

Daño neurológico de la COVID-19

Benigno Ballón-Manrique ^{1,a}

RESUMEN

Durante el corto tiempo de la presencia de la pandemia causada por la infección del virus SARS-CoV-2 en el mundo, se ha comprobado que un importante número de personas con la COVID-19 presentan diversas complicaciones neurológicas. El virus tiene diversos mecanismos para poder ingresar al sistema nervioso, donde genera lesiones fundamentalmente al alterar el endotelio y el sistema inmune; además el sistema nervioso se afecta por los cambios sistémicos de tipo metabólico, infeccioso, protrombóticos e inmunológicos que se producen en las personas que desarrollan la enfermedad. Los estudios realizados aún de forma no muy sistematizada, muestran que las personas con esta enfermedad, pueden desarrollar síntomas neurológicos diversos como cefalea, mareos, alteración de conciencia, crisis epilépticas, anosmia y también pueden presentar cuadros clínicos neurológicos específicos como enfermedad cerebrovascular, encefalitis, mielitis, encefalitis aguda diseminada, encefalopatía posterior reversible, síndrome de Guillain-Barré. Futuras investigaciones determinarán el daño que el virus puede producir a largo plazo y su asociación a otras entidades neurológicas crónicas como la esclerosis múltiple.

Palabras Clave: COVID-19. SARS-CoV-2. Ataque cerebrovascular. Manifestaciones neurológicas (Fuente: DeCS-BIREME)

Neurological complications of COVID-19

ABSTRACT

During the short time of the presence of the pandemic caused by the infection of the SARS-CoV-2 virus in the world, it has been verified that a significant number of people with COVID-19 have various neurological complications. The virus has various mechanisms to be able to enter the nervous system, where it generates injuries fundamentally by altering the endothelium and the immune system; In addition, the nervous system is affected by the systemic changes of metabolic, infectious, prothrombotic and immunological type that occur in people who develop the disease. Studies carried out in a not very systematic way, show that people with this disease can develop various neurological symptoms such as headache, dizziness, altered consciousness, epileptic seizures, anosmia and can also present specific neurological clinical pictures such as cerebrovascular disease, encephalitis, myelitis, acute disseminated encephalitis, posterior reversible encephalopathy, Guillain-Barré syndrome. Future research will determine the long-term damage that the virus can produce and its association with other chronic neurological entities such as multiple sclerosis

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Stroke. Neurological manifestations (Source: MeSH-NLM)

¹ Hospital Regional Lambayeque, Chiclayo, Perú
^a Médico Neurólogo

Recibido: 04.08.2021 Aceptado: 06.09.2021

Correspondencia: Benigno Ballón-Manrique

Correo: benibbm@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Durante su aparición en el mes de diciembre del año 2019, cada día recibimos una vasta cantidad de información acerca de una nueva enfermedad infecciosa denominada COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019), esta patología es causada por el virus SARS-CoV-2 (coronavirus tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave). La rápida propagación mundial del virus, generó que en el mes de marzo del 2020 sea declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾. Esta pandemia tiene un impacto impresionante en todas las actividades humanas, cuyos costos sanitarios y económicos son incalculables. Al momento de redactar este artículo se reporta que esta infección ha causado en el mundo un estimado de 190 millones de personas infectadas y 4 millones de muertes ⁽²⁾.

Aunque inicialmente la COVID-19 se describió como una enfermedad que afectaba casi exclusivamente el sistema respiratorio, luego se observó que puede afectar múltiples órganos y sistemas del ser humano, incluyendo el sistema nervioso.

A continuación, se describen las evidencias del daño que ocasiona la COVID-19 en el sistema nervioso, y para alcanzar este objetivo, se ha considerado oportuno realizar una sistematización de la información, describiendo inicialmente las evidencias microbiológicas del daño neurológico que origina el virus SARS-CoV-2 y posteriormente describir las evidencias clínicas del daño neurológico producido por la enfermedad.

Evidencias microbiológicas

En esta sección, se describirán algunas características del virus SARS-CoV-2, incluyendo la manera en que ingresa a nuestro cuerpo y de qué forma lesiona el sistema nervioso. Como se observará a continuación, los conocimientos adquiridos sobre este nuevo virus SARS-CoV-2 son aún limitados, por lo que parte de la información se basa en la observación de otros virus emparentados estudiados con mayor amplitud.

El virus SARS-CoV-2

Es un virus que pertenece a la familia de los coronavirus. Los coronavirus son un grupo de virus ARN encapsulados. Existen 4 familias de coronavirus denominados alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus pueden causar enfermedad en varias especies animales y en el ser humano. En el ser humano puede causar infecciones que afectan el aparato digestivo, el sistema respiratorio o el sistema nervioso⁽³⁾.

Anteriormente al SARS-CoV-2, ya se conocían otros seis tipos de coronavirus patógenos para el ser humano: alfa-coronavirus 229E y NL63, betacoronavirus HKU1 y OC43,

SARS-CoV y MERS-CoV (coronavirus asociado al síndrome respiratorio de Oriente Medio). Los coronavirus tienen como características una diversidad genética notable, una capacidad de recombinación elevada y la capacidad de "saltar" entre diferentes especies ⁽⁴⁾.

Los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV, originaron brotes epidémicos focalizados, que se iniciaron en los años 2002 y 2012 respectivamente. Estos virus principalmente afectan el sistema respiratorio ^(5,6).

Aún no se conoce el origen del SARS-CoV-2, pero la teoría más aceptada actualmente es que pasó del murciélago al ser humano, utilizando como probable huésped intermediario al pangolín ⁽⁷⁾.

El SARS-CoV-2 es un coronavirus de la familia beta, que contiene una cadena de ARN de 29 903 pares de bases, donde se codifican diversas proteínas, siendo las más importantes la proteína S de superficie, la proteína E de envoltura, la proteína M de membrana y la proteína N de nucleocápside. La proteína S es la que se une al receptor de la célula huésped, permitiendo su posterior ingreso ⁽⁸⁾.

El SARS-CoV-2 se transmite entre los humanos principalmente por vía respiratoria, la persona infectada expulsa los virus en pequeñas gotas o a través de aerosoles, que se expelen al toser, al espirar o al hablar, ingresando a su nuevo hospedero por la vía respiratoria o la mucosa ocular. Es mucho menos probable la transmisión a través de fomites ⁽⁹⁾.

Mecanismos de ingreso al sistema nervioso

Para su ingreso a las células del hospedero el virus SARS-CoV-2 se une a distintos receptores, el más importante es el receptor de enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II), este receptor se encuentra en la superficie de varias células del ser humano, principalmente en el neumocito, pero también se encuentra presente en la superficie de células endoteliales, células renales y células musculares lisas ⁽⁸⁾, en el sistema nervioso central (SNC), se ha descrito la presencia de receptor ECA-II en células endoteliales ⁽¹⁰⁾ y también en el propio tejido nervioso: se ha descrito la presencia del receptor ECA-II en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos, sustancia negra, ventrículos y bulbo olfatorio ⁽¹¹⁾. La neurovirulencia del virus podría guardar relación con el grado de expresión del receptor ECA-II en el sistema nervioso del ser humano ⁽¹²⁾.

Por otra parte, se han descrito junto con los receptores ECA-II, otros 2 receptores involucrados con el ingreso del virus a las células del huésped, el receptor basigina (BSG; CD147) y el receptor neurofilina-1 (NRP-1), que se encuentran ampliamente en diversos tipos celulares del

encéfalo, lo cual haría susceptible al sistema nervioso a la infección por el SARS-CoV-2 ⁽¹³⁾.

Luego que el virus se fija al receptor, ingresa a la célula e inicia su replicación masiva, aprovechando las organelas de la propia célula como el retículo endoplásmico y el aparato del Golgi, para finalmente ser liberado y continuar su reproducción en otras células ⁽¹⁴⁾.

Aún se desconoce el mecanismo exacto de ingreso del SARS-CoV-2 al sistema nervioso, pero gracias a lo que conocemos de otros coronavirus se postula que podría ingresar por dos mecanismos distintos, ya sea por diseminación vía hematogena o linfática, pero también podría ingresar por el mecanismo de diseminación retrógrada desde terminales nerviosas periféricas ⁽¹²⁾. El ingreso por diseminación se podría dar, cuando los virus atraviesan el epitelio respiratorio, alcanzando el torrente sanguíneo o linfático por donde llegarían al sistema nervioso central atravesando directamente la barrera hematoencefálica, ya sea a través del endotelio de la barrera, o dentro de leucocitos infectados ⁽¹⁵⁾. La diseminación retrógrada se ha comprobado en otros coronavirus (coronavirus de la encefalomyelitis hemaglutinante porcina, y el virus de la bronquitis aviar), a través de las terminales del bulbo olfatorio atravesando la lámina cribiforme de la base del cráneo ⁽¹⁶⁾.

Sabemos con certeza que el virus SARS-CoV-2 alcanza el SNC, ya que se ha encontrado en líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral post-mortem de pacientes con encefalitis ⁽¹⁵⁾, igualmente otros coronavirus como el SARS-CoV ha sido detectado en líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis ⁽¹⁷⁾, este virus también fue cultivado en el tejido cerebral de otro paciente con encefalitis ⁽¹⁸⁾. Por último, se ha reportado la replicación del SARS-CoV-2 en cultivos neuronales ⁽¹⁹⁾.

Mecanismos de lesión del sistema nervioso

Aún no se conoce exactamente como el SARS-CoV-2 dañaría al sistema nervioso, pero se postula que sería por diversos mecanismos. El primer mecanismo sería por un daño directo del virus, aunque al parecer no sería un virus particularmente dañino como lo es el virus herpes en el SNC ⁽²⁰⁾. Otro mecanismo en que el SARS-CoV-2 ocasiona lesión del sistema nervioso, se daría por la hipoxia sistémica que se origina por el daño que provoca el virus en el parénquima pulmonar, lo cual desencadenaría un metabolismo anaeróbico en el SNC que conlleva a edema celular, isquemia y vasodilatación ⁽²¹⁾.

Otro mecanismo propuesto, es que el virus desarrollaría cambios deletéreos en el sistema inmunológico, se ha descrito en otros coronavirus la capacidad de infectar astrocitos y microglía, generando la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina 6, interleucina 12, in-

terleucina 15 y factor de necrosis tumoral ⁽²²⁾. También se ha descrito que en algunos pacientes con COVID-19, se desarrolla un fenómeno inflamatorio sistémico denominado "tormenta de citoquinas", con fallo multiorgánico, que afectaría secundariamente el SNC ⁽²³⁾.

Un interesante mecanismo de lesión se produciría por la disminución de los receptores de ECA-II en la superficie endotelial, ya que estos receptores se internalizan durante la penetración del virus. Esta disminución provocaría un aumento de angiotensina II libre que generaría vasoconstricción y aumento de la presión arterial, lo que finalmente favorecería lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas en el parénquima cerebral ⁽²⁴⁾.

El virus causa daño en el SNC al afectar el endotelio, generando fenómenos de inflamación, trombosis, con un estado de hipercoagulabilidad, que finalmente provocarían fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos en el sistema nervioso ⁽²⁵⁾.

Los mecanismos por los cuales daña el sistema nervioso periférico aún son desconocidos, pero se cree que serían inmunomediados al igual que otros virus, por una reacción cruzada de anticuerpos contra antígenos presentes en los nervios periféricos ⁽²⁶⁾.

Evidencias clínicas

El virus SARS-CoV-2, se manifiesta a través de una serie de alteraciones en el ser humano, y aunque el virus afecta primordialmente el sistema respiratorio, también puede afectar el sistema nervioso por los diversos mecanismos que hemos descrito en la sección anterior. No es un virus especialmente dañino para el sistema nervioso, pero debido a la gran cantidad de personas afectadas en este corto tiempo, en la práctica clínica se ve una gran cantidad de patología neurológica.

Un porcentaje importante de pacientes expuestos al virus SARS-CoV-2 permanecen asintomáticos. Aquellos que desarrollan la enfermedad suelen tener un periodo de incubación que oscila entre los tres y 14 días; la mayoría solo presentará síntomas leves de fiebre, tos, cefalea, fatiga, anosmia. Pero un 20 % aproximadamente desarrolla síntomas importantes, que requieren hospitalización, mayormente por insuficiencia respiratoria. Es en este último grupo de pacientes con enfermedad grave en el que suelen desarrollar complicaciones neurológicas ⁽²⁷⁾.

Desde el inicio de la pandemia se han hecho diversos estudios de manifestaciones neurológicas de la COVID-19 usando diversas metodologías, lo que hace difícil la sistematización y comparación de los estudios. Hemos creído conveniente, reunir los estudios clínicos en tres grandes grupos: los estudios clínicos que reportan síntomas neu-

rológicos en la enfermedad aguda, los estudios clínicos que reportan cuadros neurológicos específicos y finalmente los estudios que describen el daño neurológico que se desarrolla luego de superar la fase aguda.

Estudios de síntomas neurológicos agudos:

Existen diversos estudios que reportan una variedad de síntomas neurológicos^(28,29,30,31,32,33,34,35,36). El tipo de síntoma y su frecuencia dependen de la metodología utilizada y también depende si el estudio se hizo con pacientes con síntomas leves o graves. Algunos estudios buscan específicamente un síntoma y obviamente lo encuentran en un porcentaje mayor de pacientes. Es por ello y con fines prácticos, que a continuación haremos un listado de los diversos síntomas neurológicos reportados: mareo, cefalea, alteraciones del gusto, alteraciones del olfato, dolor muscular, fatiga, trastorno de conciencia (encefalopatía), crisis epilépticas, mioclonías, ataxia, alteraciones visuales, dolor neuropático, psicosis, déficit neurocognitivo, alteraciones de nervios oculomotores, alteraciones afectivas.

Estudios que reportan cuadros neurológicos específicos:

Se han realizado reportes de pequeñas series o casos aislados de cada una de las patologías que describiremos a continuación. Debemos comprender que la saturación de los servicios médicos, sumado a la limitación de hacer evaluaciones al ser una enfermedad muy contagiosa ha hecho que muchos de estos reportes sean incompletos. Agregaremos también que debido a la gran cantidad de pacientes que acuden actualmente a los hospitales, en ocasiones no es fácil determinar si una entidad clínica neurológica es causada directamente por el SARS-CoV-2 o si solo es una situación coincidente. Por último, debemos anotar que aún no existen criterios clínicos consensuados para hacer diagnóstico de estas patologías, aunque ya existen algunas propuestas iniciales⁽²⁷⁾.

Enfermedad cerebro-vascular:

Es la entidad clínica neurológica más frecuentemente descrita, seguramente en relación a la capacidad del virus para afectar el endotelio y activar mecanismos inflamatorios y protrombóticos. Se han hecho reportes de distintas series de pacientes con COVID-19, donde la enfermedad cerebrovascular puede afectar entre el 2 % al 6 % de los pacientes hospitalizados^(37,38,39). La enfermedad cerebrovascular es más común en adultos mayores, con historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad vascular cerebral previa⁽³⁷⁾. Las formas clínicas ubican al infarto cerebral en primer lugar, y mucho menos frecuentemente el accidente isquémico transitorio, la trombosis venosa cerebral y la hemorragia cerebral⁽²⁷⁾.

En raras ocasiones la enfermedad cerebrovascular se presenta como el único cuadro clínico del paciente con CO-

VID-19, incluso sin sintomatología respiratoria⁽³⁶⁾.

Encefalitis y meningoencefalitis:

Se han reportado casos a nivel local e internacional caracterizados por cefalea, fiebre, trastorno de conciencia y convulsiones, en algunos estudios se pudo confirmar en el líquido cefalorraquídeo la presencia del virus SARS-CoV-2^(40,41,42,43).

Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica:

Reporte de caso caracterizado por fiebre, trastorno de conciencia, cuya resonancia magnética de encéfalo mostró múltiples lesiones hemorrágicas captadoras de contraste⁽⁴⁴⁾.

Encefalitis aguda diseminada:

Reportes con síntomas neurológicos y estudios de resonancia magnética de encéfalo con patrón característico de lesiones múltiples en sustancia blanca⁽⁴⁵⁾.

Mielitis:

Reportes de un caso con cuadro clínico de paraparesia, alteración esfinteriana y nivel sensitivo asociado al nivel de lesión confirmado en la resonancia magnética de columna⁽⁴⁶⁾.

Encefalopatía posterior reversible: Se han descrito casos caracterizados por cefalea, trastorno de conciencia, fluctuaciones de la presión arterial, cuya resonancia magnética de encéfalo mostró edema vasogénico en la región subcortical parietal y occipital, algunas veces con componente hemorrágico^(47,48).

Síndrome de Guillain-Barré:

Se han reportado una variedad de casos de este síndrome⁽²⁷⁾. Se han descrito la presencia de variante desmielinizante, variante axonal y síndrome de Miller-Fisher. Algunos presentaron disociación albúmino-citológica en líquido cefalorraquídeo.

Por último se hace mención al único reporte publicado en nuestro país. Se trata de un estudio de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en la ciudad de Lima, donde se evaluaron retrospectivamente 1 122 pacientes, encontrándose afectación del sistema nervioso en el 31,5 % de pacientes. Al igual que otros estudios la cefalea fue el síntoma más frecuente (19,7 %) y la enfermedad cerebrovascular con un 3,1 % fue la entidad clínica más comúnmente observada⁽⁴⁹⁾.

Daño post COVID-19:

Diversos estudios han demostrado la persistencia o aparición de nuevos síntomas neurológicos en pacientes que han padecido la enfermedad aguda de COVID-19, su prevalencia está incrementada en personas que su-

frieron una enfermedad grave, y que requirieron cuidados intensivos. El daño que ocasiona el virus se manifiesta con síntomas muy diversos que incluyen cefalea, parkinsonismo, alteraciones en la memoria, déficit de atención, déficit de funciones ejecutivas, dolor neuropático, alteraciones sensitivas, alteraciones del gusto y olfato, alteraciones de termorregulación, alteraciones de lenguaje⁽⁵⁰⁾. Los mecanismos exactos de estas alteraciones neurológicas no son conocidos. Otros virus (incluyendo otros coronavirus), pueden causar daños crónicos posteriores a la infección aguda⁽⁵¹⁾.

Existe además la posibilidad teórica que el SARS-CoV-2 favorecería el desarrollo posterior de una diversidad de patologías neurológicas como la Enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, o la esclerosis múltiple. Otros coronavirus han sido aislados en tejido cerebral de pacientes con esclerosis múltiple, y podrían a través de una infección persistente o a través de fenómenos inmunológicos desarrollar estos cuadros neurológicos en personas genéticamente susceptibles⁽⁵²⁾. Estudios posteriores nos darán luces acerca de esta posibilidad.

CONCLUSIONES

Existen múltiples evidencias microbiológicas y clínicas que demuestran el daño neurológico que produce el virus SARS-CoV-2. Aplicar este conocimiento al momento de evaluar a los pacientes con la enfermedad COVID-19, permitirá un diagnóstico más preciso y un tratamiento oportuno. Futuros estudios revelarían mayor información de las alteraciones neurológicas que produce este nuevo virus, y sus consecuencias a largo plazo.

Financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de interés: Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization [Internet]. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. [Citado el 30 de julio del 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Worldometer [Internet]. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Citado el 30 de julio del 2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(3):457-460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5
- Poon LL, Guan Y, Nicholls JM, Yuen KY, Peiris JS. The aetiology, origins, and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(11):663-71. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01172-7.
- Memish ZA, Perlman S, Van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2020; 395(10229):1063-1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2951-z
- 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; 14(2):185-192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- 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; 382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631-37. doi: 10.1002/path.1570
- Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C, Xu Z. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021; 11:573095. doi: 10.3389/fneur.2020.573095
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(7):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
- Wang, K.; Chen, W.; Zhang, Z.; Deng, Y.; Lian, J.Q.; Du, P.; Wei, D.; Zhang, Y.; Sun, X.X.; Gong, L.; et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1): 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x
- Iadecola, C.; Anrather, J.; Kamel, H. Effects of COVID-19 on the Nervous System. *Cell*. 2020; 183(1): 16-27.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.028
- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon R. E, Reidy J, Lednický J. et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol*. 2020; 92(7): 699-702. doi: 10.1002/jmv.25915
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728
- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(2): 342-44. doi: 10.3201/eid1002.030638
- Xu J, Zhong S, Liu J, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(8):1089-96. doi: 10.1086/444461
- Chu H, Chan JF, Yuen TT, Shuai H, Yuan S, Wang Y, Hu B, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020; 1(1):e14-e23. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30004-5
- Solomon T. Encephalitis, and infectious encephalopathies In: Donaghy M, ed. *Brain's diseases of the nervous system*, 12th edn. Oxford: Oxford University Press, 2009; 1355-1428. doi: 10.1093/med/9780198569381.003.0989
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Shariffian-Dorche M, Huot P, Oshero M, Wen D, Saveriano A, Giacomini P.S, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J. Neurol. Sci*. 2020; 417:117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234): 1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Solomon T, Willison H. Infectious causes of acute flaccid paralysis. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16(5): 375-81. doi: 10.1097/00001432-

- 200310000-00002.
27. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
28. 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; 77(6):683-690. doi: 10.1001/jama-neurol.2020.1127.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
30. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15):889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
31. Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13:1756286420917830. doi: 10.1177/1756286420917830.
32. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(10):875-882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
33. Ashour, H.M.; Elkhatib,W.F.; Rahman, M.M.; Elshabrawy, H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020; 9(3):186. doi: 10.3390/pathogens9030186.
34. Dugue R, Cay-Martinez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan LV, Williams SH, et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. *Neurology.* 2020; 94(24):1100-1102. doi: 10.1212/WNL.0000000000009653
35. Anand P, Zakaria A, Benameur K, Ong C, Putman M, O'Shea S, et al. Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series. *Crit Care Med.* 2020; 48(11):1664-1669. doi: 10.1097/CCM.0000000000004570.
36. 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.* 2021; 268(9):3059-3071. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y.
37. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; 5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
38. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
39. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAM-PJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020; 191: 145-47. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
40. Huo L, Xu KL, Wang H. Clinical features of SARS-CoV-2-associated encephalitis and meningitis amid COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases.* 2021 Feb 16; 9(5):1058-1078. doi: 10.12998/wjcc.v9.i5.1058
41. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
42. Wong PF, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E, et al. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond).* 2020; 20(3):293-4. doi: 10.7861/clinmed.2020-0182
43. Barreto-Acevedo E, Mariños E, Espino P, Troncoso J, Urbina L, Valer N. Encefalitis aguda en pacientes COVID-19: primer reporte de casos en Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020; 83(2):116-22. doi: 10.20453/rnp.v83i2.3754
44. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. CO-
- VID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020; 296(2):119-120. doi: 10.1148/ra-diol.2020201187
45. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, Renisi G, Signorini L, Migliorati K, Fontanella MM. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien).* 2020; 162(3):1491-1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x
46. Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *J Neurol.* 2020; 267(12):3459-3461. doi: 10.1007/s00415-020-09997-9
47. Princiotta Cariddi L, Tabae Damavandi P, Carimati F, Banfi P, Clemenzi A, Marelli M, et al. Reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J Neurol.* 2020; 267(11):3157-3160. doi: 10.1007/s00415-020-10001-7.
48. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol.* 2020; 41(7):1173-1176. doi: 10.3174/ajnr.A6595.
49. Mariños M, Espino P, Rodríguez L, Barreto E. Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. 2020. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020; 83(4): 243-256. doi: 10.20453/rnp.v83i4.3890.
50. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5): 416-27. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
51. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol.* 2021; 72(11):384-396. doi: 10.33588/rn.72.11.2021230.
52. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020; 70(9):311-322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.