras la exposición al virus varía entre 1 y 14 días, siendo la media de 5-6 días (1). Los síntomas más habituales en la COVID-19 son la fiebre, tos seca y cansancio (1). Otros síntomas que afectan menos frecuentemente a los pacientes son la congestión nasal, disnea, náuseas, vómitos, diarrea y síntomas neurológicos como la anosmia, ageusia, cefalea, alteraciones de la conciencia, mareos, convulsiones, agitación, accidentes cerebrovasculares y síndromes inflamatorios cerebrales entre otros (1).

Sin embargo, la enfermedad podría ser asintomática hasta en un 40% de los casos (4). Entre las personas que presentan síntomas, alrededor del 80% cursan con una enfermedad leve con recuperación espontánea sin tratamiento hospitalario, el 15% desarrollan una enfermedad moderada-grave y el 5% restante evolucionan a un estado crítico con necesidad de cuidados intensivos (1).

Entre los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad grave se incluyen la edad superior a 60 años y la presencia de afecciones médicas previas como la hipertensión arterial, cardiopatías, broncopatías, diabetes mellitus, obesidad o cáncer (1). Otros factores de riesgo son la enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, discapacidad, inmunosupresión, VIH, trastornos del estado de ánimo como la depresión, embarazo, talasemia, consumo de tabaco, accidente cerebrovascular previo, trastorno por abuso de sustancias y tuberculosis (3). La letalidad general supone aproximadamente un 2,3%, llegando al 49% en el caso de enfermedad grave (4).

Algunos pacientes con COVID-19, incluyendo aquellos con enfermedad leve o incluso asintomática, pueden continuar presentando síntomas pasados 3 meses de la resolución de la enfermedad, habiéndose acuñado el término de COVID-19 persistente o postCOVID-19 para estos pacientes (2).

En el curso de la actual pandemia por COVID-19 han surgido múltiples manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2, presentándose hasta en un tercio de los pacientes (5). Debido al gran impacto que ello supone, tanto en el diagnóstico como en el pronóstico y manejo de estos pacientes, se realiza una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de recopilar la evidencia científica publicada al respecto.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, se ha realizado una búsqueda en la página web de la OMS para recopilar información actualizada sobre la COVID-19.

A continuación, la primera base de datos que se consulta es Pubmed. Se comienza la búsqueda introduciendo las siguientes palabras clave en el título: COVID-19 y neurological symptoms. A dicha búsqueda se le aplican los filtros de texto completo gratuito y publicados en el último año en inglés o español. Se obtienen un total de 31 resultados, los cuales se ordenan por impacto de revista, y se leen sus resúmenes para seleccionar aquellos relacionados con el tema a tratar. En esta misma base de datos y con los mismos filtros y criterios de elección se realizan dos búsquedas más con las siguientes palabras clave: COVID-19 y neurology por un lado y SARS-CoV-2 y neurological symptoms por otro lado. Se obtienen un total de 82 artículos, de los cuales se seleccionan 39, excluyendo aquellos que no están relacionados con el tema o que se repiten en las diferentes búsquedas.

Además, se consulta la base de datos Cochrane, en la que se emplean las palabras clave: COVID-19 y neurological symptoms en el título, abstract o palabras claves. Se obtienen dos resultados de los cuales se selecciona uno relacionado con el tema a tratar.

Posteriormente se realiza una búsqueda sobre el tema en la página web de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en la que se encuentran en el apartado de “artículos sobre COVID-19 en neurología” un total de 26 artículos de los cuales excluyendo aquellos no relacionados con el tema se seleccionan siete.

Por último, se consulta la base de datos UpToDate en la que se encuentra y utiliza un artículo relacionado con el tema.

3. RESULTADOS

3.1. MECANISMO PATOGENICO

El virus SARS-CoV-2 se une mediante la proteína pico (S) viral a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como mecanismo de unión viral a las células huésped (6,7). La ECA2 es una glucoproteína transmembrana localizada en células de distintos órganos, como vías respiratorias, parénquima pulmonar, tracto gastrointestinal, músculo esquelético, endotelio vascular y sistema nervioso central (SNC), lo que implica susceptibilidad a la neuroinvasión del SNC (6,8). Tras la unión viral con el receptor ECA2 se activa la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) la cual permite la fusión y entrada viral en las células huésped (7). Finalmente, cuando el virus penetra en la célula huésped se produce la síntesis de citocinas proinflamatorias como interleucina-1 (IL-1) e interferón gamma (IFN-gamma) y se activa la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T helper 1 (Th1) (9).

Los mecanismos involucrados en la patogénesis de las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 son varios, pudiendo estar relacionados por un lado con respuestas sistémicas indirectas a la infección y por otro lado con efectos directos del virus en el sistema nervioso (6).

3.1.1. Mecanismo indirecto

Por un lado, el virus podría causar manifestaciones neurológicas derivadas de la neurotoxicidad indirecta de la infección en la que juegan un papel importante las comorbilidades cardiovasculares previas del paciente, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus (10).

3.1.1.1. Disfunción sistémica

En primer lugar, la hipoxemia causada por la insuficiencia respiratoria de pacientes con COVID-19 grave parece estar relacionada con la clínica neurológica que padecen, pudiendo producir daño cerebral hipóxico-isquémico agudo (6). Además, existen hallazgos de imagen neurológica que revelan leucoencefalopatía posthipóxica tardía en pacientes con COVID-19 (6).

Existe evidencia de que el SARS-CoV-2 puede reducir el flujo sanguíneo cerebral afectando a la función neuronal e incluso llegando a producir su muerte (11). El virus puede afectar al comportamiento de pericitos, células situadas en los capilares de todo el organismo incluido el cerebro, bloqueando receptores presentes en dichas células e induciendo vasoconstricción, lo que podría llegar a producir accidentes cerebrovasculares de pequeño vaso (11). En un estudio que analiza técnicas de imagen en pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos, se destaca la alta prevalencia de casos de isquemia cerebral aguda y subaguda (12).

En segundo lugar, los trastornos metabólicos causados por la insuficiencia orgánica, destacando la insuficiencia hepática y renal, y los efectos de la medicación también podrían tener relación con la encefalopatía y neuropatías en pacientes con COVID-19 (6,13,14). Entre los cambios metabólicos, el desequilibrio de agua y electrolitos, desequilibrio del pH con acidosis, la alteración del metabolismo glúcido y lipídico y el acumulo de metabolitos tóxicos parecen desencadenar signos neurológicos inespecíficos como la cefalea (9,10,15).

Por último, la hiperpirexia y la sepsis también podrían estar implicadas en la patogénesis de síntomas neurológicos (16).

3.1.1.2. Disfunción inmunológica

Por un lado, El SARS-CoV-2 está implicado en una respuesta inmunitaria sistémica desregulada que da lugar a un estado proinflamatorio (6). Se produce una elevación de marcadores inflamatorios y de citocinas proinflamatorias como el dímero-D, ferritina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 6 (IL-6) y 2 (IL-2) (6,17). Esto puede causar síntomas neurológicos como cefalea, convulsiones, confusión, mialgias y alteración de la conciencia (6,14,18). Además, el estado proinflamatorio se asocia con trombofilia, lo que aumenta el riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares u otros eventos trombóticos, y con la gravedad de la enfermedad COVID-19 (6,16).

La activación del complemento y el reclutamiento de neutrófilos también podrían conducir a eventos trombóticos en pacientes con COVID-19, como la trombosis intravascular cerebral (6,15). Varios estudios muestran imágenes cerebrales

compatibles con daño cerebral isquémico y hemorrágico por disfunción endotelial e hipercoagulabilidad sistémica, posiblemente causado por trombosis de pequeñas venas cerebrales (12).

Por otro lado, se postula la posibilidad de una respuesta inmunológica exagerada a la infección con producción de autoanticuerpos capaces de dañar las células cerebrales (11). Existe evidencia de la formación de estos anticuerpos en pacientes con COVID-19, los cuales son capaces de atravesar la BHE y unirse y dañar las neuronas dando lugar a síntomas neurológicos como deterioro de memoria o psicosis (11).

Se ha identificado una respuesta de autoinmunidad humoral exclusiva del SNC que puede contribuir a la patogénesis de varios cuadros neurológicos en la COVID-19 como la encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) o miелitis transversa (19). Se sospecha una respuesta inmune compartimentada en el SNC, basada en la detección de niveles elevados de interleucinas (IL) responsables de coordinar las respuestas inmunes innata y adaptativa al SARS-CoV-2, como IL-12 e IL 1b, en los análisis de LCR, no detectadas en el plasma (19). Además, en el análisis de LCR se halla la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 con un perfil distinto al del plasma y anticuerpos autoreactivos a múltiples autoantígenos presentes en el SNC (19).

El mimetismo molecular entre proteínas virales del SARS-CoV-2 y autoantígenos neuronales podría producir una reacción cruzada en la que los anticuerpos antivirales reaccionan contra el tejido neural, lo que explica la presencia de autoanticuerpos antineuronales en LCR y sangre de pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos (20). Asimismo, en el análisis de LCR se detectan autoanticuerpos con alta especificidad para algunas proteínas neuronales, astrocíticas y vasculares del SNC, lo que podría tener relación con síntomas de hiperexcitabilidad como mioclonías o convulsiones (20).

3.1.1.3. Disfunción del sistema renina-angiotensina

La enzima ECA2 por la que el virus se une a las células huésped tiene como función la conversión de angiotensina II en angiotensina 1-7, la cual posee propiedades vasodilatadoras, antiproliferativas y antifibróticas que podrían verse afectadas (6). Además, el virus mediante la unión con esta proteína puede dañar células endoteliales

vasculares dando como resultado efectos cardiovasculares y cerebrovasculares secundarios (6,13).

3.1.2. Mecanismo directo

Por otro lado, el SARS-CoV-2 podría causar daño celular directo por invasión de las células cerebrales y replicación en el SNC (11). Varios estudios *in vitro* y de autopsias sugieren que el virus invade preferentemente los astrocitos frente a todas las demás células cerebrales, cuya principal función es el suministro de nutrientes a las neuronas (11). La infección de los astrocitos podría estar relacionada con algunos síntomas neurológicos asociados a la COVID-19 como la fatiga, la depresión, la confusión y el olvido (11). Además, en un estudio se plantea que el SARS-CoV-2, además de penetrar y causar daño en el SNC, podría mantenerse en este como reservorio (21).

Se describen diferentes vías de acceso del SARS-CoV-2 al SNC:

3.1.2.1. Vía neuronal

Existe evidencia de la expresión de ECA2 en células neuronales y gliales del SNC humano, presente también en células de la mucosa olfativa y del epitelio lingual en condiciones fisiológicas (18,21–23).

El SARS-CoV-2 podría ingresar en el SNC atravesando la mucosa olfativa para posteriormente invadir terminales nerviosas periféricas y pasar mediante transporte axonal por los nervios olfatorios hasta el bulbo olfatorio (7). Posteriormente podría seguir estructuras neuronales hasta llegar al tálamo y propagarse de forma transneuronal a diferentes zonas del cerebro, incluidas áreas corticales, ganglios basales y mesencéfalo, produciendo muerte neuronal en dichas regiones (7,8,22,24).

La estrecha proximidad anatómica entre tejido epitelial y nervioso en la mucosa olfativa de la orofaringe y nasofaringe respalda la vía neuronal olfatoria como vía de entrada del virus al SNC (22). Los niveles más altos de ácido ribonucleico (ARN) viral se detectan en la mucosa olfativa bajo la placa cribiforme, tanto en células epiteliales como neuronales, con niveles más bajos en cornea, conjuntiva y mucosa oral, siendo la vía oftálmica o la oral otras posibles puertas de entrada al SNC (22). La anosmia y la hipogeusia podrían ser reflejo de la destrucción viral del epitelio olfatorio, el cual

puede regenerarse produciendo la resolución de los síntomas o podrían ser persistentes en caso de dañarse las vías centrales (18). Además, los estudios de imagen en algunos pacientes con síntomas neurológicos en el contexto de COVID-19 muestran una enfermedad mucosa leve y limitada en los senos paranasales, nasofaringe o cavidad mastoidea (23).

Por otro lado, la presencia del virus en el bulbo raquídeo donde se sitúa el centro primario de control respiratorio y cardiovascular junto con la presencia de infartos en el tronco encefálico podrían estar relacionados con la agravación de la insuficiencia respiratoria o cardíaca o incluso causarlas a través del SNC (22).

Sin embargo, son pocos los estudios que demuestran la presencia del ARN viral en la mucosa olfativa y en áreas neuroanatómicas que reciben proyecciones del tracto olfatorio (22). Además, un estudio muestra la presencia de ARN viral en regiones del SNC no conectadas directamente con la mucosa olfativa, como el cerebelo, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos de entrada viral al SNC en combinación con el anterior (22).

Por último, otra posibilidad de neuroinvasión por vía neuronal es la diseminación retrograda por el nervio vago o el nervio trigémino a través del tracto gastrointestinal (10,21,25,26).

3.1.2.2. Diseminación local a través de la placa cribiforme

Tras la infección viral del epitelio olfativo podría producirse la invasión viral del espacio subaracnoideo a través de la placa cribiforme para posteriormente ingresar en el SNC (10).

3.1.2.3. Vía hematológica

El SARS-CoV-2 podría infectar directamente el endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales de la barrera hematoencefálica (BHE) donde existe gran expresión de ECA2 (6,18). El daño causado en la BHE podría permitir la entrada del SARS-CoV-2 al SNC además de la entrada de múltiples moléculas que son transportadas por el torrente sanguíneo como citocinas, metabolitos tóxicos, hormonas y moléculas peptídicas, produciendo neuroinflamación (26).

Varios estudios de autopsia confirman la presencia del virus en muestras cerebrales de sujetos fallecidos con COVID-19, demostrando la presencia viral en las células endoteliales cerebrales y leptomeníngeas, lo que apoya la entrada viral al SNC a través del endotelio vascular del SNC (6,15,22).

Entre las diferentes posibilidades de entrada viral al torrente sanguíneo se encuentra la infección de enterocitos, en la que el virus primero avanza a través del esófago y se protege del ácido gástrico, la bilis y los jugos pancreáticos mediante el moco de las vías respiratorias, para llegar hasta el intestino donde infecta y se replica en células epiteliales intestinales que expresan en gran medida el receptor de entrada ECA2 (25). La unión del virus mediante la proteína pico con los receptores tipo Toll 4 (TLR4) de los enterocitos induce la expresión de zonulina, proteína localizada principalmente en el intestino (aunque también en pulmón o tejido cerebral) que regula la permeabilidad paracelular desmontando uniones estrechas entre células, y podría ser la responsable de la interrupción de la barrera epitelial intestinal y endotelial con el consiguiente paso del virus y la zonulina al torrente sanguíneo (25). Estos pueden llegar mediante vía hematogena hasta el SNC donde mediante el mismo mecanismo se induce la expresión de zonulina aumentando la permeabilidad de la BHE y permitiendo al virus acceder al SNC (25). Además, la zonulina induce la activación del complemento, lo que junto a la cascada de citocinas se asocia con mayor permeabilidad de la BHE (25).

3.1.2.4. Migración de leucocitos portadores del virus a través de la BHE (22)

Mecanismo conocido como “caballo de Troya” que implica la diseminación hematogena mediante leucocitos periféricos infectados que introducen el virus al SNC atravesando la BHE interrumpida o por endocitosis (7,10,17).

No obstante, se cuestiona la posibilidad de un mecanismo de invasión viral directa ya que la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos es negativa en la mayoría de los estudios realizados (7,13,14,16,17,19,20,27–29). Asimismo, en el análisis del LCR de la mayoría de pacientes no se encuentran hallazgos significativos, aunque en ocasiones

se observa leucocitosis o aumento de citocinas, respaldando los mecanismos patogénicos indirectos de los síntomas neurológicos (13).

Además, un estudio demuestra que no existe un aumento de alfa-sinucleína en el suero y LCR de pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos, proteína neuronal con diferentes funciones que podría actuar como factor antiviral nativo aumentando en caso de infección neuronal (30). Este mismo estudio no muestra diferencias significativas en la medición de enolasa sérica específica de neuronas, biomarcador validado de lesión del SNC, entre pacientes con síntomas neurológicos y COVID-19 y pacientes sanos (30).

Asimismo, varios estudios muestran que la detección de ARN y proteínas virales en muestras cerebrales no tienen relación con la presencia de síntomas neurológicos, lo cual cuestiona el mecanismo patogénico de daño viral directo del SNC (6,27).

Por otro lado, otro estudio demuestra la presencia de inmunoglobulinas G (IgG) contra proteínas S/S1 del SARS-CoV-2 tanto en suero como en LCR de pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos, asociándose con la gravedad de la enfermedad y con marcadores elevados de daño neuronal en LCR (31). La serología positiva en LCR podría deberse a producción intracraneal de anticuerpos, lo que respaldaría el daño por invasión directa, pero la PCR para SARS-CoV-2 en LCR resulta negativa en dichos casos (31). Por lo tanto, no está claro si las IgG son de producción intracraneal o si atraviesan la BHE dañada por la severidad de la enfermedad mediante difusión pasiva, lo que explicaría la relación entre la presencia IgG en LCR con la gravedad del COVID-19 (31).

Sin embargo, unos pocos estudios demuestran la presencia de ARN del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR en el LCR de pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos apoyando el mecanismo de daño viral directo en casos aislados (7,8,10,32).

Se plantean posibles explicaciones teóricas para el hallazgo de resultados negativos en la RT-PCR para SARS-CoV-2 en LCR de la mayoría de pacientes con síntomas neurológicos, entre los que estarían la fuerte unión del virus a células del SNC y propagación entre dichas células sin invadir el LCR, que el virus no alcance el límite de detección para la prueba a pesar de su presencia o que la presencia de productos

hemáticos en el LCR interfiera con la acción de la polimerasa para la detección vírica (7).

En conclusión, aunque en algunos estudios se haya detectados el ARN del SARS-CoV-2 en el LCR de personas con COVID-19 y haya evidencia de proteínas del SARS-CoV-2 en el parénquima cerebral, existe poca evidencia de que el virus dañe directamente el SNC (19).

3.2. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

Los síntomas neurológicos están presentes en hasta el 50% de los pacientes con COVID-19, siendo los síntomas extrapulmonares más frecuentes del SARS-CoV-2 (14,33). Son más frecuentes en pacientes graves hospitalizados, con excepciones como la anosmia, disgeusia, cefalea y mialgia que son más frecuentes en pacientes no hospitalizados (18,19,34,35). Además, los pacientes con síntomas respiratorios, fiebre, síntomas gastrointestinales y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) asocian con mayor frecuencia síntomas neurológicos, sobre todo convulsiones, ACV, síntomas neuromusculares y estado mental alterado (14,17,34). Existe una mayor proporción de pacientes con síntomas neurológicos entre los mayores de 60 años y en mujeres, predominando en estas la alteración del estado mental, cefalea y anosmia (14,35). También influyen en la aparición de síntomas neurológicos ciertos factores genéticos como el polimorfismo del receptor ECA2 y factores virales como la cepa SARS-CoV-2 implicada (7).

Los síntomas neurológicos pueden ser la primera manifestación de la infección por SARS-CoV-2 hasta en el 10% de los pacientes (36). Además, existe la posibilidad de que los pacientes con COVID-19 presenten síntomas neurológicos aislados sin otra clínica asociada, suponiendo hasta el 22% de los casos, sobre todo cefalea, anosmia y disgeusia (34).

Los síntomas neurológicos aparecen de forma precoz en pacientes hospitalizados, la mayoría están presentes al ingreso, excepto el accidente cerebrovascular (ACV), las convulsiones y la ataxia que se desarrollan con más frecuencia durante la hospitalización con una media de 5 días tras en el ingreso hospitalario (28,36). Las manifestaciones neurológicas se desarrollan con una mediana de 13 días desde el inicio

de síntomas de la COVID-19 y la duración media de los síntomas neurológicos se sitúa en 17,8 días (14,29).

La presencia de síntomas neurológicos se asocia significativamente con un aumento del riesgo de mortalidad, insuficiencia respiratoria e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en comparación con los pacientes sin dichos síntomas (37). Sin embargo, su presencia no parece tener relación con la duración de dependencia de ventilación, de estancia en UCI y del ingreso hospitalario (37).

El aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19 se relaciona con la edad, la disminución del nivel de conciencia, el delirio, convulsiones, la hipotensión arterial o el accidente cerebrovascular (14,29,36). Además, la presencia de enfermedad neurodegenerativa previa es un factor de riesgo independiente de mortalidad y evolución grave de la enfermedad COVID-19 y de desarrollo de síntomas neurológicos asociados a esta (38,39). Sin embargo, la presencia de anosmia, astenia, cefalea y mialgia se relacionan con un menor riesgo de mortalidad (28).

La afectación neurológica se puede producir a múltiples niveles (14):

3.2.1. Sistema nervioso central

3.2.1.1. Enfermedad cerebrovascular aguda

Se trata de una manifestación poco frecuente en el contexto de la COVID-19 (1-2%) y variable según la gravedad de la enfermedad que se presenta más frecuentemente en la fase inicial de la enfermedad con una mediana de 9 días (6,29,35,40). Se presenta con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, con enfermedad grave y con SDRA (8,10,17).

La mediana de edad para estas manifestaciones se sitúa en 65 años aproximadamente y está asociado a factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como hipertensión arterial, dislipemia, fibrilación auricular y diabetes mellitus, además de antecedentes personales de enfermedad cerebrovascular (6,10).

La etiología en la mayoría ACV de pacientes con COVID-19 se debe a mecanismos atípicos como la hipercoagulabilidad o un estado proinflamatorio asociado a la infección (6,40). Existe evidencia considerable de la presencia de un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19, reflejado en niveles muy elevados

de dímero D (>7000 mg/L), lo cual se asocia a mal pronóstico, casos de trombosis agresivas y altas tasas de reoclusion tras la trombectomía mecánica (6,16,40). Por otro lado, se ha observado la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, específicamente anticardiolipina, que podrían estar relacionados con las manifestaciones trombóticas (6,40). Además, en la infección grave por SARS-CoV-2, como ocurre en otras infecciones graves, el aumento de la inflamación con la tormenta de citocinas intracraneales puede generar trombosis y desencadenar un ACV (6,41). Asimismo, la miocarditis por COVID-19 está asociada con arritmias, insuficiencia cardíaca e infarto agudo de miocardio, las cuales pueden predisponer a un ACV cardioembólico (6).

Otro mecanismo etiológico podría ser el efecto viral directo sobre el endotelio, lo que resulta en una disfunción endotelial, que podría verse favorecida por la tormenta de citocinas, y da lugar a un aumento de la síntesis de trombina con disminución de la fibrinólisis que contribuyen a causar complicaciones micro y macrovasculares arteriales y venosas (7,36,40). Por último, otros mecanismo relacionados podrían ser la hipoxia, la inmovilización, mecanismos hemodinámicos secundarios a shock séptico o cardiogénico o la coagulación intravascular diseminada que se asocia con el estado de sepsis y se caracteriza por un tiempo de protrombina prolongado, elevación de dímero-D y trombocitopenia sin hipofibrinogenemia (7,17,24,40).

Los parámetros de laboratorio de pacientes con COVID-19 y ACV pueden mostrar leucocitosis con neutrofilia, linfopenia y plaquetopenia junto con niveles de PCR y dímero-D elevados (42).

Pueden ocurrir varios subtipos de ACV como:

- ACV isquémico/ accidente isquémico transitorio (AIT) (1-2%) (35): Como consecuencia de la hipercoagulabilidad desencadenada por el cuadro infeccioso (6,21,40,42).
- ACV hemorrágico (0,15-0.5%) (35): Se asocia con el tratamiento anticoagulante a dosis completas y con el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (6). Además, podría estar causado por una disfunción endotelial relacionada con la unión viral a células endoteliales mediante los receptores ECA2 presentes en estas células que predispone a la extravasación de eritrocitos, (16).

- Trombosis de los senos venosos cerebrales (0-2%) (35): Se debe al estado protrombótico desencadenado por la COVID-19 y podría complicarse con un infarto venoso hemorrágico con grandes áreas necróticas (6,7).

3.2.1.2. Encefalopatía

Se trata de una disfunción encefálica difusa, habitualmente reversible y causada por una enfermedad sistémica (1-17%) (32,35).

Entre los factores de riesgo se encuentran la ventilación mecánica, el empleo de medicamentos (vasopresores, benzodiazepinas, sedantes y anestésicos o la infusión continua de opioides entre otros), la inmovilización y la falta de visitas familiares, así como la estancia prolongada en UCI, la edad avanzada y el deterioro cognitivo previo (6,29,32,41).

Presenta una etiología multifactorial, destacando la encefalopatía metabólica tóxica, efectos de los medicamentos mencionados previamente además del síndrome serotoninérgico iatrogénico, sepsis, hipoxia, enfermedad respiratoria grave asociada a hipercapnia, reacción inflamatoria sistémica, complicaciones a nivel sistémico de otros órganos como hígado o riñón, enfermedad cerebrovascular y convulsiones (6,16,29,32).

Se presenta en la fase inicial de la enfermedad con una media de 8 días entre el inicio de la infección y la clínica neurológica (29,32).

En cuanto a su presentación clínica predominan el delirio hipoactivo, agitación y desorientación, aunque también podría manifestarse en forma de confusión, disminución de la conciencia, convulsiones (en pacientes de edad avanzada), pérdida de memoria, psicosis o signos del tracto corticoespinal como la hiperreflexia y respuesta plantar extensora (signo Babinsky positivo) (6,16,29,32,43).

El análisis sanguíneo puede mostrar aumento de la PCR, del dímero-D, de la VSG y linfopenia, mientras que al análisis del LCR puede ser normal o mostrar un aumento de proteínas y pleocitosis que apoyan la etiología indirecta inflamatoria, aunque existen algunos casos de positividad de la RT-PCR para SARS-CoV-2, lo que plantea la posibilidad de la implicación viral directa (14,16,32). Por otro lado, las pruebas de neuroimagen frecuentemente no muestran alteraciones significativas, sin embargo, se

describe algún caso de patología aguda como ACV y de patología crónica como infartos lacunares (16,32). Por último, el electroencefalograma (EEG) resulta una prueba sensible en pacientes con encefalopatía, ya que se encuentra alterado hasta en el 61 % de ellos (32).

Los pacientes tratados con bolos de corticoides o inmunoglobulinas presentan una evolución favorable, lo que sugiere una etiología indirecta inflamatoria, ya que dichos fármacos reducen la reacción inflamatoria sistémica (32).

Se han identificado varios síndromes inflamatorios del SNC con gran variedad en su presentación clínica y radiológica (23):

3.2.1.3. Encefalitis/ meningoencefalitis/ romboencefalitis

La encefalitis (0-1%) supone una afectación encefálica difusa mientras que la meningoencefalitis es una afectación encefálica con participación meníngea y la romboencefalitis es una encefalitis aislada del tronco encefálico o del cerebelo (6,32,35).

La etiología autoinmune de las encefalitis en casos relacionados con COVID-19 se evidencia por la presencia de cambios inflamatorios en el LCR como aumento de proteínas, de lactato o leucocitos o niveles elevados de citocinas, como IL-6, IL-8 y TNF-alfa, junto con la presencia en algunos pacientes de autoanticuerpos anti-neuronales, como los anticuerpos anti-NMDA (6,20,42). La posible etiología infecciosa viral directa se respalda por casos de positividad de la PCR o RT-PCR para SARS-CoV-2 en el LCR junto con pleocitosis linfocítica (6,10,24,42).

Puede presentarse de forma para-infecciosa o post-infecciosa y se caracteriza por la presencia clínica de fiebre, cefalea y síntomas de disfunción encefálica que se pueden asociar en caso de afectación meníngea a convulsiones generalizadas y alteración de la conciencia (6,16).

Las pruebas de neuroimagen como la RMN cerebral pueden mostrar cambios sugestivos de meningitis como anomalías en la señal con hiperintensidad en la pared del ventrículo lateral, lóbulo temporal mesial e hipocampo entre otros (6,24).

3.2.1.4. Mielitis transversa aguda

Las posibilidades etiológicas incluyen una respuesta inmune excesiva o un cuadro autoinmune postinfeccioso (7,44).

La presentación clínica se inicia con parestesias e hipoestesia de los pies que avanza ascendentemente hacia el abdomen, pudiendo asociar debilidad e hiperreflexia de las extremidades inferiores, progresa rápidamente a paraplejia con anestesia total por debajo del nivel medular dañado y finalmente causa incontinencia de esfínteres (7,29).

La RMN de la columna, el análisis del LCR y del suero no presentan alteraciones ni presencia de anticuerpos antineuronales y la RT-PCR para SARS-CoV-2 en LCR analizada en un caso resulta negativa (29,44).

3.2.1.5. Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM)

La ADEM o leucoencefalitis hemorrágica aguda es un trastorno desmielinizante inflamatorio del SNC, complicación neurológica poco común y grave en el contexto de COVID-19, asociada a una mala evolución de la enfermedad y a mortalidad (45).

El intervalo de tiempo entre la aparición de síntomas generales e inicio de síntomas de ADEM es más prolongado (media de 24,7 días) que en la ADEM clásica (media de 7-14 días) y presenta peores resultados con tasas de recuperación más bajas y tasas de mortalidad más elevadas (45). Además, la ADEM clásica tras una infección o vacunación suele afectar a niños y adultos jóvenes con una media de 3,6-7 años mientras que la ADEM asociada al SARS-CoV-2 afecta predominantemente a adultos con una media de 44 años (45).

Los pacientes presentan hallazgos clínicos, analíticos y de neuroimagen compatibles con ADEM clásico (6).

La presentación clínica incluye meningoencefalitis aguda, encefalopatía, cefalea, convulsiones, ataxia de la marcha y fiebre (45). Además, al inicio se pueden presentar síntomas sensoriales, debilidad de extremidades e hipo/arreflexia (45).

Las pruebas de neuroimagen como la RMN cerebral muestran una afectación predominante de la sustancia blanca profunda, seguida del cuerpo calloso y sustancia

blanca subcortical y finalmente del tronco encefálico (45). Otras zonas afectadas con menor frecuencia son el cerebelo y la sustancia gris (45).

El análisis de LCR de la mayoría de pacientes muestra hallazgos inflamatorios como elevación de proteínas y pleocitosis linfocítica sin la presencia del SARS-CoV-2, aunque existen casos excepcionales con positividad en la RT-PCR para SARS-CoV-2 (16,45).

Estos hallazgos junto con los de neuroimagen y características clínicas, sugiere un mecanismo de enfermedad inmunomediada parainfecciosa o postinfecciosa más que una infección viral directa del SNC (16).

3.2.1.6. Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda

Existe un número creciente de pacientes que en el contexto de ADEM desarrollan una encefalomiелitis hemorrágica (6). Esta entidad está relacionada con la ruptura de la BHE y la consiguiente tormenta de citocinas intracraneales, lo que conduce a una presentación clínica similar a la encefalitis (46). Los hallazgos que muestran las pruebas de imagen, como la TC cerebral, son hipodensidades en zonas como el tálamo o núcleo caudado (46).

3.2.1.7. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)

Entre los factores de riesgo para desarrollar PRES encontramos la hipertensión y la insuficiencia renal, y presenta una etiología relacionada con la elevación de marcadores inflamatorios y citocinas que producen cambios endoteliales, deterioro de la BHE y aumento de la permeabilidad vascular (6,7).

Se manifiesta con síntomas inespecíficos como cefalea, alteración de la conciencia, alteraciones visuales, convulsiones y fluctuaciones de la presión arterial (7). La resonancia magnética cerebral suele mostrar un edema vasogénico cerebral bilateral de la región parietal y occipital que a veces se asocia con lesiones hemorrágicas (7).

Además de las enfermedades mencionadas, se enumeran a continuación distintos síntomas del SNC asociados a la COVID-19 y que pueden aparecer aislados o dentro de los cuadros descritos anteriormente:

3.2.1.8. Convulsiones y estado epiléptico

Pueden producirse en pacientes con un trastorno convulsivo preexistente por reducción del umbral convulsivo debido a la tormenta de citocinas o en pacientes sin antecedentes convulsivos (0-5%) (7,35,41).

Entre las posibles etiologías destacan la hipoxia, la fiebre, la insuficiencia multiorgánica, los trastornos metabólicos y electrolíticos graves (hipocalcemia e hiponatremia), meningitis o encefalitis, ACV isquémicos y fármacos (7,24,29). Existe la hipótesis de que la ruptura de la BHE por la cascada de citocinas podría ser la causa de irritación cortical con la precipitación de convulsiones (8).

Pueden presentarse en forma de convulsión tónico-clónica generalizada, convulsión focal compleja con deterioro de la conciencia, convulsión febril, estado epiléptico mioclónico o estado epiléptico no convulsivo (7,29,42).

En cuanto al diagnóstico, las pruebas de imagen cerebral y el electroencefalograma (EEG) muestran alteraciones inespecíficas, y en el análisis del LCR de escasos pacientes se ha detectado aumento de proteínas junto con positividad en la RT-PCR para SARS-CoV-2 (6,17,29).

3.2.1.9. Cefalea

La cefalea es el síntoma neurológico más frecuente en pacientes COVID-19, presente entre 12-41,1% de estos, con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad leve-moderada que con enfermedad grave (10,34,35).

La etiología incluye mecanismos como lesión inmunomediada por citocinas, lesión hipóxica y vasculopatías, así como la activación directa de las terminaciones periféricas del nervio trigémino (34,41).

Es un síntoma de aparición precoz e intensidad moderada, de presentación repentina o gradual, localizado en zona frontotemporal o generalizado (34,41). Se presenta con mucha frecuencia como un síntoma prodrómico o en algunos casos como primer síntoma de COVID-19 y la recuperación total se da en el 83,2% de los pacientes (7,34).

La presentación clínica es muy variable, en la fase inicial puede presentarse como un dolor difuso moderado que posteriormente se acompaña de fotofobia y rigidez de

cuello (7). Puede además presentarse de forma bilateral intensa con sensación pulsátil en zona temporoparietal, frente o periorbitaria que se acentúa al inclinarse (7).

La aparición de cefalea como síntoma inicial se asocia con un menor riesgo de muerte, lo que podría explicarse por la búsqueda de atención médica temprana, con un diagnóstico precoz de infección por SARS-CoV-2 y una terapia optimizada (38).

3.2.1.10. Delirio o psicosis

Los pacientes pueden presentar cuadros de delirio hiperactivo asociando alucinaciones (7-16%) (21,35,43). Cabe destacar que no presentan anomalías en los análisis del LCR ni en técnicas de neuroimagen como la RM (16).

3.2.1.11. Alteración del estado mental

Se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave que con enfermedad leve-moderada y se asocia con mala evolución de la enfermedad y mortalidad (5-10%) (10,35). Las posibles formas de presentación incluyen confusión y agitación, desorientación, somnolencia, estupor o coma (10,42,43).

3.2.1.12. Mareo

Se trata de un síntoma presente especialmente en ausencia de síntomas respiratorios comunes y se presenta con una frecuencia similar en pacientes con enfermedad leve-moderada y enfermedad grave, aunque menos frecuentemente en niños (5-8%) (7,10,35,42).

Puede asociarse a náuseas, síntomas frecuentes en la encefalitis, por lo que pueden servir para predecir la afectación neurológica en pacientes con COVID-19 (41).

Se ha descrito el caso de una paciente con disfunción vestibular con presentación clínica en forma de inestabilidad y desequilibrio con sensación de náuseas y vómitos, y con signos como nistagmo horizontal puro y prueba de Romberg positiva (47).

3.2.1.13. Ataxia

La ataxia parainfecciosa es un proceso autoinmune causado por una infección previa, en este caso la infección por SARS-CoV-2 (0-2%) (35,44).

Se ha descrito el caso de una paciente con presentación clínica en forma de incoordinación motora con marcha inestable y temblor de acción en la que las pruebas de LCR y neuroimagen no muestran hallazgos patológicos (44).

3.2.1.14. Mioclonías generalizadas

Se trata de una complicación inmunomediada postinfecciosa que se puede presentar en forma de temblor mioclónico generalizado con afectación proximal de extremidades superiores y tórax, sin deterioro de la conciencia (6,29).

Los estudios de LCR y neuroimagen no muestran anomalías y el EEG puede mostrar un enlentecimiento difuso leve sin actividad epiléptica (42).

3.2.1.15. Otros

Se describen casos aislados de trastornos del comportamiento, trastornos del movimiento, déficits de coordinación, alteración del estado de ánimo y alteraciones cognitivas con deterioro principalmente de las funciones ejecutivas, el lenguaje, la atención y la memoria, con pérdida de la memoria a corto plazo (7,17,34,36,42,43).

Otros síntomas neurológicos del SNC descritos son la afasia, síncope, vértigo, síndrome disejecutivo, signos del tracto corticoespinal, leucoencefalopatía necrotizante post hipóxica, síntomas neuropsiquiátricos, exacerbación de esclerosis múltiple y hemorragia subaracnoidea (7,17,29,33,42,43,45).

3.2.2. Sistema nervioso periférico

3.2.2.1. Alteración del olfato

La disfunción olfativa es un síntoma neurológico temprano, con una media de 2,9 días después del primer síntoma general, presente entre 13-48% de pacientes con COVID-19 (6,14,35). Se presenta más frecuentemente en pacientes jóvenes y con enfermedad leve-moderada, siendo la forma más común de presentación la anosmia, aunque también puede presentarse en forma de hiposmia, fantosmia o parosmia (10,42). Al desarrollarse en las primeras etapas de la enfermedad, incluso antes de las manifestaciones pulmonares o como única manifestación se considera un marcador diagnóstico útil (7,24,38,42).

La anosmia es transitoria en la mayor parte de los casos con una recuperación completa antes de los 10 días en el 72,1% de los pacientes y podría estar relacionada con cambios inflamatorios presentes en el epitelio olfatorio que dan lugar a daño del neuroepitelio capaz de regenerarse rápidamente o con alteración de la neurotransmisión por contacto directo entre el SARS-CoV-2 y los receptores quimiosensoriales (6,18,34,48). Por otro lado, en caso de ser persistente, podría deberse a la afectación viral directa del bulbo olfatorio, vías olfativas y tronco encefálico (18).

Los estudios de imagen muestran hallazgos compatibles con alteraciones locales como la opacidad en la hendidura olfatoria y la hiperintensidad y pérdida de volumen del bulbo olfatorio (23).

La prevalencia de la anosmia varía entre la población europea y la asiática, siendo mucho mayor en los europeos 34-79% que en los asiáticos 4-5%, pudiendo deberse dicho hallazgo a diferencias en la expresión del receptor ECA2 en la nasofaringe de las distintas poblaciones (23).

3.2.2.2. Alteración del gusto

La disfunción gustativa, incluyendo disgeusia, hipogeusia o ageusia, es un síntoma temprano frecuente en pacientes con COVID-19, por lo que supone un marcador diagnóstico de utilidad (6,7). Se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y con un curso leve-moderado de la enfermedad (15-29%) (10,35,42).

La mayoría de pacientes, un 76,8%, presentan una recuperación completa antes de los 10 días, y en estos casos podría estar causada por la inflamación de las papilas gustativas orofaríngeas o secundariamente a déficits olfativos que se asocian a la percepción de sabores (18,34). Sin embargo, en caso de ser persistente, podría deberse a la afectación de las vías centrales encargadas del gusto como los nervios vago, glossofaríngeo y cuerda del tímpano que llegan al núcleo solitario ipsilateral y de ahí al tálamo y corteza (18).

La prevalencia de la disfunción gustativa, al igual que la olfativa, es significativamente mayor en la población europea en comparación con la asiática probablemente relacionado con la expresión de la ECA2 poblacional (8).

3.2.2.3. Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

La etiología se basa en un mecanismo inmunológico parainfeccioso o postinfeccioso causado por una respuesta autoinmune debida a una reacción cruzada contra componentes de los nervios periféricos que da lugar a una poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (0-1%) (8,10,16,35,41).

El intervalo entre el inicio de la enfermedad viral y el desarrollo del síndrome es de 5 a 10 días, aunque existen casos con una presentación clínica inusual concomitante de la infección viral y síndrome neurológico (6,8).

La presentación clínica es similar al síndrome convencional (16). Se presenta como debilidad muscular progresiva y ascendente de las extremidades inferiores asociada a parestesias que evoluciona durante 1-4 días pudiendo dar lugar a tetraparesia o tetraplejía transitoria (6,7). Además, puede presentarse arreflexia y disminución de la sensibilidad distal y en caso de progresión, afectación de los pares craneales con disfagia o parálisis facial bilateral (49,50).

En cuanto al diagnóstico, en el suero se pueden detectar anticuerpo antigangliósidos IgM GM-1 e IgG GD-1 (29). Por otro lado, en el análisis del LCR se aprecia disociación citoalbuminológica con un recuento de leucocitos bajo o nulo y niveles de proteínas elevados (6,7). La RT-PCR para el SARS-CoV-2 en el LCR muestra un resultado negativo (10).

Los estudios de electrodiagnóstico son compatibles con un proceso desmielinizante o con la variante axonal del síndrome, mostrando una poliradiculoneuropatía mixta que puede asociar afectación axonal (16,49). La RMN muestra en ocasiones realce de las raíces nerviosas de la cola de caballo y engrosamiento asimétrico e hiperintensidad de las raíces postganglionares de los plexos braquial y lumbar (6,7).

La mejoría tras tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas apoya su etiología inmunomediada (7,16).

3.2.2.4. Síndrome de Miller Fisher y otras variantes del SGB

Se han descrito algunos casos de esta variante del SGB en pacientes COVID-19 (0-0,27%), polineuropatía desmielinizante que se caracteriza por la triada de

oftalmoplejía, ataxia y arreflexia y se asocia a la presencia de anticuerpos antigangliósidos IgG GQ1b en suero (7,9,35,41).

Otras posibles variantes del SGB descritas son la diplejía facial aislada y la variante faríngea-cervical-braquial (29). Además, se ha descrito un caso de una variante circunscrita del SGB, la polineuritis craneal, que se desarrolla 3-4 días después del inicio de la infección por SARS-CoV-2 (24).

3.2.2.5. Mononeuropatía craneal

Se trata de una alteración neurológica que se produce en la etapa inicial de la enfermedad COVID-19 (29). Se describe la parálisis de pares craneales como el nervio troclear, el nervio facial y parálisis del nervio oculomotor común (6,10,29).

3.2.2.6. Mononeuropatía no craneal

Se han identificado parálisis de nervios periféricos como el peroneo, cubital y la meralgia parestésica cutánea femoral (29). La etiología podría estar relacionada con la presión ejercida sobre dichos nervios en el contexto de una inmovilización prolongada por ingreso y a la pérdida de peso (29).

3.2.2.7. Plexopatía braquial

Afectación causada por compresión o estiramiento del plexo asociada a la posición decúbito prono de forma prolongada, posición que mejora la dificultad respiratoria (29).

3.2.2.8. Neuropatía del enfermo crítico

Manifestación tardía en pacientes con COVID-19, relacionada con una prolongada estancia en UCI y frecuentemente manifestada en forma de polineuropatía (6,29).

3.2.2.9. Síndrome de Horner

La etiología podría ser una neumonía que afecta el vértice pulmonar y la pleura adyacente lesionando la vía oculosimpática y se manifiesta en forma de ptosis palpebral, miosis pupilar y anhidrosis hemifacial (29).

3.2.2.10. Otros

Se describen casos de alteraciones visuales (1-9%) que incluyen pérdida visual, neuritis óptica por oclusión aislada de la arteria central de la retina o neuropatía óptica isquémica posterior no arterítica y alteraciones auditivas (1-5%) (24,34,35,42).

Otros síntomas descritos son la neuralgia, neuritis, radiculitis, disautonomía, parestesias e hiperestesias, disfagia, neuralgia amiotrófica o síndrome de Parsonage-Turner y alteración de los reflejos profundos (6,17,24,34,42,43).

3.2.3. Placa neuromuscular

3.2.3.1. Síndrome de Miastenia Gravis

Se ha descrito un caso de una paciente con diplopía binocular tras la resolución sintomática de la infección por SARS-CoV-2 (51). Podría tener una etiología autoinmune postinfecciosa causada por mimetismo molecular, detectándose anticuerpos anti-receptor de acetilcolina con tropismo sobre la unión neuromuscular (51).

3.2.4. Muscular

3.2.4.1. Miositis

Se trata de un cuadro posiblemente asociado a la invasión del virus de tejidos musculares (1-12%) (21,35). Aun así, en varios estudios el análisis de la biopsia muscular de pacientes con síntomas musculares evidencia la negatividad en la detección de SARS-CoV-2, lo que sugiere que otros mecanismos patogénicos indirectos están involucrados, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (8).

Se presenta en forma de mialgias y fatiga y en la pruebas complementarias se evidencia daño muscular con CK elevada en suero e inflamación perivascular en la biopsia muscular (6).

3.2.4.2. Rabdomiólisis

Cuadro neurológico asociado a pacientes críticos ingresados en la UCI en el que destacan niveles elevados de CK, LDH y mioglobina (0,05-1%) (21,35,42).

3.2.4.3. Miopatía del enfermo crítico

Manifestación tardía en pacientes con COVID-19 que se relaciona con estancias prologadas en la UCI (6). Los niveles de CK registrados son elevados y los estudios neurofisiológicos muestran un patrón miopático (29).

3.2.4.4. Mialgia

Además, se pueden presentar síntomas musculares aislados como la mialgia (18-23%), síntoma neurológico de aparición precoz en la COVID-19 y poco frecuente en niños (14,35,42). La etiología podría estar relacionada con la inflamación generalizada y la tormenta de citocinas (7).

3.2.4.5. Otros

Se describen casos aislados de miosis autoinmune necrotizante y calambres musculares (7,34,41).

3.2.5. Otros

3.2.5.1. Fatiga

Síntoma inespecífico de presentación aguda grave y cuya presencia se asocia con un mayor riesgo de evolución desfavorable de la enfermedad (30-35%) (35,38,41). Conviene subrayar que no se analiza la diferencia entre fatiga física y fatiga de origen central, esta última podría estar relacionada con la neuroinflamación y la cascada de citocinas periférica (35).

3.2.5.2. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

Incluye síntomas neurocognitivos como cefalea, letargo o confusión y la RM puede revelar una anomalía de la señal en el cuerpo calloso (6).

3.2.5.3. Alteración del sueño

Se puede manifestar como somnolencia o hipersomnias diurna excesiva (43).

La etiología podría estar relacionada con la reducción de los niveles de melatonina por disminución de la exposición a la luz natural debido al confinamiento, lo que da lugar a la mala calidad del sueño, o por el efecto del estrés causado por la COVID-19 (34).

3.2.5.4. Anorexia

La pérdida de apetito puede estar relacionada con la disfunción gustativa o con la respuesta inmune anómala del paciente (41).

3.2.5.5. Hipo persistente

Se ha descrito algún caso aislado de hipo persistente asociado a la presencia de neumonía bilateral y con una mediana de 6 días de duración (29). La causa subyacente podría ser el daño periférico de las fibras motoras del nervio frénico o accesorio por múltiples infiltrados pulmonares (29).

3.2.5.6. Otros

Otros síntomas descritos son la vasculitis del SNC, deterioro de esfínteres, aturdimiento, síndrome de hipoventilación central congénita idiopática o Síndrome de Ondina, náuseas y vómitos, dolor lumbar, falta de atención y delirium tremens (7,17,26,33,41,42).

3.2.6. Post-COVID-19

Se le denomina post-COVID-19 a la presencia síntomas neurológicos o no neurológicos de más de 3 meses de duración en el contexto de una infección pasada por SARS-CoV-2 (33).

Entre los factores de riesgo para desarrollar post-COVID-19 se encuentran la comorbilidades generales previas y las comorbilidades neurológicas (14).

Se desarrolla en aproximadamente el 10% de pacientes con COVID-19 y destacan síntomas neurológicos como fatiga, mialgias, falta de concentración, insomnio y cefalea (33). Otros estudios describen síntomas neurológicos como anosmia, neuropatías craneales, convulsiones, trastornos del movimiento y encefalitis, así como, dolor neuropático y deterioro cognitivo (14,39).

4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La actual pandemia por SARS-CoV-2 supone un gran desafío sanitario, de modo que mediante esta revisión se pretende identificar y recopilar las características clínicas de los síntomas neurológicos asociados a la COVID-19 descritos hasta el momento, así como los mecanismos patogénicos subyacentes.

Los mecanismos indirectos parecen ser el principal mecanismo patogénico de los síntomas neurológicos en la mayoría de pacientes con COVID-19, incluyendo las alteraciones metabólicas, la respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta inmune desmedida. Además, el SARS-CoV-2 podría causar manifestaciones neurológicas mediante la infección viral directa del SNC. Sin embargo, los datos que respaldan dicha vía patogénica son limitados, ya que son pocos los estudios que demuestran la presencia de ARN del SARS-CoV-2 en el LCR, siendo positivo solo en casos aislados. Asimismo, los mecanismos mencionados no son mutuamente excluyentes y probablemente, tampoco los únicos.

La infección por SARS-CoV-2 puede causar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que destacan las manifestaciones neurológicas, presentes en hasta un tercio de los pacientes. La mayoría son síntomas inespecíficos, siendo los más frecuentes la cefalea, disfunción olfativa y gustativa, mialgia y fatiga.

Los síntomas neurológicos pueden ser un indicador diagnóstico útil en la etapa temprana de la infección por SARS-COV-2, por lo que es importante detectarlos a tiempo para un adecuado manejo de los pacientes.

Las manifestaciones neurológicas se presentan más frecuentemente en los pacientes con COVID-19 grave y mayor edad, aunque la asociación podría deberse a factores de confusión como la presencia de comorbilidades (hipertensión arterial y la diabetes mellitus) que suponen factores de riesgo cardiovascular independientes y son más frecuentes en pacientes con enfermedad grave y edad avanzada.

Además, la presencia de clínica neurológica se asocia con una mayor mortalidad, aunque podría deberse también a sesgo por factores de confusión.

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones: en primer lugar, el riesgo de sesgo de publicación es alto, ya que los estudios relacionados con los efectos

neuroológicos de la COVID-19 son aún insuficientes. Además, la mayoría de datos provienen de países con ingresos medios y altos, como China y países de Europa, siendo limitados los datos de países de África o Sudamérica con bajos ingresos, por lo que diversas zonas no están suficientemente representadas. En segundo lugar, el riesgo de sesgo por factores de confusión es elevado, ya que en muchos estudios no se controla la presencia de comorbilidades como los factores de riesgo cardiovascular o la presencia de trastornos neurológicos previos, que podrían influir en el curso de la enfermedad y en la presencia de síntomas neurológicos asociados, lo que limita confirmar su asociación con la gravedad y mortalidad de la COVID-19. En tercer lugar, la mayoría de estudios se basan en datos de pacientes hospitalizados, por lo que se puede subestimar la prevalencia de síntomas neurológicos leves y sobreestimar la de manifestaciones graves, de modo que no se pueden generalizar las conclusiones. En cuarto lugar, la mayoría de estudios realizados hasta el momento son retrospectivos o de corto seguimiento y no permiten analizar la posible aparición tardía de secuelas neurológicas ni analizar las tendencias temporales de los síntomas, lo que podría tener interés en relación a las manifestaciones neurológicas asociadas a las diferentes cepas. En quinto lugar, el diagnóstico de las diferentes manifestaciones neurológicas no sigue criterios estandarizados para todos los estudios analizados, por lo que podría conducir a sesgos de información. Finalmente, aunque se han descrito diversas manifestaciones neurológicas no se dispone de datos suficientes para una descripción detallada del mecanismo patogénico de estas, ya que pocos estudios contienen información sobre técnicas avanzadas de diagnóstico, como pruebas de neuroimagen o punción lumbar, y la mayoría de estudios no informan del momento del inicio de los síntomas neurológicos, lo que limita la comprensión de la causa de estos.

En esta revisión sistemática se recopila la evidencia publicada hasta el momento sobre los efectos neurológicos de la COVID-19, lo que puede ser de utilidad en la práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2 con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como en las futuras líneas de investigación sobre el tema tratado.

Sin embargo, se necesitan más investigaciones para evaluar correctamente la afectación del sistema nervioso por el SARS-CoV-2. Se requieren estudios bien diseñados y con una muestra representativa de la población para minimizar el riesgo

de sesgos y poder evaluar las características clínicas de síntomas neurológicos asociados al SARS-CoV-2 y la gravedad de estos, así como estudios neuroanatomopatológicos para comprender mejor los mecanismos patogénicos subyacentes. Asimismo, se requieren estudios de largo seguimiento para evaluar las posibles complicaciones a largo plazo de las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. OMS. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
2. Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) - Síntomas [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
3. Preguntas y respuestas sobre la transmisión de la COVID-19 [Internet]. OMS. [citado 2 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
4. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];32(1):20-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cuadro-clinico-del-covid-19-S0716864020300912>
5. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. Neurol Argent [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 11 de marzo de 2022];12(4):271-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurolgicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689>
6. Mitchell SV, Brett LC, Igor JK. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 1 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions>
7. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). J Neurol [Internet]. 2021 [citado 2 de marzo de 2022];268(9):3059-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826147/>

8. Di Carlo DT, Montemurro N, Petrella G, Siciliano G, Ceravolo R, Perrini P. Exploring the clinical association between neurological symptoms and COVID-19 pandemic outbreak: a systematic review of current literature. *J Neurol* [Internet]. 2021 [citado 2 de marzo de 2022];268(5):1561-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395578/>
9. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurol Argent* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];12(4):271-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurológicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689>
10. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol* [Internet]. 2021 [citado 2 de marzo de 2022];268(2):392-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370630/>
11. Marshall M. COVID and the brain: researchers zero in on how damage occurs. *Nature* [Internet]. 7 de julio de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];595(7868):484-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01693-6>
12. Jensen-Kondering U, Neumann A, Margraf NG, Gövert F, Brüggemann N, Schunk D, et al. Cerebral Imaging in Patients with COVID-19 and Neurological Symptoms: First Experience from two University Hospitals in Northern Germany. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr* [Internet]. junio de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];193(6):667-71. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1265-7209>
13. Neumann B, Schmidbauer ML, Dimitriadis K, Otto S, Knier B, Niesen WD, et al. Cerebrospinal fluid findings in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol Sci* [Internet]. 15 de noviembre de 2020 [citado 1 de marzo de 2022];418:117090. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417278/>
14. García-Azorín D, Abildúa MJA, Aguirre MEE, Fernández SF, Moncó JCG, Guijarro-Castro C, et al. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the

Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *J Neurol Sci* [Internet]. 15 de abril de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];423:117283. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7749644/>

15. Mao XY, Jin WL. Cell perturbation in choroid plexus and cortex aiding COVID-19 neurological symptoms. *Sci Bull* [Internet]. 30 de diciembre de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];66(24):2442-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8400453/>

16. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* [Internet]. 8 de julio de 2020 [citado 1 de marzo de 2022];143(10):3104-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454352/>

17. Ermis U, Rust MI, Bungenberg J, Costa A, Dreher M, Balfanz P, et al. Neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional monocentric study of hospitalized patients. *Neurol Res Pract* [Internet]. 12 de marzo de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];3:17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7953515/>

18. Hess DC, Rutkowski E, Morgan J, McCluskey L. COVID-19 and neurological symptoms: is the SARS-CoV-2 virus neurotropic? *Cond Med* [Internet]. octubre de 2020 [citado 1 de marzo de 2022];3(5):241-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205429/>

19. Song E, Bartley CM, Chow RD, Ngo TT, Jiang R, Zamecnik CR, et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med* [Internet]. 3 de mayo de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];2(5):100288. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8091032/>

20. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun* [Internet]. marzo de 2021 [citado 1 de

marzo de 2022];93:415-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834471/>

21. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurología* [Internet]. 1 de abril de 2020 [citado 1 de marzo de 2022];35(3):170-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-es-esperable-que-haya-cuadros-S0213485320300657>

22. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* [Internet]. febrero de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];24(2):168-75. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41593-020-00758-5>

23. Moonis G, Mitchell R, Szeto B, Lalwani AK. Radiologic Assessment of the Sinonasal Tract, Nasopharynx and Mastoid Cavity in Patients with SARS-Cov-2 Infection Presenting with Acute Neurological Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. noviembre de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];130(11):1228-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879045/>

24. Finsterer J, Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2 de junio de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];10.1002/jmv.26000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272942/>

25. Llorens S, Nava E, Muñoz-López M, Sánchez-Larsen Á, Segura T. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Front Immunol* [Internet]. 26 de abril de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];12:665300. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107207/>

26. Welcome MO, Mastorakis NE. Neuropathophysiology of coronavirus disease 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2021 [citado 2 de marzo de 2022];29(4):939-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8021940/>

27. Cosentino G, Todisco M, Hota N, Della Porta G, Morbini P, Tassorelli C, et al. Neuropathological findings from COVID-19 patients with neurological symptoms argue against a direct brain invasion of SARS-CoV-2: A critical systematic review. *Eur J Neurol* [Internet]. 17 de agosto de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];10.1111/ene.15045. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444743/>
28. García-Azorín D, Trigo J, Martínez-Pías E, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B, et al. Neurological symptoms in Covid-19 patients in the emergency department. *Brain Behav* [Internet]. 22 de febrero de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];11(4):e02058. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7994975/>
29. Portela-Sánchez S, Sánchez-Soblechero A, Melgarejo Ojalora PJ, Rodríguez López Á, Velilla Alonso G, Palacios-Mendoza MA, et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. *Eur J Neurol* [Internet]. 3 de febrero de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];10.1111/ene.14748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8013314/>
30. Blanco-Palmero VA, Azcárate-Díaz FJ, Ruiz-Ortiz M, Laespada-García MI, Rábano-Suárez P, Méndez-Guerrero A, et al. Serum and CSF alpha-synuclein levels do not change in COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Neurol* [Internet]. 2021 [citado 1 de marzo de 2022];268(9):3116-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7892700/>
31. Cunningham JL, Virhammar J, Rönnerberg B, Castro Dopico X, Kolstad L, Albinsson B, et al. Anti-SARS-CoV2 antibody responses in serum and cerebrospinal fluid of COVID-19 patients with neurological symptoms. *J Infect Dis*. 21 de marzo de 2021;jiab153.
32. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encefalopatías y encefalitis durante la infección aguda por SARS-CoV2. Registro de la Sociedad Española de Neurología SEN COVID-19. *Neurol Barc Spain* [Internet]. marzo de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];10.1111/ene.15045. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444743/>

- 2022];36(2):127-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833484/>
33. Wildwing T, Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 28 de enero de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];12:2040622320976979. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7970685/>
34. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci* [Internet]. 17 de noviembre de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670015/>
35. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology* [Internet]. 7 de diciembre de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];97(23):e2269-81. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/97/23/e2269>
36. Wnuk M, Sawczyńska K, Kęsek T, Wrona P, Chatys-Bogacka Ż, Mazurkiewicz I, et al. Neurological symptoms in hospitalised patients with COVID-19 and their association with in-hospital mortality. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(3):314-21.
37. Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. COVID-19 outcomes of 10,881 patients: retrospective study of neurological symptoms and associated manifestations (Philippine CORONA Study). *J Neural Transm* [Internet]. 2021 [citado 2 de marzo de 2022];128(11):1687-703. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8391861/>
38. Kleineberg NN, Knauss S, Gülke E, Pinnschmidt HO, Jakob CEM, Lingor P, et al. Neurological symptoms and complications in predominantly hospitalized COVID-19 patients: Results of the European multinational Lean European Open Survey on SARS-Infected Patients (LEOSS). *Eur J Neurol* [Internet]. 3 de septiembre

de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];10.1111/ene.15072. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444823/>

39. Moro E, Taba P. COVID-19: An unforgettable challenge for the neurology community. *Eur J Neurol* [Internet]. 14 de junio de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];10.1111/ene.14937. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8239591/>

40. Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, Romero-Fábrega JC, Rivero Rodríguez M, Ruiz Giménez JA, et al. Ictus isquémico e infección por SARS-CoV-2, ¿asociación casual o causal? *Neurología* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];35(5):295-302. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-ictus-isquemico-e-infeccion-por-S0213485320300955>

41. Vakili K, Fathi M, Hajiesmaeili M, Salari M, Saluja D, Tafakhori A, et al. Neurological Symptoms, Comorbidities, and Complications of COVID-19: A Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Eur Neurol* [Internet]. 27 de mayo de 2021 [citado 2 de marzo de 2022];1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247834/>

42. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. diciembre de 2020;41(12):3437-70.

43. Beghi E, Helbok R, Crean M, Chou SHY, McNett M, Moro E, et al. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol*. octubre de 2021;28(10):3303-23.

44. Diezma-Martín AM, Morales-Casado MI, García-Alvarado N, Vadillo Bermejo A, López-Ariztegui N, Sepúlveda Berrocal MA. Temblor y ataxia en COVID-19. *Neurología* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];35(6):409-10. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-temblor-ataxia-covid-19-S0213485320301420>

45. Wang Y, Wang Y, Huo L, Li Q, Chen J, Wang H. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. *J Neurol* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 2 de marzo de 2022];269(3):1071-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10771-8>
46. Kumar S, Pati BK, Singh C, Sarfraz A. Acute Necrotizing Encephalitis as a Probable Association of COVID-19. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 30 de octubre de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];24(10):991-4. Disponible en: <https://www.ijccm.org/doi/10.5005/jp-journals-10071-23636>
47. Escalada Pellitero S, Garriga Ferrer-Bergua L. Paciente con clínica neurológica como única manifestación de infección por SARS-CoV-2. *Neurología* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];35(4):271-2. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-paciente-con-clinica-neurologica-como-S0213485320300785>
48. Doty RL. The mechanisms of smell loss after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 1 de marzo de 2022];20(9):693-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324112/>
49. Guijarro-Castro C, Rosón-González M, Abreu A, García-Arratibel A, Ochoa-Mulas M. Síndrome de Guillain-Barré tras infección por SARS-CoV-2. Comentarios tras la publicación de 16 nuevos casos. *Neurología* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];35(6):412-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-sindrome-guillain-barre-tras-infeccion-por-S0213485320301390>
50. Velayos Galán A, del Saz Saucedo P, Peinado Postigo F, Botia Paniagua E. Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por SARS-CoV-2. *Neurología* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];35(4):268-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-sindrome-guillain-barre-asociado-infeccion-por-S0213485320300724>
51. Pérez Álvarez ÁI, Suárez Cuervo C, Fernández Menéndez S. Infección por SARS-CoV-2 asociada a diplopía y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. *Neurología* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 2 de marzo de 2022];35(4):264-5.

Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-infeccion-por-sars-cov-2-asociada-diplopia-S0213485320300682>