

Manifestaciones neurológicas en el transcurso de la infección por sars-cov-2

Neurological manifestation report in curse of sars-cov-2 infection

Yanot González González¹ 

Dora María Castro Torres¹ 

Virgen Aniuska Aguilar Acuña² 

¹Hospital Pediátrico Provincial “Octavio Concepción y de la Pedraja”, Holguín, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Lucía Íñiguez Landín”, Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yanot@infomed.sld.cu

Recibido: 25/01/2022.

Aprobado: 09/06/2022.

RESUMEN

Se realizó una revisión de las bases de datos que se encuentran en Infomed, PubMed, Scopus y LILACS de la afectación neurológica durante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), usando como descriptores los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2” y “manifestaciones neurológicas”, en trabajos publicados en idioma inglés y español entre Diciembre de 2019 y Abril 2021. Las principales afectaciones del SARS-CoV-2 descritas a nivel del sistema nervioso central fueron las enfermedades cerebrovasculares, alteraciones de la consciencia, encefalitis y meningoencefalitis. Las afectaciones del sistema nervioso periférico incluyen anosmia, ageusia, neuropatías de pares craneales, síndrome de Guillain Barré y del músculo (miopatía, rabdomiolisis) entre otras. El SARS-CoV-2 ocasiona múltiples afectaciones a nivel del sistema nervioso. En el contexto epidemiológico actual, ante la aparición de manifestaciones neurológicas a cualquier edad, se debe descartar la posible infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, manifestaciones neurológicas COVID-19

ABSTRACT

A review of databases found in Infomed, PubMed, Scopus and LILACS of neurological involvement during SARS-CoV-2 (COVID-19) infection was carried out, using as descriptors the terms "COVID-19", "SARS-CoV-2" and "neurological manifestations", in articles published in English and Spanish language from December 2019 to April 2021. The main SARS-CoV-2 events described at the central nervous system level were cerebrovascular disease, alterations in consciousness, encephalitis and meningoencephalitis. Peripheral nervous system disorders include anosmia, ageusia, cranial nerve neuropathies, Guillain Barré syndrome and muscle disorders (myopathy, rhabdomyolysis), among others. SARS-CoV-2 causes multiple disturbances at the nervous system level. In the current epidemiological context, when neurological events appear at any age, SARS-CoV-2 infection should be ruled out.

Keywords: SARS-CoV-2 Virus, Coronavirus neurological manifestations

Introducción

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), agente causal de la COVID-19 (Coronavirus disease-2019; enfermedad por coronavirus-19, OMS, febrero 2020), es una enfermedad respiratoria aguda enormemente contagiosa. Descrita por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, la enfermedad se extendió rápidamente por todo el mundo.^(1,2,3,4,5)

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, que integran también los virus que ocasionan el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV). Tiene una apariencia semejante a la corona solar ("coronavirus"), con una cadena de ARN monocatenario de 29 891 nucleótidos, recubierto por una envoltura lipídica con tres proteínas, la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana) y la proteína S (Spike, espícula).^(1,5,6,7)

La proteína S permite la unión del virus a su receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una proteína localizada en la superficie de la membrana celular.^(1,4,5,8,9,10,11)

La COVID-19 es una zoonosis. El análisis filogenético sugiere que los murciélagos podrían ser el huésped original del virus y el pangolín malayo (*Manis javanica*), el huésped intermediario que facilitó la mutación del coronavirus y su paso posterior al hombre.^(9,12,13)

Desarrollo

Se realizó una revisión de las bases de datos que se encuentran en SciELO, PubMed, SCOPUS y LILACS, del estado actual del conocimiento acerca de la afectación neurológica durante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), usando como descriptores los términos "COVID-19", "SARS-CoV-2" y "manifestaciones neurológicas", en trabajos publicados en idioma inglés y español entre diciembre de 2019 y abril de 2021.

SARS-CoV-2

Un esquema representativo del SARS-CoV-2 aparece en la fig. 1.

La ACE-2 es una proteína transmembranar presente en el tracto respiratorio, fundamentalmente en las células alveolares tipo 2 del parénquima pulmonar, el endotelio vascular, corazón, riñón,

estómago, vejiga, esófago, intestino, células epiteliales de la lengua, células gliales, neuronas (menor cantidad) y escasa en el cerebelo. Es una peptidasa que cataliza la transformación de la angiotensina II en el heptapéptido angiotensina-1-7 [ANG (1-7)], un antagonista funcional de la angiotensina II.^(3,4,14,15,16,17,18,19)

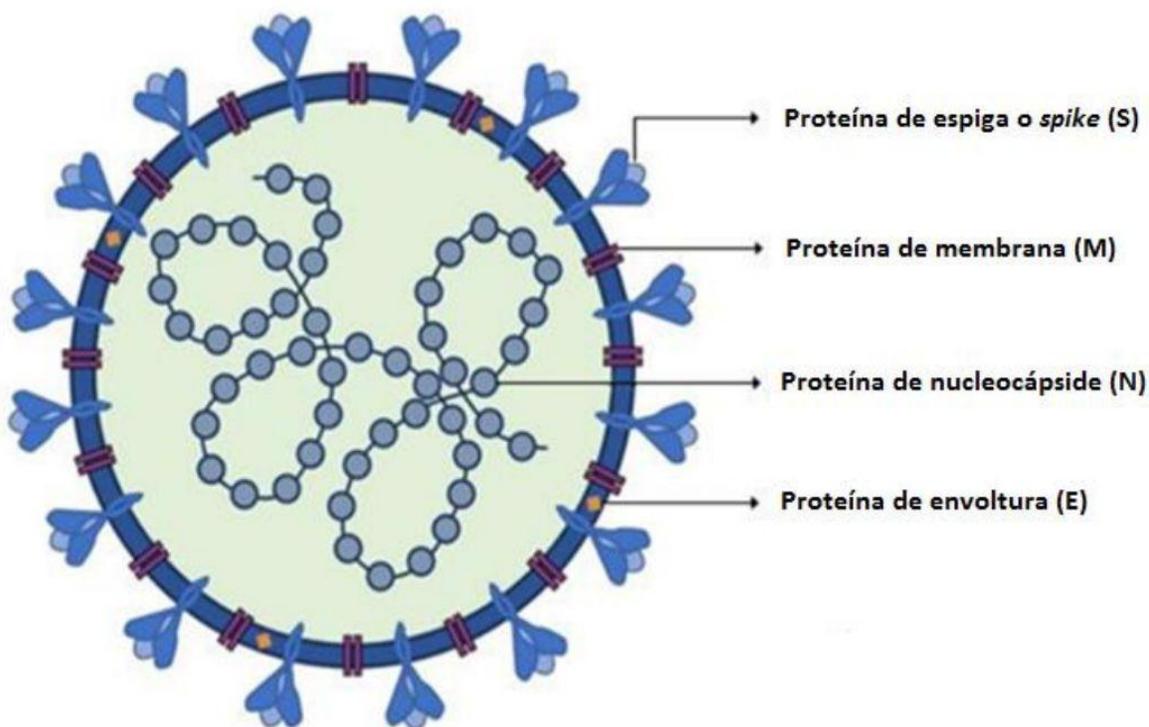


Fig.1. Diagrama esquemático del SARS-CoV-2

Tomado de: Sotomayor Lugo F, Corbacho Padilla JM, Valiente Linares AM, Benítez Cordero Y, Viera González T. General aspects about the structure of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2020 [citado 24 Jun 2021]; 39(3):e867. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000300025&lng=e

Obra bajo una licencia Creative Commons CC BY-NC 4.0.(7)

A diferencia de la angiotensina II, que provoca vasoconstricción intensa de la circulación esplácica y renal, la ANG (1-7) ocasiona vasodilatación y reducción de la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión y otros procesos vasculares y pulmonares.^(14,15,16,17,18,19)

La proteína spike(S) del SARS-CoV-2 posee dos subunidades, la subunidad S1 y S2. La S1 se une al receptor de la ACE-2, la subunidad S2 determina la fusión de la membrana del virus con la membrana de la célula huésped.^(15,16,17,18,19)

La infección por SARS-CoV-2 provoca una infección respiratoria cuyas manifestaciones clínicas incluyen fiebre, tos seca, disnea, cansancio y distrés respiratorio agudo. Los pacientes pueden tener síntomas leves como odinofagia, anosmia, ageusia, mialgias, diarreas, cefaleas y un alto número son asintomáticos. La enfermedad puede afectar múltiples órganos, incluido el sistema nervioso central, periférico y el músculo.^(1,10,17)

El virus puede tener un alto potencial neuroinvasivo debido a su alta afinidad por el receptor de ACE-2 (10 a 20 veces mayor que otros coronavirus humanos). La presencia del SARS-CoV-2 en los centros cardiorrespiratorios del tallo cerebral podría asociarse con las dificultades respiratorias reportadas en los pacientes con COVID-19.^(18,19)

Los mecanismos fisiopatológicos invocados en la producción del daño al sistema nervioso por los coronavirus son múltiples. Incluyen la lesión directa causada por el virus con inflamación y reacción desmielinizante, el daño pulmonar con hipoxemia que ocasiona secundariamente hipoxia e induce metabolismo anaerobio con edema celular, isquemia y vasodilatación de la circulación cerebral.⁽¹⁰⁾

Otros mecanismos señalados son el daño al sistema nervioso mediado por la respuesta inmune; la hipertensión causada por la unión del virus a los receptores de ACE-2 y el daño a la barrera hematoencefálica.⁽¹⁰⁾

El grado de afectación del sistema nervioso durante la infección por el SARS-CoV-2 depende de factores virales, factores del huésped (como la edad avanzada, comorbilidades asociadas, inmunosupresión) y de la interacción virus-huésped.⁽¹¹⁾

Afectación del sistema nervioso central

Los primeros reportes de estudios realizados en China refieren que alrededor de un 36% de los pacientes presentó síntomas neurológicos, la mayoría de las cuales de aparición temprana en el curso de la enfermedad (1-2 días). Estudios posteriores confirmaron que algunos pacientes presentan síntomas de afectación del sistema nervioso antes de tener síntomas respiratorios.^(1,10)

La afectación del sistema nervioso por COVID-19 es más frecuente en pacientes con infecciones graves y asociado a riesgo cardiovascular. En los hallazgos anatomopatológicos de los fallecidos se encuentra edema cerebral, degeneración y necrosis de las neuronas.^(1,11,20)

Enfermedad cerebrovascular

Investigaciones en Estados Unidos, Francia, China y otros países reportan la aparición de enfermedad cerebrovascular en pacientes con COVID-19. La unión del virus SARS-CoV-2 a los receptores ACE-2, puede ocasionar hipertensión arterial y aumentar el riesgo de hemorragia intracraneal. En los pacientes graves de COVID-19 se describen niveles elevados de angiotensina II en relación con la carga viral y el daño pulmonar.^(1,5,7,10,11,14,21,22)

En los pacientes críticos con COVID-19 y trombocitopenia severa, se eleva el riesgo de hemorragia cerebral. Se reporta además hemorragia subaracnoidea, infarto cerebral isquémico y trombosis de senos venosos. La tormenta de citoquinas, el aumento del dímero D, la microangiopatía y los trastornos de la coagulación, pueden aumentar el riesgo de ictus, tanto isquémico como hemorrágico.^(1,10,11,21,22)

La tormenta de citocinas es una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, caracterizada por una liberación excesiva de factores proinflamatorios tales como interleucina IL 6, IL 12, IL 15 y factor de necrosis tumoral alfa.⁽²⁰⁾

La enfermedad cerebrovascular se asocia con edad avanzada, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes, disfunción hepática y renal. Las complicaciones cerebrovasculares son menos comunes en los niños que en los adultos.^(1,10,11,21,22)

Alteración de la conciencia

Las alteraciones de la conciencia incluyen síndrome confusional y encefalopatía leve-moderada (28,3%). Puede deberse a causas tóxicas, metabólicas o a la hipoxia resultante del daño pulmonar. Se describen en relación con la edad avanzada, comorbilidades asociadas o deterioro cognitivo previo. El delirium se ha asociado a un aumento de mortalidad por COVID-19.^(7,10,21,22,24)

Cefalea

La cefalea es un síntoma inespecífico de la COVID-19. En los estudios en Wuhan, China su incidencia fue de un 13% de los pacientes. No obstante, debe tenerse presente que algunas de las complicaciones neurológicas ocasionadas por esta enfermedad se acompañan de cefalea.^(1,24)

Vértigo

El vértigo ha sido reportado como un síntoma de la COVID-19. En Wuhan, China se presentó en el 17% de los pacientes estudiados.⁽¹⁾

Ansiedad, depresión, trastornos del sueño

Estos síntomas se han descrito en pacientes afectados de COVID-19.⁽²²⁾

Encefalitis viral y meningoencefalitis

Se han descrito casos de encefalitis viral asociados a COVID-19, con neumonía e hipoxia grave. Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, cefalea, crisis convulsivas, trastornos conductuales y alteraciones de la conciencia. La meningoencefalitis por SARS-CoV-2 cursa con alteración de la conciencia, vómitos, fiebre y crisis convulsivas generalizadas.^(1,10,21,20,22)

Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda

La Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda es una enfermedad rara, se han descrito algunos casos en pacientes afectados por COVID-19. Su origen se ha relacionado con la tormenta de citoquinas que ocasiona la COVID-19.^(21,23,25)

Crisis convulsivas

Existen informes de crisis convulsivas tónico-clónicas en pacientes con COVID-19. En los neonatos se han reportado episodios de crisis convulsivas en el curso de la enfermedad.^(7,25)

Mielitis

El primer caso de mielitis fue descrito en Wuhan, en el transcurso de una neumonía por COVID-19, fiebre y la aparición subsiguiente de una paraplejía aguda flácida.

Mioclono generalizado

Se han descrito pacientes con mioclono generalizado que pueden ser desencadenados por estímulos táctiles, auditivos y el movimiento voluntario, de predominio en extremidades superiores, nasofaríngeas y faciales, con respuesta exagerada al sobresalto, en algunos casos precedidos por anosmia e hipersomnias. La punción lumbar y los estudios de neuroimágenes son normales. Los pacientes responden al tratamiento con metilprednisolona.

Ataxia

Se han reportado pocos casos de ataxia en pacientes con COVID-19, lo cual pudiera obedecer a la menor expresión del receptor ACE-2 en el cerebelo. En algunos casos la ataxia precedió en varios días a las manifestaciones respiratorias.⁽¹⁶⁾

Sistema nervioso periférico y músculo

Las alteraciones del olfato y el gusto son muy frecuentes en el curso de la COVID-19. Otras afectaciones al sistema nervioso periférico son menos frecuentes.^(1,17,24,26)

Pérdida gusto (ageusia)

Su reporte varía desde un 6% hasta un 88% de los pacientes.^(1,17)

Pérdida del olfato (anosmia/hiposmia)

Su incidencia varía desde un 5% a 85,6% según el estudio. Puede aparecer en ausencia de síntomas nasales y de forma brusca. La pérdida del olfato puede aparecer precozmente durante la infección y es más frecuente en cuadros ligeros de COVID-19, observados en niños y adolescentes.^(1,17,24,26)

Síndrome de Guillain-Barré

Se reporta la aparición del síndrome de Guillain-Barré con un intervalo de 5-10 días después del inicio de los síntomas respiratorios. Los pacientes cursaron con tetraplejía flácida, arreflexia, parestesia de extremidades, diplejía facial y puede haber falla respiratoria. Sin embargo, el síndrome de Guillain-Barré puede aparecer antes de las manifestaciones típicas de la COVID-19.^(20,21,22,23,24,28,26)

Parálisis facial y de nervios oculomotores

El compromiso de los nervios craneales puede ocurrir en ausencia de otros síntomas neurológicos.^(17,24,23)

Síndrome de Miller-Fisher (oftalmoplegía, ataxia y arreflexia)

Con buena respuesta a inmunoglobulinas.

Miopatía

Las mialgias se reportan en un 27-50% de los pacientes. Aunque puede ser un síntoma inespecífico, se asocia a niveles elevados de las enzimas creatina-quinasa y lactato-deshidrogenasa en relación directa con el nivel de afectación muscular. La miositis y rhabdomiolisis ha sido descrita en pacientes afectados por la COVID-19.^(1,17,28,27)

Niños y COVID-19

Los niños afectados por la COVID-19 pueden tener síntomas de afectación al sistema nervioso central y periférico, incluso en ausencia de síntomas respiratorios. Pueden aparecer síntomas asociados a la lesión del esplenio del cuerpo calloso. La afectación muscular se ha observado en asociación al síndrome inflamatorio multisistémico.^(24,23)

En los neonatos se ha descrito irritabilidad, hipertonía de los miembros y aumento de los reflejos osteotendinosos sin clonus.

Se han descrito casos de neonatos con episodios de apnea como manifestación inicial de la COVID-19, sin síntomas respiratorios y examen neurológico normal.^(28,29,30)

Enfermedad neuromuscular

En el curso de la COVID-19 se pueden exacerbar o descubrir enfermedades neuromusculares como miastenia gravis, síndrome de Eaton-Lambert, neuropatía motora multifocal, polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, neuropatías hereditarias, distrofias musculares, miopatías congénitas y mitocondriales.⁽¹⁶⁾

En adultos se ha señalado la posible afectación del centro cardiorrespiratorio en el tallo cerebral como causa de algunos trastornos respiratorios en pacientes con COVID-19, muerte súbita y la enfermedad de Ondina.^(31,32)

Conclusiones

El curso de la infección por SARS-CoV-2 varía desde un cuadro asintomático hasta una enfermedad grave y crítica (5%), con una letalidad aproximada de un 2,3%. El SARS-CoV-2 se une al receptor, la ACE-2, presente en la superficie de la membrana de múltiples células entre ellas, neuronas y células endoteliales.

El virus ocasiona disminución rápida del número de sinapsis y de las conexiones neuronales. La baja incidencia de encefalitis y meningoencefalitis, descrita en los pacientes afectados por SARS-CoV-2, se ha atribuido a la menor cantidad de receptores ACE-2 en las neuronas.

En el contexto epidemiológico actual, ante la aparición de manifestaciones neurológicas a cualquier edad, debe descartarse una posible infección por SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

1. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 [citado 02/01/2021]; 77(6):663-690. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
2. Ricardo Castro R. Coronavirus, una historia en desarrollo. *Rev Med Chile.* 2020 [citado 01/07/2021];148(2):143-144. Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v148n2/0717-6163-rmc-148-02-0143.pdf>
3. Díaz Armas M, Sánchez Artigas R, Matute Respo TS, Llumiquinga Achi RA. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Rev Inf Cient.* 2021 [citado 02/2022]; 100 (5) Disponible en:
<http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/363CubaDebate>. *La Covid-19 en el Mundo.* 31 Mayo 2021.

4. Expósito Lara A, Feria Díaz GE, González Benítez SN, Miguel Soca PE. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. Medisan. 2021 [citado 22/03/2022];25(6). Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3878>

5. Díaz Castrillón FJ, Toro Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med Laborat. 2020 [citado 01/03/2021];24(3). Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268>

6. Sotomayor Lugo F, Corbacho Padilla JM, Valiente Linares AM, Benítez Cordero Y, Viera González T. General aspects about the structure of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Rev Cubana Invest Bioméd. 2020 [citado 24/05/2021];39(3). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/867>

7. Vergara JP, Tolosa C. Covid 19: manifestaciones neurológicas. Acta Neurol Colomb. 2020 [citado 02/03/2022];36(2 Suppl 1): 7-10. Disponible en: <https://acnweb.org/es/acta-neurologica/volumen-36/211-volumen-36-no-2-suplemento-1-abril-junio-2020/1842-covid-19-manifestaciones-neurologicas.html>

8. Tolosa A. Coronavirus SARS-CoV-2: estructura, mecanismo de infección y células afectadas. España: Genética Médica News;18/05/2020. [citado 02/03/2022]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/

9. Domínguez L, Amador Bedolla C. El origen de COVID-19: lo que se sabe, lo que se supone y (muy poquito) sobre las teorías de complot. Edu Química. 2020 [citado 02/12/2021];31(2):3-11. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/75461/66809>

10 Ortiz Prado E, Escobar Espinosa C, Vásconez González E, Paz C, Espinosa PS. Complicaciones Neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2), revisión de la Literatura. Rev Ecuat Neurol. 2020 [citado 05/07/2021];29 (2). Disponible en:

http://revecuatneurol.com/magazine_issue_article/complicaciones-neurologicas-del-covid-19-sars-cov-2-revision-de-la-literatura-neurological-complications-of-covid-19-sars-cov-2-literature-review/

11. Tumino L, Álvarez HJM, Arturi J, Ciarrocchi NM, Fernanda Díaz M, Domeniconi G, et al. COVID-19: Fisiopatología y manifestaciones neurológicas. Rev Argentina Ter Int. 2020 [citado 05/07/2021];37(2). Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/716>

12. Cortés ME. Coronavirus zoonótico SARS-CoV-2: La búsqueda del misterioso hospedero intermediario. Rev Med Hered. 2020 [citado 05/11/2021];31(2). Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200138

13. Torres López J. ¿Cuál es el origen del SARS-CoV-2?. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020 [citado 02/05/2021];58(S1):1-2. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2020/ims201a.pdf>

14. Boron WF, Boulpaep EL. Regulación de la presión arterial y del gasto cardíaco. En: Boron WF, Boulpaep EL. Fisiología Médica. 3ª ed. España: Elsevier; 2017.

15. Pastrian Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. Int J Odontostomat. 2020 [citado 05/04/2021];14(3).

Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=en&nrm=iso&tlng=en

16. Bender del Busto JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD, Rodríguez Labrada R, Velázquez Pérez LC. Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. Anales de la ACC. 2020 [citado 05/02/2021];10(2). Disponible en:

<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/855/862>

17. Brito Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Ramos Casals M, Sequeira Aymar E, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica. Barcelona, España: SCMFC. 2020 [citado 02/05/2021]. Disponible en:

https://www.semfyc.es/?download_file=68268&key=aaa72d43c9f3dbb321de7d6a2f4de882&fre e=1

18. Monroy Gómez J, Torres Fernández O. Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso. ¿Qué esperar del SARS-CoV-2? Biomédica. 2020 [citado 05/07/2021];40(Suppl 2):173-179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7676825/>

19. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Alaoui Faris ME, Katrak SM, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. J Neurol Sci. 2020 [citado 05/06/2021]; 414:116884. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X20302203>

20. Orozco Hernández JP, Marin Medina DS, Sánchez Duque JA. Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2. Semergen. 2020 [citado 02/07/2021];46(S1):106-108. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-manifestaciones-neurológicas-infección-por-sars-cov-2-S113835932030143X>

21. Carod Artal FJ. Complicaciones Neurológicas por coronavirus y COVID 19. Rev Neurol. 2020 [citado 04/02/2021];70(9):311-322. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2020179>

22. WHO. COVID-19. Clinical management. Living guidance. Ginebra: WHO;2021 [citado 02/07/2022]. Disponible en:

https://resourcecentre.savethechildren.net/pdf/who-2019-ncov-clinical-2021.1-eng_1.pdf/

23. Lindan CE, Mankad K, Ram D, Kociolek LK, Silvera VM, Boddaert N, et al. Neuroimaging manifestations in children with SARS-CoV-2 infection: a multinational, multicenter collaborative study. Lancet Child Adolesc Health. 2021 [citado 25/07/2021];5(3):167-177. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235246422030362X?via%3Dihub>

24. Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para neurólogos general. España: Ediciones SEN;2020 [citado 02/04/2021]. Disponible en:

http://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf

25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. Radiology. 2020 [citado 02/07/2021]; 296(2):E119-E120. Disponible en:

<https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201187>

26. García Zacarías J, Pérez Rodríguez M, Bender del Busto JE. Covid-19. Manifestaciones neurológicas. Gac Méd Espirit. 2020 [citado 02/07/2021];22(1):1-6. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212020000100001

27. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. Neurology. 2020 [citado 02/07/2020];94(22):959-969. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/94/22/959>

28. Ricardo Castro L. Coronavirus, una historia en desarrollo. Rev Med Chile. 2020 [citado 09/10/2021];148(2):143-144. Disponible en:

https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872020000200143&script=sci_arttext&tlng=en

29. González Brabin A, Iglesias Bouzas MI, Nieto Moro M, Martínez de Azagra Garde A García-Salido A. Apnea neonatal como manifestación inicial de infección por SARS-CoV-2. An Pediatr. (Barc) 2020 [citado 05/05/2021]; 93(3):215-216. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287433/>

30. León-Castellón R, Bender del Busto JE, Velázquez Pérez LC. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. Anales de la ACC. 2020 [citado 27/08/2022];10(2). Disponible en:

<http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760>

31. Eden A, Kanberg N, Gostner J, Fuchs D, Hagberg L, Andersson LM, et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. Neurology. 2021 [citado 05/04/2022];96(2):294-300. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/96/2/e294>

32. Nath A. Neurologic Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Continuum (Minneap Minn). 2021 [citado 02/07/2022];27(4):1051-1065. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9527260/>

Financiamiento

No hay fuentes de financiamiento

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses

Contribución de los autores

Conceptualización: Yanot González González

Curación de datos: Yanot González González, Dora María Castro Torres, Virgen Aniuska Aguilar Acuña.

Análisis formal: Yanot González González, Dora María Castro Torres

Investigación: Yanot González González

Metodología: Yanot González González

Administración del proyecto: Yanot González González

Recursos: Yanot González González, Dora María Castro Torres, Virgen Aniuska Aguilar Acuña

Supervisión: Yanot González González, Dora María Castro Torres, irgen Aniuska Aguilar Acuña

Validación: Yanot González González, Dora María Castro Torres, Virgen Aniuska Aguilar Acuña.

Visualización: Yanot González González, Dora María Castro Torres, Virgen Aniuska Aguilar Acuña

Redacción del borrador original: Yanot González González

Revisión y edición: Yanot González González, Dora María Castro Torres, Virgen Aniuska Aguilar Acuña



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)