

Alteraciones neurológicas y Covid-19

Neurological disorders and Covid-19

Johanna Belén Toral Zeballos ^{1*}



Aldo Israel Lucero Zuloaga ²



Andrea Nicole Ordóñez Ortiz ³



Jefferson Paulo Pereira Galarza ⁴



Ángel Gabriel Toro Loayza ⁵



¹ Centro de Salud Boca de Caña. Ecuador.

² Centro de salud el triunfo. Ecuador.

³ Clínica Clisaisa. Ecuador. Ecuador.

⁴ Clínica Reina del Cisne. Ecuador.

⁵ Centro de Salud B Piñas. Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: belentoral95@gmail.com

Recibido: 15/02/2023

Aprobado: 14/04/2023

RESUMEN

Las manifestaciones neurológicas comúnmente reportadas en pacientes con COVID-19 se describieron desde los primeros estudios realizados en el 2019. Estas tienen un espectro variable, desde cefalea y alteraciones en el sentido del gusto u olfato hasta la enfermedad cerebrovascular tipo isquémico y hemorrágico. Se realizó una revisión de la literatura que abarcó de enero a noviembre de 2022 en las bases de datos PubMed, EBSCO, ClinicalKey, Scopus y HighWire sobre las alteraciones neurológicas provocadas por la COVID-19. La capacidad potencial de neuro-invasión de los coronavirus está bien documentada en la mayor parte de los coronavirus humanos (OC-43, 229E, MERS y SARS) y en algunos coronavirus animales. Se han descrito síntomas neurológicos en pacientes afectados por COVID-19, como cefalea, mareo, mialgias y anosmia, así como casos de encefalopatía, encefalitis, encefalopatía

ABSTRACT

Commonly reported neurological symptoms in patients with COVID-19 were described from the first studies performed in 2019. These symptoms have a variable spectrum, from headache and disorders of the sense of taste or smell to ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease. A literature review covering January to November 2022 was conducted in PubMed, EBSCO, Clinicalkey, Scopus and HighWire databases on neurological alterations caused by COVID-19. The potential neuro-invasive capacity of coronaviruses is well documented in most human coronaviruses (OC-43, 229E, MERS, and SARS) and in some animal. Neurological symptoms have been described in patients affected by COVID-19, such as headache, dizziness, myalgia and anosmia, as well as cases of encephalopathy, encephalitis, hemorrhagic necrotizing encephalopathy, stroke, epileptic seizures, rhabdomyolysis and Guillain-Barré syndrome, associated with the SARS-CoV-2 infection. The

necrotizante hemorrágica, ictus, crisis epilépticas, rabdomiólisis y síndrome de Guillain-Barré, asociados a la infección por el SARS-CoV-2. Los síntomas del COVID-19 son diversos y conocer las manifestaciones neurológicas más frecuentes es de gran importancia para dar inicio al tratamiento oportuno, aún falta más información para conocer el pronóstico y el manejo de las secuelas en pacientes con manifestaciones neurológicas en COVID-19 severo. Estos estudios pueden realizarse en el seguimiento de pacientes diagnosticados. Este trabajo tiene como objetivo actualizar los efectos del SARS-CoV-2 en el encéfalo, así como las complicaciones neurológicas de la COVID-19.

Palabras claves: COVID-19, síntomas neurológicos, SARS

symptoms of COVID-19 are diverse and knowing the most frequent neurological manifestations is of great importance to initiate timely treatment. More information is still needed to find out the prognosis and management of the sequelae in patients with neurological manifestations in severe COVID-19. These studies can be performed in the follow-up of diagnosed patients. This work aims to update the effects of SARS-CoV-2 on the brain, as well as the neurological complications of COVID-19.

Keywords: COVID-19, neurological symptoms, SARS

Introducción

Las manifestaciones neurológicas comúnmente reportadas en pacientes con COVID-19 se describieron desde los primeros estudios realizados en el 2019.^(1,2) En Wuhan, China, de 214 pacientes con COVID, el 36,4% de los casos tuvieron síntomas neurológicos. Los pacientes con COVID-19 severo, en comparación con los pacientes no severos, presentaron manifestaciones neurológicas más graves (45,5% vs 30,2%), como enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica (5,7% vs 1%), alteraciones en el estado de conciencia (14,8% vs 2,4%) y manifestaciones musculares, como rabdomiólisis (19,3% vs 4,8%).^(1,2,3)

Estas tienen un espectro variable de presentación, desde cefalea y alteraciones en sentido del gusto u olfato hasta la enfermedad cerebrovascular tipo isquémico y hemorrágico. Las más frecuentes son las derivadas del sistema nervioso central: cefalea, encefalopatía y EVC; seguidas por las del sistema nervioso periférico: anosmia, disgeusia y miopatía.^(3,4,5,6)

La encefalitis se define como aparición una encefalopatía aguda y mantenida durante más de 24 h (incluye letargo, irritabilidad o cambios en el comportamiento) y evidencia de inflamación cerebral, manifestada mediante fiebre, vómitos, convulsiones, alteraciones del EEG y/o imágenes en TC o RM compatibles.^(7,8) Con la aparición del SARS-CoV-2, han aumentado los nuevos casos nuevos de encefalitis; si bien, el diagnóstico se basa en hallazgos clínicos y/o de

neuroimagen, ya que únicamente se ha conseguido aislar este virus en LCR de forma muy puntual y con medios poco asequibles, como la RT-PCR.^(1,7,9)

El COVID-19 no es un virus neurotrófico, su objetivo principal es el epitelio nasofaríngeo, por lo que la fisiopatología por la cual se produce la afectación neurológica no está del todo clara, y podrían existir varios mecanismos responsables. Se tendría que contemplar la diseminación transitoria del virus al LCR con títulos extremadamente bajos, lo que dificulta su aislamiento. Otra opción, es la encefalitis inmunomediada: el SARS-CoV-2 produciría una respuesta inmunológica y una activación de la cascada de citoquinas que provocarían el edema y la inflamación cerebral responsables del cuadro clínico.^(7,8,9,10,9,11)

Los autores de este trabajo se proponen como objetivo actualizar los conocimientos sobre los efectos del COVID-19 en el encéfalo fundamentalmente.

Método

Se realizó una revisión de la literatura que abarcó de enero a noviembre de 2022 en las bases de datos PubMed, EBSCO, Clinicalkey, Scopus y HighWire sobre las alteraciones neurológicas provocadas por la COVID-19.

Desarrollo

Epidemiología, vías de transmisión y estructura:

Los coronavirus son virus frecuentes y ampliamente distribuidos, causa de infecciones de las vías respiratorias superiores en la mayoría de los casos. Las manifestaciones clínicas son similares a la gripe y los síntomas más frecuentes son fiebre (90%), tos y mialgias (50%) y cefalea (10%). Algunos síntomas más específicos de la infección por SARS-CoV-2 son la anosmia y ageusia, que se han considerado síntomas precoces y afectan al 60% de los pacientes.^(10,12)

Los coronavirus que infectan a los humanos son responsables del 15 al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior; pueden causar infecciones respiratorias más graves, como bronquitis, bronquiolitis o SARS. Los brotes asociados al MERS-CoV y al SARS-CoV 1 y 2 han causado una elevada mortalidad en grupos de población más vulnerable, como ancianos y

personas inmunodeprimidas o con enfermedades graves.⁽¹³⁾ El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria a través de la dispersión de gotas de saliva que se propagan al toser o hablar. En hospitales y recintos cerrados pueden formarse aerosoles, con una capacidad de contagio mayor, en los que el virus perdura varias horas. Se ha evidenciado que se puede transmitir por fómites por su permanencia en superficies lisas. Estudios han mostrado que persiste 24 h en cartones y 72 h en superficies de acero inoxidable y plástico.⁽¹⁴⁾

Esta alta virulencia se las confieren las cuatro proteínas estructurales que son necesarias para el ensamblaje y la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2: glucoproteína S de superficie, proteína E de envoltura, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside, así como otras proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune.⁽¹⁵⁾ Se fija al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor.^(16,17) Tras la unión, se produce un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con la membrana de la célula infectada y la entrada del ARN genómico al compartimento intracelular. En el interior, se activa un proceso de traducción, se trata de un proceso muy dinámico en el que, después, las ARN polimerasas sintetizan ARN mensajeros subgenómicos, que a su vez se traducirán en proteínas víricas. Los viriones son transportados en vesículas y liberados para infectar a otras células.⁽¹⁸⁾

Efectos en el encéfalo:

A pesar de ser respiratorio se comporta como un virus neurotrópo que puede inducir trastornos neurológicos.^(19,20,21) Inicialmente el pensamiento científico se basó en que este virus sólo afectaba las vías respiratorias comportándose como una enfermedad respiratoria aguda, la cual con la evolución de la propia enfermedad se observó la aparición de alteraciones multisistémicas y neurológicas, las cuales todavía no se conoce el alcance de las secuelas a mediano y largo plazo. Es razonable pensar que el coronavirus puede afectar el bulbo olfatorio y luego el sistema nervioso central en las primeras etapas de la infección, con cefalea, anosmia, hiposmia y disgeusia como síntomas comunes. Las alteraciones de la conciencia pueden surgir como complicaciones del COVID-19 grave; se han expuesto diferentes teorías relacionadas a una alteración en la respuesta inmune provocada por el virus que conlleva a una toxicidad hipóxica por las lesiones desmielinizantes secundarias al estado proinflamatorio inducido por las citocinas.⁽²²⁾

Se han reportado casos que desarrollaron síntomas como debilidad en las extremidades inferiores y diplejía facial seguida de ataxia y parestesia asociado a síndrome de Guillain-Barré tras padecer COVID-19.^(23,24)

La aparición de estos síntomas se relacionan con la replicación viral acelerada, daño celular directo, alteraciones en la regulación de los procesos mitocondriales, la activación del complejo inmune y la liberación de mediadores químicos, las cuales son, entre otras, las causas de la aparición de los síntomas agudos en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y a largo plazo, provocan alteraciones cognitivas, neurodegeneración y desmielinización de las fibras nerviosas.^(22,24)

-Encefalopatía

Esta es una disfunción cerebral transitoria aguda que afecta el nivel de conciencia, que en el caso de la COVID-19 se asocia más a las personas de edad avanzada o con co-morbilidades.⁽¹⁹⁾

En los casos que se presente con anterioridad daño neurológico o síntomas respiratorios tienen mayor riesgo de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial; sufriendo hipoxia grave que a su vez aumenta el riesgo de desencadenar una encefalopatía de larga duración.⁽²⁵⁾

En un estudio realizado en el 2020, en China, el 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de conciencia, y tan sólo un 2,4% en las formas leves.⁽²⁾ Esta complicación puede deberse a causas tóxicas debido a los procesos metabólicos alterados por la incidencia de la enfermedad, influenciados por el uso de fármacos y la hipoxia asociada. Se ha descrito un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales, en este paciente se evidenciaron ondas lentas de modo difuso en el electroencefalograma.⁽²⁶⁾ En autopsias realizadas a pacientes fallecidos se ha detectado edema cerebral.⁽²⁷⁾ El tratamiento es sintomático e incluye control de la fiebre, tratamiento de la hipoxia o el uso de medicación antiepiléptica.

-Encefalopatía miálgica

La encefalopatía miálgica es una enfermedad crónica que provoca cansancio crónico, dolores musculares multifocales que no mejoran con el descanso ni con el tratamiento; se acompaña de trastornos del sueño y cansancio al más mínimo esfuerzo y en ocasiones se confunde su diagnóstico con procesos fibromiálgicos. Estos procesos son desencadenados por procesos víricos como los provocados por la COVID-19.⁽²⁸⁾

En estudios realizados en España, se ha concluido que el 27% de los pacientes afectados con esta enfermedad desarrollan encefalopatía miálgica siguiendo los criterios diagnósticos del consenso internacional de 2011 de esta enfermedad.⁽²⁹⁾ Estos pacientes desarrollaron insomnio, disnea, depresión y dolores multifocales.

En su fisiopatología se le atribuyen trastornos inmunológicos provocados por el virus, en el cual produciría una inflamación crónica, un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias causando activación de los mecanismos autoinmunes, lo cual asociado al efecto neuroinvasor del virus causa isquemia en las células y tejidos del sistema nervioso central, derivando en una degeneración de las células, desmielinización y muerte de tejido provocando disminución del ATP, alteración de los procesos metabólicos y reducción de la función antioxidante por el consiguiente aumento de los procesos oxidativos celulares.⁽²⁸⁾

-Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica

Esta complicación es rara y se ha observado en el curso de procesos víricos los cuales provocan una tormenta de citocinas que alteran los procesos inmunológicos derivando en inflamación e hipoxia, este se exacerba por el daño que ocurre en la barrera hematoencefálica por la reducción de la función oxidativa en las células. Cursa con lesiones necróticas con realce perilesional en la TC cerebral.⁽³⁰⁾

En estos casos el soporte vital y el tratamiento paliativo son de crucial importancia. Se recomienda el tratamiento de la hipertensión endocraneana con inmunoglobulinas y corticoides, la utilización de plasmaféresis se relega a los casos más graves por la posibilidad de eliminación del virus, aunque su uso está siendo cada vez más frecuente por la imposibilidad de alcanzar un tratamiento efectivo.⁽³¹⁾

-Síndrome de Guillain-Barré

En estudios serológicos realizados en pacientes postcovid, la incidencia de este síndrome varía 1,1/100 000 and 1,8/100 000 por año incrementándose en pacientes adultos mayores, que presentan debilidad motora en miembros, asociados a síntomas de COVID-19. El fallo respiratorio se encuentra en 20-30% de los pacientes provocando esta asociación aproximadamente 10% de las muertes en estos pacientes. La desmielinización que se observa

en los axones de las neuronas en el sistema nervioso periférico, es más agresiva que los pacientes que no presentan infección por COVID-19.^(30,31,32)

Estudios recientes sugieren que durante el proceso infeccioso viral la permeabilidad de la barrera entre la sangre y los nervios periféricos (blood-nerve barrier (BNB) por sus siglas en inglés) aumenta provocada por la liberación de interferón- γ , y la liberación local de CD4 T. Este proceso se incrementa por el aumento en la circulación de anticuerpos antivirales que actúan en el proceso de defensa.

En biopsias realizadas en los nervios, se observa la infiltración de subpoblaciones de leucocitos hematógenos en nervios periféricos y raíces nerviosas, siendo una característica patológica de varias neuropatías periféricas inflamatorias. Se describe una polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, por sus siglas en inglés), considerada como un subtipo del síndrome de Guillain-Barré, que se caracteriza patológicamente por desmielinización mediada por macrófagos, monocitos y linfocitos tipo T y B cuya localización fundamental es a nivel de la raíz nerviosa y el nervio periférico.

Las alteraciones que se observan a nivel de la BNB provocada por la infiltración leucocitaria resulta mediada por CD 11b, que es la integrina responsable de la adhesión leucocitaria con monocitos y macrófagos, estando estas subpoblaciones en aumento en estas zonas de desmielinización.

El uso de inmunoglobulinas y plasmaféresis aumente el promedio de vida aunque los síntomas se mantienen hasta seis meses posteriores a la desaparición del virus. Se sugiere que los pacientes estuvieran infectados por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del síndrome de Guillain-Barré.⁽³²⁾

-Otras manifestaciones neurológicas

Se han realizado diferentes estudios que relacionan la existencia de anticuerpos antinucleares con la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad, fundamental en pacientes que presentan mioclonías, delirios y manifestaciones de alteración del sistema nervioso central.⁽³³⁾ Esta asociación está documentada en estudios realizados en el Reino Unido donde se observaron disfunciones cognitivas en los pacientes ingresados como desorientación, confusión, falta de atención y pérdida de memoria.⁽³⁴⁾ Paterson et al.⁽³⁵⁾ encontraron cinco

categorías principales de manifestaciones neurológicas por lo que existe una creciente preocupación por las posibles consecuencias cognitivas que persisten después de la infección. Algunos autores refieren que las deficiencias neurocognitiva pueden ser ocasionados por efectos secundarios de los síntomas del COVID-19, la falta de oxígeno, haber estado en la UCI o los efectos de la inflamación.^(20,32,33,34) Asimismo, las alteraciones psicológicas, los síntomas neurológicos, los anticuerpos presentes en el líquido cefalorraquídeo y cambios en la sustancia blanca se asocian con déficit neurocognitivo crónico, y este deterioro podría ser equivalente a un deterioro cognitivo global de aproximadamente diez años.⁽³⁶⁾

-Efecto en niños

Las manifestaciones neurológicas en niños son más frecuentes y diversas que lo comúnmente reportadas. En un estudio de revisión sistemática realizada con 3707 pacientes, arrojó que el 16,7% presentaba moderados y no específicos síntomas neurológicos; de ellos el 1% desarrolló severas complicaciones como encefalopatías, convulsiones y signos meníngeos.⁽³⁷⁾ Otro estudio en 90 pacientes, arrojó que el 61% presentaba dolores de cabeza intensos, desmayos frecuentes con convulsiones en el 15,3%, encefalopatías (15,3%) y signos piramidales en el 7,6%. En este mismo estudio se determinó que el 47% de los pacientes que presentaban síndrome inflamatorio multisistémico asociado al COVID-19 (SIM-C) presentaron remisión total de los síntomas al tratarse la enfermedad sistémica.⁽³⁸⁾

Se han reportado casos de niños en los cuales se asocia la infección viral con una presentación atípica del síndrome de Kawasaki al que se le denomina (Kawasaki like); puede estar asociado al SIM-C como entidades únicas o diferentes cuyo único punto de contacto es el antecedente de la infección por COVID-19.^(37,38,39)

También se reportan casos en los que a pesar de poder tener igual sintomatología el diagnóstico diferencial se realiza porque en la encefalitis hay indicios de inflamación o infección en el LCR y en las neuroimágenes cerebrales^(40,41,42) y en los pacientes con encefalopatías no se evidencia, y su diagnóstico es menos frecuente.⁽³⁸⁾

En la mayoría de los niños con diagnóstico de COVID-19 las manifestaciones neurológicas han sido leves representadas fundamentalmente por dolores de cabeza y anosmia. Aunque en otros casos si se han encontrado asociaciones con alteraciones neurológicas relevantes como ya hemos visto, demostradas a través del uso de neuroimágenes, electroencefalografías y

signos electromiográficos. Con todos estos datos podemos concluir que los efectos a corto, medio y largo plazo desde el punto de vista neurológico son en la actualidad desconocidos, tanto en los niños como en los adultos.

Conclusiones

Conocer las manifestaciones neurológicas más frecuentes es de gran importancia para dar inicio al tratamiento oportuno; aún falta más información para conocer el pronóstico y el manejo de las secuelas en pacientes con manifestaciones neurológicas en COVID-19 severo. Estos estudios pueden realizarse en el seguimiento de pacientes diagnosticados.

Referencias bibliográficas

1. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A review. *Front Neurol.* 2020 [citado 21/07/2022];11:518. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7257377/pdf/fneur-11-00518.pdf>
2. 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 21/07/2022];77(6):683-690. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
3. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*2020 [citado 21/07/2022];29(8):104949. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221373/pdf/main.pdf>

4. Romero Sánchez CM, Díaz Maroto I, Fernández Díaz E, Sánchez Larsen Á, Layos Romero A, García García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020 [citado 19/07/2022];95(8):1060-1070. Disponible en:

<https://n.neurology.org/content/neurology/95/8/e1060.full.pdf>

5. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: asystematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*.2020[citado 20/07/2022];41(12):3437-3470. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577367/pdf/10072_2020_Article_4801.pdf

6. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, et al. Imaging of Neurologic Disease in Hospitalized Patients with COVID-19: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 [citado 20/07/2022];297(2):270-273. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7587295/pdf/radiol.2020201933.pdf>

7. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med* .2020[citado 21/07/2022];38(2020):1549.e3-1549.e7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229718/pdf/main.pdf>

8. Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behav Immun*.2020[citado 21/07/2022];87:149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202824/pdf/main.pdf>

9. Garg RK. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India*. 2020[citado 21/07/2022];68(3):560-572. Disponible en:

<https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2020;volume=68;issue=3;spage=560;epage=572;aulast=Garg>

10. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.*2020 [citado 21/07/2022];26:143-148. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245181/pdf/13365_2020_Article_840.pdf

11. Needham EJ, Chou SHY, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care.*2020 [citado 18/07/2022];32(3):667-671. Disponible en:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-020-00978-4>

12. Matar Khalil S. Neurocovid-19: efectos del COVID-19 en el cerebro. *Rev Panam Salud Publica.*2022 [citado 21/07/2022];46:e108. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9299392/pdf/rpsp-46-e108.pdf>

13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.*2020 [citado 10/07/2022];395(10224):565-574. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159086/pdf/main.pdf>

14. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020[citado 10/07/2022];382(16):1564-1567. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217062/>

15. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 [citado 10/07/2022]; 14(2):185-192. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088738/pdf/11684_2020_Article_754.pdf

16. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020 [citado 10/07/2022];367(6485):1444-1448. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164635/pdf/367_1444.pdf

17. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV –a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.*2009 [citado 10/07/2022];7(3):226-236. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750777/pdf/41579_2009_Article_BFnrmicro2090.pdf

18. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak –an update on the status. *Mil Med Res.*2020 [citado 10/07/2022];7(1):11. Disponible en:

<https://mmrjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s40779-020-00240-0.pdf>

19. Carod Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020[citado 10/07/2022];70(9):311-322. Disponible en:

<https://neurologia.com/articulo/2020179>

20. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020 [citado 10/07/2022];129(2020):98-102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324344/pdf/main.pdf>

21. Cuevas García C, Calderón Vallejo A, Berrón Ruiz L. La neurología de COVID-19. *Rev Alerg Mex.*2020[citado 10/07/2022];67(4):338-349. Disponible en:

<https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/828>

22. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).*2020 [citado 12/05/2022];162(7):1491-1494. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00701-020-04374-x>

23. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci.* 2020 [citado 12/05/2022];41(6):1355-1359. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04450-1>

24. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.*2020 [citado 12/05/2022];382(26):2574-2576. Disponible en: doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/>
25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*2020 [citado 12/05/2022];382(18):1708-1720. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266766/>
26. Filatov A, Sharma P, Hindi F ,Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020 [citado 12/05/2022];12(3):e7352. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170017/>
27. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 [citado 12/05/2022];8(4):420-422. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/>
28. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Ther Adv Infect Dis.* 2021[citado 15/05/2022];8:1-16. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8060761/pdf/10.1177_20499361211009385.pdf
29. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med.* 2011[citado 02/08/2022];270(4):327-338. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427890/pdf/joim0270-0327.pdf>
30. Ariño H, Heartshorne R, Michael BD, Nicholson TR, Vincent A, Pollak TA, et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. *J Neurol.* 2022 [citado 25/04/2022];269(6):2827-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35353232/>

31. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 [citado 28/03/2022];88:945-946. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146652/>

32. Malekpour M, Khanmohammadi S, Meybodi MJE, Shekouh D, Reza Rahmanian M, Kardeh S, et al. COVID-19 as a trigger of Guillain-Barré syndrome: a review of the molecular mechanism. *Immun Inflamm Dis*. 2023 [citado 05/08/2022];11(5):e875. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10187022/pdf/IID3-11-e875.pdf>

33. 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*. 2021 [citado 02/08/2022];93:415-419. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834471/pdf/main.pdf>

34. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 [citado 25/2022];7(10):875-882. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316461/pdf/main.pdf>

35. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 [citado 02/02/2022];143(10):3104-3120. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454352/pdf/awaa240.pdf>

36. Da Silva Rodríguez C. Alteraciones neurológicas y neurocognitivas por COVID-19. *Interacciones*. 2020 [citado 25/04/2022];6(3). Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/interac/v6n3/2413-4465-interac-6-03-e181.pdf>

37. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2021 [citado 25/04/2022];67(3). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499728/pdf/fmaa070.pdf>

38. Sandoval F, Julio K, Méndez G, Valderas C, Echeverría AC, Perinetti MJ, et al. Neurologic Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Case Series Report. *J Child Neurol*. 2021 [citado 25/04/2022];36(10):853-866. Disponible en:

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073821989164>

39. Rodríguez-Herrera R, Rivera-Díaz M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2020 [citado 02/02/2022];33(3):115-118. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lip203a.pdf>

40. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis*. 2020 [citado 28/03/2022];94:55-58. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195378/pdf/main.pdf>

41. Abdel Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. 2020 [citado 28/03/2022];77(11):1440-1445. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330822/?report=reader>

42. 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, multicentre collaborative study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 [citado 25/05/2022];5(3):167-177. Disponible en:

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7744016/pdf/main.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no requirió financiamiento.

Contribución de autoría

Conceptualización: Johanna Belén Toral Zeballos, Aldo Israel Lucero Zuloaga.

Curación de datos: Johanna Belén Toral Zeballos, Aldo Israel Lucero Zuloaga.

Análisis formal: Andrea Nicole Ordóñez Ortiz, Jefferson Paulo Pereira Galarza.

Adquisición de fondos: Andrea Nicole Ordóñez Ortiz, Jefferson Paulo Pereira Galarza.

Investigación: Jefferson Paulo Pereira Galarza, Ángel Gabriel Toro Loayza.

Metodología: Jefferson Paulo Pereira Galarza, Ángel Gabriel Toro Loayza.

Administración del proyecto: Johanna Belén Toral Zeballos, Andrea Nicole Ordóñez Ortiz.

Recursos: Johanna Belén Toral Zeballos, Andrea Nicole Ordóñez Ortiz.

Software: Aldo Israel Lucero Zuloaga, Ángel Gabriel Toro Loayza.

Supervisión: Aldo Israel Lucero Zuloaga, Ángel Gabriel Toro Loayza.

Validación: Ángel Gabriel Toro Loayza, Jefferson Paulo Pereira Galarza.

Visualización: Ángel Gabriel Toro Loayza, Jefferson Paulo Pereira Galarza.

Redacción – borrador original: Johanna Belén Toral Zeballos, Andrea Nicole Ordóñez Ortiz.

Redacción – revisión y edición: Johanna Belén Toral Zeballos, Andrea Nicole Ordóñez Ortiz.



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