

Marina Lima Luaces

Irene Veiga Graña

IMPACTO DEL SARS-CoV-2 EN EL ÁMBITO DE LA NEUROLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por *Dr. Jordi González Menacho*

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2021

ABSTRACT

La crisis sanitaria del COVID-19 es un tema actual sin precedentes en el mundo de la medicina moderna. La gran capacidad del SARS-CoV-2 de producir tanta variedad de signos y síntomas de diferentes partes del organismo está todavía en estudio. En esta revisión nos centraremos en aquellas manifestaciones clínicas que afectan al sistema nervioso, tanto central como periférico. Se revisa la bibliografía existente en referencia a la epidemiología y virología del SARS-CoV-2 desde que surgen los primeros casos de infección hasta marzo de 2020, centrándonos en aquellos casos en los que la patología neurológica es la protagonista.

La crisi sanitària de l'COVID-19 és un tema actual sense precedents en el món de la medicina moderna. La gran capacitat de la SARS-CoV-2 de produir tanta varietat de signes i símptomes de diferents parts de l'organisme està encara en estudi. En aquesta revisió ens centrarem en aquelles manifestacions clíniques que afecten el sistema nerviós, tant central com perifèric. Es revisa la bibliografia existent en referència a l'epidemiologia i virologia de la SARS-CoV-2 des que sorgeixen els primers casos d'infecció fins al març de 2020, centrant-nos en aquells casos en què la patologia neurològica és la protagonista.

The COVID-19 health crisis is an unprecedented current issue in the world of modern medicine. The great capacity of SARS-CoV-2 to produce such a variety of signs and symptoms from different parts of the body is still under study. In this review we will focus on those clinical manifestations that affect the nervous system, both central and peripheral. The existing bibliography is reviewed in reference to the epidemiology and virology of SARS-CoV-2 since the first cases of infection appear until March 2020, focusing on those cases in which neurological pathology is the protagonist.

INTRODUCCIÓN

El SARS CoV-2 ha generado un gran impacto mundial, dando lugar a una crisis sanitaria y económica de gran calibre.

Los virus de la familia *Coronaviridae* llevan circulando libremente en la comunidad desde hace años, siendo uno de los agentes causantes de resfriados en infantes más común. Variantes de esta familia, sin embargo, han dado ya históricamente ciertas cepas más agresivas:

En noviembre del 2002 surgió en China el llamado SARS CoV-1, con características taxonómicas muy similares al SARS CoV-2. Este se transmite por gotas aéreas o por contacto directo, y genera una neumonía de características similares a la del coronavirus actual. Se cree que el animal que lo propagó fue la Civeta. A nivel mundial 8098 personas lo contrajeron, y fallecieron 774, siendo el continente asiático el más afectado. El SARS fue derrotado con las mismas medidas ahora empleadas para tratar de frenar el avance del Covid-19 (basadas en la vigilancia sindrómica, el aislamiento inmediato de los pacientes, la aplicación estricta de la cuarentena a todos los contactos y la aplicación estricta de cuarentenas comunitaria). Estas medidas fueron suficientes para romper la cadena de contagios y erradicar el virus.

En abril del 2012 fue registrado en Arabia Saudí otro virus de la misma familia llamado MERS-CoV. El mecanismo de transmisión y la patología que desencadenaba eran similares al anterior, siendo en este caso el animal de origen el dromedario. En este caso, 2468 personas enfermaron, falleciendo 850. Los países que habían sufrido la epidemia anterior ya tenían claro las medidas de contención frente al MERS-CoV. Sin embargo, su erradicación completa fue más difícil, ya que existían ciertas diferencias clave en la fisiopatología respecto a su predecesor. A pesar de ser mucho más letal, el MERS-Cov resultó tener una tasa de reproducción mucho más baja, por lo que fue mucho menos transmisible (la causa de esto no está clara). Fue esta característica lo que permitió frenar los casos, que quedaron limitados a contagios en espacios de atención médica, y que continúan produciéndose todavía en la actualidad, especialmente en Arabia Saudí.

En diciembre de 2019 aparecen los primeros casos de infección por un nuevo coronavirus en Wuhan, China. Este nuevo virus, el SARS-CoV-2, es el responsable de la COVID-19 y es, de los tres, el que menor tasa de letalidad tiene, pero la mayor tasa de transmisibilidad. Además, tiene la capacidad de generar una infección asintomática que le permite alcanzar un mayor grado aún de transmisibilidad, por lo que los aislamientos, elemento clave en la propagación del virus, no son tan efectivos con las epidemias previas. El aumento de casos de manera exponencial con la consecuente diseminación a nivel global del virus, sumadas a la inexperiencia de las sociedades occidentales en aplicar y aceptar estrictas medidas, hicieron que la contención de esta epidemia fuese imposible. Como consecuencia, el 13 de marzo del 2020, la OMS declaró estado de pandemia mundial, emergencia de salud pública.

El virus

El SARS-CoV-2 es un virus de la familia *coronaviridae*, del género betacoronavirus grupo IV (virus ARN monocatenario positivo) del reino *Orthonavirae*. En general, los coronavirus tienen el genoma más grande entre los virus de ARN, con un ARN poliadenilado monocatenario positivo no segmentado de 30 kb que posee 4 o 5 genes que codifican proteínas estructurales (S, E, M, N y HE) y varios genes que codifican proteínas no estructurales. Hasta ahora se han identificado cuatro géneros de coronavirus (α , β , γ y δ).

Su característica morfológica más destacada son las proteínas en forma de proyecciones de picos tipo maza que emanan de la superficie de los viriones y le dan apariencia de corona solar. Estas proteínas son uno de sus principales factores patogénicos, ya que a través de ellas, el virus se adhiere a un receptor específico de la superficie celular para luego ingresar en la célula por fusión de membrana o mediante endocitosis. Una vez en su interior, replica su ARN rápidamente. Los viriones resultantes abandonan la célula posteriormente bien por exocitosis o por ruptura directa de la membrana celular.

Su origen se ha descrito en los animales salvajes que vendían en el mercado de Wuhan, postulando que el murciélago de la región de Hubei sería el reservorio de la infección, y el pangolín un hospedador intermedio. Esto no está confirmado con evidencias suficientes, pero los estudios que se han realizado apoyan esta hipótesis.

Una vez el virus pasa al huésped definitivo, el ser humano, tiene un periodo de incubación aproximado de 14 días.

El mecanismo de transmisión de los viriones es por contacto directo por secreciones respiratorias, como gotas nasales y saliva (gotas respiratorias < 5 micras), siempre y cuando estas tengan una carga viral y capacidad infecto-replicativa suficiente y que entren en contacto con superficies mucosas de los individuos. También son posibles otras vías de transmisión indirecta como el contacto con objetos infectados o fómites (sobrevive durante 72 horas), la transmisión por aerosoles, y las heces humanas, aunque son menos frecuentes.

Las primeras menciones del SARS-CoV-2 datan de Diciembre de 2019, aunque el primer caso reportado tuvo lugar el 17 de Noviembre de 2019 en Wuhan. El paciente 0, un hombre de 55 años de la región de Hubei, requirió ingreso hospitalario por Insuficiencia respiratoria causada por el virus. Posteriormente, se sucedieron notificaciones regionales de esta infección, haciéndose global en tiempo récord debido a su alta tasa de contagio. A pesar de que la globalización siempre se ha asociado a un beneficio colectivo, en este caso ha sido uno de los principales contribuyentes a dicha expansión.

La enfermedad que resulta del contagio e infección por SARS-CoV-2 es la COVID-19. El cuadro clínico característico está formado por fiebre, astenia y sintomatología respiratoria (tos sin expectoración y disnea principalmente), que en los casos más graves termina desarrollando un distrés respiratorio con insuficiencia respiratoria grave que requiere, en muchas ocasiones, de manejo intensivo en UCI. Sin embargo, existe un espectro considerable de presentaciones clínicas que siguen la línea evolutiva de epidemias anteriores por esta familia de microorganismos.

Cada vez es más frecuente la aparición de síntomas diferentes a los respiratorios. El tropismo generalizado de este virus le permite afectar a casi la totalidad de órganos y sistemas del organismo a través de diferentes mecanismos (1):

- Receptores ACE2, presentes a nivel pulmonar, renal, sistema hematopoyético, gastrointestinal, hepático, cerebral e hipotálamo/glándula pituitaria (generando alteraciones endocrinas).
- Daño directo, principalmente a nivel del SNC, la piel, sistema cardiovascular, gastrointestinal/hepático y glándulas adrenales
- Mimetismo celular, permitiéndole dañar el ciclo del ACTH y sistemas nerviosos
- Generando disfunción endotelial que daña al SNC y al sistema hematopoyético principalmente.
- Inflamación sistémica, lo cual afecta a todo el organismo, alterando su homeostasis.
- Invasión directa, mediante mecanismos retrógrados a través de vías neuronales, como el caso del nervio olfatorio (también del VII, IX y X): el virus entraría a través de sus filetes nerviosos terminales y, tras atravesar la placa cribosa, se podría diseminar por el SNC, o a través de los receptores ACE2, ya que una de las espículas que presenta el virus es capaz de unirse a estos, y estos se encuentran en los vasos del SNC.
- Invasión indirecta: al generar un estado protrombótico, alarga el tiempo de coagulación y eleva el D-Dímero en el organismo, pudiendo en algunos casos degenerar en CID. Esto predispone a la aparición de accidentes cerebrovasculares como ictus. Se desencadena también una inflamación sistémica severa que se traduce en eventos hipóxicos en el SNC de diferente duración, que pueden dañar el tejido nervioso de forma definitiva.
- Parainmunológico, mediante mimetismo celular. Este es el que está descrito en menor medida.

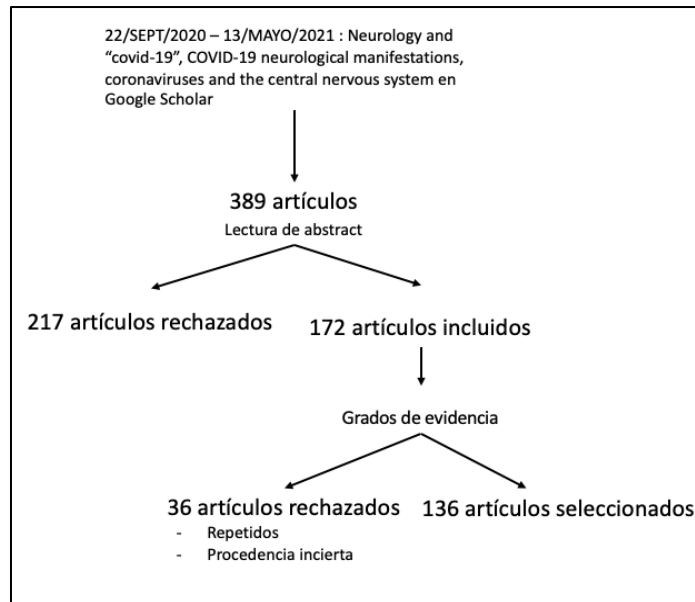
Los síntomas extrapulmonares más frecuentes son los digestivos (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal), y neurológicos (anosmia y ageusia principalmente), además de otros más generalizados e inespecíficos como mialgias, escalofríos, dolor de garganta, dolor torácico, conjuntivitis o erupciones cutáneas. En este trabajo abordaremos con mayor profundidad la afectación de la esfera neurológica, tanto aguda o en forma de secuela de pacientes de COVID-19.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para identificar las particularidades de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes con afectación del SNC, utilizando la base de datos **Google Scholar** entre el 22 de septiembre de 2020 y el 13 de marzo de 2021. Se utilizaron los siguientes parámetros de búsqueda: Neurology and "covid-19", COVID-19 neurological manifestations, coronaviruses and the central nervous system.

Tras esto, obtuvimos 389 artículos, todos publicados en lengua inglesa y en plataformas digitales. Con la lectura de los abstract realizamos un primer filtrado, que descartó aquellos que no se centraban en el objetivo de nuestro estudio o que trataban otros temas no relevantes. Se obtuvieron 172 artículos.

Posteriormente estos fueron clasificados según su grado de evidencia y grado de recomendación científica mediante la clasificación Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford. Tras realizar una nueva lectura en profundidad de los artículos seleccionados, se hizo un resumen y se destacaron los puntos clave de cada uno. Al final de este filtrado obtuvimos un total de 136, tras excluir los artículos repetidos y aquellos en los que su metodología o fuentes de información tenían una procedencia incierta.



La mayoría de estos son de carácter retrospectivo y abordan diversas patologías. Una pequeña parte son monotemáticos y son, principalmente, series de casos o presentación de casos aislados. Las patologías más tratadas son ictus y trombosis, con 44 artículos dirigidos; epilepsia o convulsión, descritos con detalle en 36 de ellos; 39 artículos de encefalitis que describen distintas formas de presentación; Guillain- Barré, discutido en 32 artículos; y cefalea, mencionada en 24 artículos. Otros temas menos tratados son demencia, en 10 artículos; alteraciones del movimiento en 7 artículos, donde el parkinsonismo es el más discutido; la esclerosis múltiple, descrita en 4 artículos; y la mielitis en otros 4. El embarazo es tratado en uno de los artículos, aunque no evidencia mucha relación con sintomatología neurológica; La infección y afectación del SNC en niños y lactantes es tratada en 5 artículos. Minoritariamente, hay un artículo de afectaciones neurooculares y otro de un caso de parálisis pseudobulbar. La anosmia es un síntoma mencionado en casi todos los artículos que hemos encontrado, pero para desarrollarla nos centraremos en 2 artículos que la describen más específicamente.

RESULTADOS

ICTUS/TROMBOSIS VENOSA

De los 44 artículos que tratan este tema, 3 son revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados; 8 son series de casos; 9 son revisiones sistemáticas de estudios de casos-control; 14 son revisiones sistemáticas de estudios de cohortes; y 10 son opiniones independientes de expertos en relación a la materia.

La incidencia de este tipo de eventos oscila desde el 3% al 80% (2) de los pacientes estudiados. De estos el 74% son ictus isquémicos, el 12% son hemorrágicos y el 1% de tipo vasculitis (3). De la totalidad de pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, 1.8% sufren algún tipo de ictus, siendo el 1.5% de estos de carácter isquémico.

Cabe destacar que muchos de los artículos que tratan sobre este tema son series de casos y describen los patrones de presentación más comunes, que tienden a coincidir.

Los primeros estudios llevados a cabo sobre este tema postulan que el mecanismo de producción de ictus es diferente en pacientes COVID-19 positivos respecto de aquellos no infectados, mostrando evidencia de que los sujetos positivos para el virus sufren más eventos isquémicos criptogénicos. Además, la mayoría coincide en que el hecho de ser portador del SARS-COV-2 da lugar a un aumento de ciertas sustancias procoagulantes como los anticuerpos antifosfolípidos/ anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos IgA e IgG anti-B2-glicoproteína I, CID y elevación del D Dímero, principalmente en estadios iniciales, y sobre todo si etiología cardioembólica. (4, 5, 6, 7). También destaca la elevación del LDH con linfopenia asociada (8, 9).

La inflamación sistémica acompañante que esto supone, mediada principalmente por la IL-6, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que predispone a la creación de aterosclerosis y disfunción endotelial temprana (10).

Otros artículos publicados posteriormente incorporaron nuevas teorías sobre el mecanismo etiológico de los ictus en este contexto. Estas exponen que la hipoxemia producida por la propia patología reduce la cantidad de energía que pueden metabolizar las células, aumentando la fermentación anaeróbica, y produciendo acidosis intracelular y radicales libres. Si esta situación se mantiene en el tiempo, se liberan las sustancias inflamatorias mencionadas anteriormente (IL-6, TNF alfa e IL-1B), responsables de desencadenar la isquemia por hipoxia mantenida (8).

El descubrimiento del papel de los receptores ACE2 ha sido clave en el estudio de esta enfermedad y han sido relacionados con eventos isquémicos/trombóticos. Esto ocurre sobre todo en sujetos hipertensos que se contagian. Cuando el virus se une a los receptores ACE2 de estos pacientes, su estado hipertensivo unido a la infección aumenta el riesgo de padecer hemorragias cerebrales (8,11). También se menciona la posibilidad de que, al poder generar una miocardiopatía vírica, se desprendan émbolos cardiacos que cursen con ictus (6).

La presentación del ictus es en el 95% de los casos posterior a la infección, cuando el paciente comienza a presentar mejoría respiratoria (generalmente entre la primera y tercera semanas tras el diagnóstico). Alrededor del 80% de los pacientes que presenta ictus tiene factores de riesgo cardiovascular clásicos. Además, la gravedad de la infección condiciona también el riesgo de aparición de efectos trombóticos. De este modo, un paciente con neumonía severa o eventos cardiovasculares específicos previos tiene más probabilidad de desarrollar un evento de estas características (12).

Además de todo esto, se ha observado que el propio SARS-CoV-2 es un factor de riesgo por sí solo, ya que la incidencia de eventos trombóticos es mayor respecto a la infección por otros virus (13).

Para el diagnóstico de esta entidad, la prueba recomendada es la RMN. En casos agudos el angioTAC también puede ser de gran utilidad (9). Cabe resaltar que es importante realizar un buen análisis radiológico de las lesiones. Cualquier lesión hemorrágica atípica o inexplicable en contexto coronavirus debería hacernos sospechar de otras entidades como la trombosis del seno venoso, que al inicio podría interpretarse como un infarto isquémico (11).

En el estudio del LCR destaca la presencia del SARS-COV-2. En las analíticas de sangre se objetiva el estado proinflamatorio y protrombótico que se viene comentando anteriormente (9, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Por lo que respecta al tratamiento, en el momento de los estudios estaba basado en Remdesivir, Cloroquina, Lopinavir y Rotinavir. En concomitancia, para aquellos con eventos isquémicos, se observó que la administración de alteplasa 4h y media después del inicio de los síntomas disminuía significativamente la hipoxia y, como consecuencia, mejoraba el pronóstico (9). Por otra parte, algunos

estudios defienden que la anticoagulación con HBPM se asocia a mejor pronóstico en pacientes con D Dímero elevado, pudiendo incluso prevenir ictus si su toma es precoz. Por ello, algunos expertos recomiendan su uso como profilaxis (7).

En general, el pronóstico en estos pacientes depende de los factores clásicos. En algunos estudios inicialmente se postuló que la raza negra era un factor de mal pronóstico, pero finalmente esta afirmación resultó no ser estadísticamente significativa (10).

La trombosis a nivel venoso se ha asociado principalmente a pacientes ingresados en la UCI con tratamiento profiláctico o terapéutico de anticoagulación durante 3 semanas, presentándose en el 60% de los casos en los primeros 10 días (7). La característica de las trombosis del seno venoso es que cursa principalmente con aumento de la presión intracraneal, siendo su sintomatología principal común a la que el propio coronavirus produce, como puede ser la cefalea (25% de los casos se presenta únicamente con este síntoma). El diagnóstico diferencial se hace por la forma de inicio de la cefalea: la producida por la propia enfermedad ocurre de forma espontánea, mientras que en la trombosis de seno venoso se instaura de forma progresiva.

EPILEPSIA Y CONVULSIONES

En relación con la epilepsia y convulsiones, encontramos 36 artículos: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados; 6 revisiones sistemáticas de estudios tipo casos y controles; 8 opiniones de expertos en la materia; 9 series de casos; y 12 revisiones sistemáticas de estudios de cohortes.

La aparición de convulsiones sin otro síntoma es infrecuente (1,5% de los síntomas totales) (21). Estas suelen darse coexistiendo con otras manifestaciones neurológicas o como complicación de la enfermedad. Las convulsiones sintomáticas son más frecuentes en pacientes críticos, por lo que se consideran un factor de gravedad (22).

La etiología de estas crisis es multifactorial y podrían ser como manifestación aguda de encefalopatía o por irritación cortical precipitada por la inflamación mediada por tormenta de citoquinas (en su mayoría IL-6) en la región mesilla del lóbulo temporal como consecuencia de un aumento de permeabilidad de la BHE (21).

La epilepsia en sí no supone un factor de riesgo para el desarrollo de la infección por COVID-19. Lo que sí se ha observado es que en pacientes epilépticos, la fiebre consecuente a la infección puede desencadenar crisis convulsivas (23). En pacientes no epilépticos, la asociación entre COVID-19 y aparición de convulsiones no se ha descrito de forma amplia, ya que para que estas tengan lugar, el paciente debe de tener una infección sistémica y en estos casos, al encontrarse sedados y en la UCI en situación de pronóstico, la monitorización y visualización de posibles crisis convulsivas es difícil (22).

Las descripciones de crisis epilépticas se muestran en reportes de casos únicos como en **“A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis”** (24), en el que se describe un caso de COVID con clínica respiratoria que al 9º día de ingreso UCI presenta una crisis tónico-clónica generalizada con reducción postictal de predominio izquierdo con hemiplejía izquierda y crisis tónico clónicas generalizadas de varios minutos de duración con severo deterioro del estado mental y pérdida de fuerza. El TAC reveló una hipotenuación subcortical con borramiento de los lóbulos occipitales izquierdos y del lóbulo parietal posterior. Tras el fallecimiento del paciente no se completó el estudio y no se realizó autopsia.

En **“Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association?”** (22) se describen 2 casos. El primero de ellos presenta una conclusión clónica de EESS acompañada de

un empeoramiento de la encefalopatía presentada y disminución del nivel de consciencia y la habilidad de seguir órdenes. En el EEG se observan tres focos epilépticos en la región centro parietal derecha. El segundo presenta espasmos a nivel del párpado derecho y de la cara. En el EEG se objetivó actividad epiléptica en región frontal y temporal de predominio izquierdo que posteriormente progresión a un estatus focal no convulsivo.

Además de la clínica convulsiva, los cambios en el electroencefalograma son importantes para entender el estado convulsivo. Hay diversos estudios que exponen los cambios en EEG. **“COVID-19 EEG Studies: The Other Coronavirus Spikes We Need to Worry About”** (25) es una revisión que sintetiza los hallazgos de tres estudios y se llega a la conclusión de que en pacientes COVID +, el patrón electroencefalográfico sugiere actividad difusa y no específica alfa y beta y enlentecimiento de base. Además, los pacientes COVID + son más propensos a presentar convulsiones objetivadas en EEG (motoras o en forma de confusionismos) (63% vs 33%), encefalopatía de Novo (68% vs 33%), cambios esporádicos epileptiformes (41% vs 17%) y cambios rítmicos-periódicos (18% vs 0%), así que los cambios mayores en el EEG se presentaban en pacientes con alteraciones neurológicas concurrentes, incluyendo síndromes encefalopáticos posteriores reversibles, malignidad o demencia.

En **“Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system”** (26) se revisaron los registros médicos y los estudios de EEG de pacientes hospitalizados con infecciones confirmadas por COVID-19 durante un período de 2 meses para describir la distribución de los hallazgos del EEG, incluidas las anomalías epileptiformes. Se comparan diversos parámetros para identificar los factores predictores de anomalías epileptiformes en el EEG. De los 111 pacientes monitoreados, la mayoría eran hombres (71%), de mediana edad o mayores (mediana de 64 años), ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI; 77%) y comatosos (70%). El hallazgo EEG más frecuente fue un enlentecimiento generalizado moderado (57%), pero se observaron hallazgos epileptiformes en el 30% y convulsiones en el 7% (4% con NCS). Hubo 3 pacientes con convulsiones en EEG que no tenían epilepsia ni evidencia de lesión cerebral aguda o remota, aunque todos tenían convulsiones clínicas antes del electroencefalograma. Los únicos factores predictores fueron tener epilepsia (odds ratio [OR] 5,4; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,4 a 21) o convulsiones antes del EEG (OR 4,8; IC del 95%: 1,7 a 13). Se concluye que el COVID - 19 puede afectar el SNC, aunque es poco probable que las convulsiones sean una causa común de encefalopatía.

En **“Continuous Electroencephalography (cEEG) Characteristics and Acute Symptomatic Seizures in COVID-19 Patients”** (27) (un estudio de cohorte retrospectivo) se estudió a 22 pacientes con COVID-19 en estado crítico mediante monitoreo de EEG. De estos, 19 pacientes se sometieron a EEG continuo (cEEG) durante al menos 24 horas, y tres pacientes se sometieron a EEG de rutina (<1 hora). Diecisiete pacientes se sometieron a monitorización electroencefalográfica para detectar alteraciones inexplicables del estado mental y cinco pacientes se sometieron a monitorización para detectar un episodio similar a una convulsión. 5 presentaron anomalías epileptiformes en el EEG (cuatro pacientes en cEEG y uno en el EEG de rutina); sólo dos de cinco pacientes con electroencefalograma epiléptico tenían antecedentes de epilepsia. Dos pacientes presentaron crisis electrográficas en ausencia de antecedentes de epilepsia. Ningún paciente con anomalías epileptiformes o convulsiones electrográficas presentó neuroimagen agudamente anormal en la TC o la RM.

Los hallazgos de cEEG pueden ayudar a orientar el tratamiento médico anticonvulsivo, así como la evaluación del estado mental alterado en el contexto de una neuroimagen sin complicaciones.

En cuanto al estudio de LCR, la mayoría de estudios coinciden en que las pruebas son negativas para el virus. En concreto, en pacientes con alteraciones sensitivas o convulsiones el líquido presenta pleocitosis mononuclear (28). La otra anomalía del LCR más frecuente fue la linfocitosis (22, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

ENCEFALITIS

De los 39 artículos relacionados con esta patología, 6 corresponden a revisiones sistemáticas de estudios de cohorte; 4 son estudios individuales de cohortes; 4 son revisiones sistemáticas de casos y controles; 7 estudios individuales de casos y controles; 11 series de casos; y 7 opiniones de expertos.

El sello de las encefalopatías es la alteración del estado mental. Dependiendo del tipo y severidad, los síntomas neurológicos más comunes son la pérdida de funciones cognitivas, cambios en la personalidad, falta de concentración y disminución en el nivel de la conciencia. Otros signos incluyen mioclonía, asterixis, nistagmo, convulsiones, temblor y anomalías respiratorias por compromiso a nivel del tronco encefálico. El desarrollo de estos síntomas demuestra la capacidad neuroinvasiva del virus (38).

Este síndrome de disfunción cerebral puede ser causado por múltiples etiologías. En contexto de COVID-19, esto ocurre sobre todo en casos severos con comorbilidades y fallo multiorgánico (39). En el SNC puede producir mielitis transversa, encefalopatía aguda necrohemorrágica y encefalitis, así como epilepsia, ataxia y GB. En algún caso aislado se ha descrito hipoacusia neurosensorial (40).

En ***“A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis”*** (24) se menciona un caso de meningitis asociado a Covid-19, cuyas primeras manifestaciones fueron convulsiones y encefalopatía. En este caso de meningitis se detecta la polimerasa transversa del SARS-CoV-2 en LCR. La encefalopatía, por otro lado, es una manifestación más rara, presentando estudios de LCR normales. En la publicación ***“Guillain–Barré syndrome associated with leptomenigeal enhancement following SARS-CoV-2 infection”*** (41), 8 de 13 pacientes COVID + presentaron encefalopatía de origen incierto con afectación leptomeníngea, sin celularidad en LCR. Esto pone en duda las teorías de infección trópica nerviosa del virus, puesto que habitualmente la afectación de las leptomeninges no es típica de Guillain Barré.

En ***“Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review”*** (42), se incluyen 87 estudios de 2541 y distinguen entre efectos centrales, 68, y periféricos, 21. Respecto a la encefalitis específica un caso de un paciente en el que tampoco se encontró el virus en LCR. Esto sugiere que el desarrollo de la enfermedad se vincula a la masiva liberación de moléculas inflamatorias y citoquinas que aumentan el sistema inmune, y pueden hacer más permeable la BHC. En esta revisión también se citan 5 casos de PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible), además de un caso de rombencefalitis, otro de hipertensión intracraneal benigna y otro de episodio maniaco agudo.

“Meningoencephalitis associated with COVID-19: A systematic review” (37) revisa 54 casos de pacientes que desarrollan meningoencefalitis concomitante con COVID-19. El principal objetivo de esta revisión es resumir las presentaciones clínicas, los parámetros de laboratorio, incluidas las anomalías del LCR y las características de las imágenes cerebrales de la meningoencefalitis asociada al SARS-CoV-2. Los síntomas neurológicos reportados fueron convulsiones tónico-clónicas (5,55%), desorientación en el tiempo y lugar (22,22%), rigidez de nuca (9,25%), ataxia de extremidades (11,11%). La presentación clínica más frecuente fue la confusión o desorientación. Entre los parámetros de laboratorio, la PCR elevada y el dímero D son los hallazgos más destacados. El análisis de los parámetros del LCR revela que la pleocitosis con alto contenido de proteínas y linfocitosis son las anomalías más observables. En EEG lo más común fue encontrar descargas epileptiformes focales y enlentecimiento del fondo. Se ha observado gran cantidad de anomalías radiológicas, de las cuales son frecuentes la hiperintensidad lobar temporal T2/ T2 FLAIR / (6/16, 37,5%) y la restricción de la difusión (2/16).

Otro artículo, (43) hace una revisión sistemática retrospectiva de historias clínicas de pacientes COVID-19 positivos para describir los hallazgos clínicos, neurológicos, de neuroimagen y LCR asociados a encefalopatía. Se incluyen cincuenta y cinco pacientes, cuarenta y tres de estos con encefalopatía. A pesar de que los marcadores de laboratorio fueron muy comunes en los pacientes con encefalopatía, no están relacionados con la gravedad de la enfermedad. Treinta y nueve pacientes con encefalopatía se sometieron a pruebas de imagen que revelaron cambios inespecíficos (treinta y ocho a TC cerebral, catorce a angiografía TC, nueve a RM cerebral y tres a angiografía RMN). La neuroimagen fue normal o mostró solo cambios crónicos en 29/38 (76%) de las TC y 4/9 (44%) de las RM. Treinta de todos los pacientes (77%) no presentaron cambios agudos en los estudios de neuroimagen. Uno de ellos presentó lesiones posiblemente relacionadas con desmielinización del SNC, cuatro sufrieron derrame cerebral agudo.

Veintiuno de los pacientes se sometieron a un estudio de LCR para cuantificar los niveles de IL-6, la presencia o ausencia de bandas oligoclonales, y CSF-SARS-CoV-2-RT-PCR. Solamente en uno de los casos se obtuvo muestra de la presencia de SARS-Cov-2 mediante RT-PCR, en dos de las muestras presentan aumento de leucocitos. Todas fueron negativas para bandas oligoclonales. Se concluye que de los cuarenta y tres casos de encefalopatía, la neuroimagen y el estudio de LCR no respaldan el papel de la invasión del virus al SNC o su inflamación como causa de encefalopatía.

“COVID-19 EEG Studies: The Other Coronavirus Spikes We Need to Worry About” (25) afirma que los pacientes COVID+ son más propensos presentar encefalopatía de Novo (68% vs 33%) y estudia cuatro casos COVID+ con encefalopatía de Novo diagnosticados mediante RMN, EEG, punción lumbar, FDG-PET/TC. Se observa un predominio de encefalopatía del lóbulo frontal. Tardaron un máximo de 12 días en presentar síntomas: dos en forma de síndrome cerebelar, uno debutando con mioclonus, otro con manifestaciones psiquiátricas y el último en forma de estatus epiléptico. El patrón de imagen común fue hipometabolismo frontal e hipermetabolismo cerebelar, mejorando todos tras inmunoterapia o corticoterapia. En las exploraciones complementarias que se realizaron, una de las pacientes presentó niveles de beta amiloide bajos en el LCR, y dos presentaron EEG alterado. El motivo de estas alteraciones puede ser la situación hipóxica a la que está sometido el cerebro, la alteraciones del metabolismo (una de las pacientes presentó hipercalcemia) o como efecto secundario de la sedación a la que están sometidos en la UCI.

Como casos excepcionales, en **“Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report”** (44) se mencionan el de una paciente psiquiátrica con antecedentes de ansiedad, agitación psicomotriz, delirios de persecución y auditivas e insomnio global, con pruebas de imagen normales, ingresada por COVID-19. Tras 2 semanas se encuentra encefalítica y sin respuesta verbal ni a órdenes. Su EEG tiene actividad beta. Es tratada con valproato, pero aun así tres semanas más tarde empeora clínicamente, presentando disfagia, discinesia, amplias variaciones en la temperatura corporal, TA y frecuencia respiratoria. En una analítica se observa hiponatremia, IL-6 elevada y anticuerpos CSF anti NMDA positivo, por lo que se diagnostica de encefalitis anti-NMDAR.

Otro caso reportado es el de **“CIGB-258, An Immunomodulatory Peptide for the Treatment of a COVID-19-associated Hepatic Encephalopathy: A Case Report”** (45). Una paciente ingresada por COVID 19 que a los pocos días de ingreso desarrolla ansiedad, alteraciones en el sueño, delirium y empeoramiento de la TA. La sintomatología empeora a pesar del tratamiento con diazepam y difenhidramina pero, apareciendo hipomnesia, desorientación temporoespacial, convulsiones y vómito. En una analítica sanguínea se observa elevación de AST, ALT, células blancas y calprotectina en serum y marcadores de inflamación, concordantes con encefalopatía hepática. El amonio en plasma duplica el valor normal. Es tratada con CIGB-258, un péptido inmunomodulador antiinflamatorio derivado de las proteínas 60 de estrés y se observa una mejoría analítica (excepto el lactato) y de la sintomatología.

CEFALEA

Con respecto a esta manifestación clínica, hallamos 24 artículos: 4 revisiones sistemáticas de estudios, 3 de cohortes y 1 de estudios de casos y controles; 5 estudios independientes de casos y controles; 6 series de casos; y 9 opiniones de expertos basadas en revisiones no sistemáticas de los resultados.

La cefalea es uno de los síntomas neurológicos más frecuentes y suele aparecer con clínica respiratoria, o parte de un síndrome neurológico más complejo. Llama la atención **“Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2—A review”** (46), que hace una revisión de la prevalencia hasta su fecha de los principales síntomas en covid19 en Chile; el más frecuente, por encima de la tos (49%, la disnea (54%) o la fiebre (8,5%) era la cefalea (64,8%).

Esto no suele ser así, puesto que la mayoría de estudios, como por ejemplo **“The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review”** (21), revelan una prevalencia de aproximadamente 10%. **“Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)”** (47), a pesar de ser una carta al editor, resulta interesante ya que realiza una búsqueda electrónica en *Scopus* de artículos que incluyen pacientes con cefalea en el transcurso de infección por COVID-19. El estudio concluye que la incidencia de cefalea es mayor en pacientes con COVID-19 que en la población general de la zona geográfica de estudio. En general, el dolor de cabeza se informó de forma acumulativa en el 11,8% de los pacientes con COVID-19 en comparación con el 2,8% de incidencia acumulada en la población general de las mismas áreas geográficas. Por lo tanto, el dolor de cabeza se asoció con una reducción de casi 5 veces de mayor riesgo (11,8 frente a 2,8%) de ser diagnosticado con COVID-19.

Es interesante el artículo **“Neurological Symptoms in Acute COVID-19 Infected Patients: A Survey Among Italian Physicians”** (48), que habla sobre la capacidad de los distintos especialistas en detectar síntomas neurológicos en Italia. Más del 80% han afirmado que sus pacientes los han presentado en el momento del diagnóstico, siendo lo más comunes mialgia, cefalea y alteraciones olfativas y del gusto. En contraste, en regiones asiáticas únicamente el 36% detectaron sintomatología neurológica en sus pacientes. Esta diferencia postula que puede deberse al efecto iceberg del COVID-19, enmascarado los síntomas respiratorios aquellos neurológicos, o por una diferencia genómica entre asiáticos y europeos, siendo la población europea de media más longeva y con distintos factores de riesgo y comorbilidades a la asiática.

A pesar de ser un síntoma importante debido a su prevalencia, es también un síntoma muy inespecífico y común entre muchas patologías infecciosas. A pesar de ello, puede servir como pródromo infeccioso. Sería el caso, por ejemplo, de una cefalea derivada por aumento de la PIC en el contexto de una taquicardia supraventricular (25% de los casos se presenta únicamente con este síntoma). Es importante conocer las diferencias. Mientras que la cefalea por coronavirus ocurre de forma espontánea, en la TSV es de forma progresiva. Otras formas de diferenciarlas serían mediante pruebas de imagen (TSV se ve al inicio como un infarto isquémico, por lo que cualquier lesión hemorrágica atípica o inexplicable en contexto coronavirus debería hacernos sospechar de TSV) (49).

GUILLAIN-BARRE

De los 32 artículos que hemos seleccionado que tratan esta patología, 1 es una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados; 4 son revisiones sistemáticas de estudios de cohortes; 4 son opiniones de expertos en relación con el tema; 9 son revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles, y 14 son series de casos.

El síndrome de Guillain - Barré es una polirradiculoneuropatía inflamatoria asociada con numerosas infecciones virales. Es más común entre los 23 y los 77 años, aunque en el contexto de la pandemia se ha observado un ligero aumento de casos en población pediátrica, calculándose un 8% de incidencia (59). Es también más frecuente en el sexo masculino (65%), siendo la infección de mayor gravedad en los varones. Entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran antecedentes de patología neurológica, factores de riesgo de enfermedad vascular o edad avanzada (50, 51). La gravedad de los pacientes con Guillain-Barré fue similar en pacientes con y sin COVID-19. Los subtipos más prevalentes fueron la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y la neuropatía axonal motora y sensorial aguda.

Hay controversia en cuanto a la forma de presentación en relación con el coronavirus, ya que, aunque la mayoría de los casos sea un síndrome parainfeccioso cómo producen otros virus (como el CMV, EB, influenza A, Zika o hepatitis EGB), también se han descrito algunos casos aislados en los que la sintomatología del Síndrome de Guillain-Barré tuvo una aparición previa a la clínica del coronavirus propiamente dicha. Por esto, no se puede afirmar si la infección precede al síndrome, o si son concomitantes (52). Sin embargo, al ser la mayoría un síndrome para o postinfeccioso, se ha especulado con que este sea debido a que o algunos anticuerpos contra el coronavirus reaccionan con las células endoteliales y epiteliales humanas, dañándose, o por la tormenta citoquímica postinfecciosa que se genera, principalmente la derivada de la elevación de la IL-6, o por mecanismos de mimetismo celular (53).

Tras analizar todos los casos que se han estudiado de Guillain-Barré en el contexto de la pandemia, se concluye que el cuadro neurológico típico - cuyos síntomas predominantes son sensitivos, aislados o acompañados de paraparesia o tetraparesias, de inicio distal en extremidades inferiores, ascendente (54) - comienzan generalmente entre 5 y 24 días después del inicio de la sintomatología pulmonar de COVID-19 en aquellos casos sintomáticos. En sujetos asintomáticos, es el debut del síndrome el que hace sospechar de infección, que se confirma mediante PCR positiva (50).

En la exploración física es común encontrar debilidad simétrica 3/5 en extremidades inferiores y 4/5 en superiores, con distintos grados de arreflexia, y alteraciones de la sensibilidad de predominio epicrítico. En una minoría de casos existe parálisis o debilidad facial bilateral completa, disartria y Romberg + (41, 50, 55).

Analíticamente es común encontrar leucocitosis, neutrofilia, elevación de LDH, fibrinógeno, D-Dímero, IL-6 y ferritina (95% de los casos). En los casos en los que los anticuerpos anti gangliósidos fueron positivos para IgG, anti-GM1, anti-GD1 y anti-GD1b, estos fueron los responsables de la polineuropatía y permitieron hacer el diagnóstico de Guillain-Barré. Estas alteraciones analíticas, a excepción de los anticuerpos, no son específicas de síndrome de Guillain-Barré, lo que apoya la teoría de ser un síndrome parainfeccioso (54, 56, 57).

Los hallazgos en el LCR fueron llamativos, ya que no se pudo describir un patrón repetitivo tan claro como en lo explicado hasta ahora, a excepción de la negativización del COVID-19 en este. La disociación albumino citológica fue un patrón bastante observado, pero los valores proteicos en LCR oscilaron desde 40 a 193 mg / dl, aumentando la celularidad en mayor o menor medida, y habiendo algunos casos con estudio de LCR totalmente normal (50, 51, 54, 55).

El diagnóstico definitivo se realizó estudiando el patrón de conducción nervioso con EMG, en las que el patrón era siempre de neuropatía desmielinizante, con patrón de polirradiculoneuropatía desmielinizante en primer lugar de frecuencia (85%), seguido con presentación de daño axonal (10%) y una minoría un patrón mixto (5%) (54).

El tratamiento en el 95% de los casos fue Inmunoglobulinas IV, administrado conjuntamente con el tratamiento específico indicado para cada caso de COVID-19. Tras el tratamiento, la evolución fue favorable en la mayoría de los pacientes, aunque algunos permanecieron con sí durante 8 semanas. En la minoría de casos (13%), esta terapia no fue suficiente, necesitando pautas de recambio plasmático y esteroides para su remisión. En los casos en los que esto no fue efectivo, el desenlace fue el éxitus del paciente (presuntamente de causa respiratoria) (54).

Hubo algún caso puntual de fallo respiratorio de origen neuromuscular con buena evolución posterior. Los pocos casos de la variante Miller Fisher (16%) tuvieron buena respuesta al tratamiento (58).

DEMENCIA, DELIRIO, ALZHEIMER Y ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS

En cuanto a la demencia, de los 10 artículos con los que hemos trabajado, 1 es una revisión sistemática de estudios de cohortes; 2 son series de casos; 3 son revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles, y 4 son opiniones de expertos en el tema.

Uno de los primeros estudios, *“Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research”* (60), aborda este tema y compara el SARS-CoV2 con el HIV y su potencial para generar demencia. Este la puede desarrollar en un 16% de los casos, principalmente si el sistema inmune es deficiente. La demencia que se presenta en estos casos tiene un amplio rango de disfunción, desde pequeños déficits que no interfieren en la vida diaria (disfunción neurocognitiva asintomática) hasta una demencia debilitante con disfunción neurocognitiva significativa. Los estudios de este virus han concluido en que la etiología de este es principalmente un estado de inflamación crónica que conduce a una disfunción sinaptodendrítica, ayudado por sus propios mecanismos de invasión directa e indirecta.

Estos mecanismos de invasión directa e indirecta tienen similitudes con los que usa el SARS-CoV-2: alteración en la regulación de citoquinas en forma de tormenta citoquinica, aumento de la migración monocítica a través de la barrera hematoencefálica, disminución de la función inmune de linfocitos y células T. Por ello, y debido a que la inflamación sistémica que genera el coronavirus es, aunque menos crónica, de mayor magnitud, cabe esperar que en un futuro en pacientes con factores de riesgo clásico se pueda presentar una demencia en la que la infección sea una de sus causantes.

Otros estudios se han realizado sobre pacientes que ya presentaban demencia antes de contraer la infección, concluyendo que estos pacientes tienen más probabilidad de desarrollar cambios de personalidad.

En un estudio en una residencia, se observó que el 38,7% aquellos pacientes que tenían demencia presentaron un empeoramiento de demencia o episodios delirio, 52,4% de estos de tipo hipoactiva y el resto hiperactiva, aumentando su prevalencia con la edad y sexo masculino (61).

En conclusión, el delirio en personas de edad avanzada con demencia puede ser un pródromo de la infección por SARS-CoV-2, por lo que se debe incluir en la práctica clínica screenings tipo CAM y una mayor criba con PCR en este grupo de pacientes.

También se ha observado que la detección de una posible demencia comórbida al COVID19 o empeoramiento de una demencia previa, es distinta dependiendo de si el paciente estaba institucionalizado o no. En aquellos institucionalizados esto se detectaba con mayor frecuencia que en aquellos no institucionalizados, posiblemente por la poca experiencia de los cuidadores principales del hogar en detectar dichos síntomas y cambios. Su entrenamiento pues en detección de delirio precoz, debut de demencia o cambios en esta trascendentes sería importante en un futuro.

Se menciona que generalmente los síntomas de la infección son más graves en pacientes de mayor edad, en los cuales la prevalencia de este tipo de alteraciones son más comunes, por lo que se debe

tener siempre presente la evolución neurológica de estos pacientes en el curso de la enfermedad, sea progresiva o de novo.

Otros estudios no se centraron tanto en la demencia como tal sino en la presentación de alteraciones neuropsiquiátricas. En el estudio **“Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study”** (62) se evalúa aquellos pacientes que en el ingreso presentaron alteración del estatus mental en forma de cambios en la personalidad, comportamiento, cognitivo y consciencia. El 31% del total lo presentaron. De estos, el 59% presentaba clínica compatible con patología psiquiátrica, siendo el 92% de novo: 43% en forma de psicosis, 26% en forma de pseudodemencia y el 17% como desorden afectivo.

También se ha explorado la posible relación para eventos futuros en la detección de marcador de lesión neuronal en aquellos pacientes más graves, como NfL (un marcador de lesión neuronal intra axonal) y GFAP (un marcador de activación / lesión astrocítica) que en infecciones leves, pudiendo esto reflejar una respuesta astrocítica temprana y lesión axonal más tardía que en un futuro se podría relacionar con episodios delirio o demencia. Del mismo modo, aquellas lesiones isquémicas que afectan a áreas como el hipocampo, podrán producir alteraciones en la memoria.

Otros estudios que intentaron investigar este área, como por ejemplo **“Potential for Cognitive Communication Impairment in COVID-19 Survivors: A Call to Action for Speech-Language Pathologists”** (63) estudiaron únicamente pacientes en la UCI, por lo que esto no es representativo ni extrapolable a la población total.

ALTERACIONES DEL MOVIMIENTO Y PARKINSONISMO

De los 7 artículos seleccionados en relación con trastornos del movimiento y parkinsonismo, 1 es una revisión sistemática de estudios de cohortes; otro es una serie de casos; otro es una opinión de un experto en la materia, y 4 son revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles.

La aparición de alteraciones del movimiento como síntoma de la infección por SARS-CoV-2 es muy poco frecuente (0,7%) (64). Por lo general, la literatura que existe al respecto, se centra en el análisis de pacientes con algún tipo de enfermedad neurodegenerativa que enferman por COVID-19.

La mayoría de estudios se centran en una patología en concreto, entre las que destaca la Enfermedad de Parkinson. Esta es una de las patologías neurodegenerativas más relacionadas con la edad, y se acompaña de un riesgo elevado de muerte prematura en comparación con la población general, principalmente por causas pulmonares, como neumonía, enfermedad cerebrovascular, o enfermedad cardiovascular.

Los artículos **“COVID-19: Implications for Sudden Death in Parkinson’s Disease”** (65), y **“Potential impact and challenges associated with Parkinson’s disease patient care amidst the COVID-19 global pandemic”** (66) exploran la implicación que tiene haber tenido una infección por SARS CoV-2, y cómo puede afectar en la esperanza de vida o en la evolución de pacientes con diagnóstico de Parkinson previo. Los estudios citados se centran en la muerte por enfermedad cardiovascular, postulando que aquellos pacientes que tienen Parkinson y sufren la infección podrían tener un riesgo aún mayor de muerte por causa cardíaca, sin especificar ningún motivo en concreto. Del mismo modo, afirman que los pacientes con Enfermedad de Parkinson, edad avanzada y comorbilidades, tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía grave y de mal pronóstico, requiriendo en más casos ingresos en la UCI.

En otro artículo que estudiaba pacientes con Parkinson ingresados por COVID-19 **“Clinical Features and Outcomes of Parkinson's Disease with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan: A Single Centre, Retrospective, Observational Study”** (67), sin embargo, se concluye que estos no tuvieron una mortalidad hospitalaria más alta, pero sí una recuperación más prolongada que aquellos sin la enfermedad, y que las comorbilidades crónicas, las complicaciones neurológicas y la interrupción repentina de los fármacos antiparkinsonianos fueron las posibles causas de muerte en estos. Destacan también que la anorexia era uno de los síntomas más comunes de los pacientes con parkinsonismo. Es por esto que en estos pacientes se hace más énfasis en las medidas de distanciamiento social (como en otras patologías de alto riesgo), usando medios virtuales para su seguimiento y prestando mayor atención en el impacto psicológico negativo que esto les puede generar.

En relación con esta enfermedad, también cabe destacar que la Amantadina, uno de los fármacos usados para su control, se ha postulado que podría ser de utilidad frente al coronavirus. Este bloquea la actividad NMDA y genera una disrupción de genes lisosomales que se cree que podría disminuir la capacidad replicativa del COVID-19. Esto, sin embargo, no se ha aprobado con certeza todavía.

Otros estudios como **“Movement Disorders in COVID-19: Whither Art Thou?”** (68) exploraron todas las alteraciones del movimiento que se pudieron observar en pacientes con COVID-19. Las alteraciones más comunes descritas fueron principalmente encefalitis letárgica o parkinsonismo post encefalítico, con mioclonus, síndromes rígido-hipercinéticos, temblor y ataxia como síntomas principales. Esto es debido a que las neuronas dopaminérgicas implicadas en las vías motoras presentan receptores ACE2, al igual que la microglía y los astrocitos. Estos, al ser los target teóricos del SARS-CoV-2, su infección los bloquearía, desarrollándose así los síntomas mencionados anteriormente (en ratones se ha visto que su eliminación genética derivan en una disminución motora global). En las pruebas de imagen que se pudieron conseguir, la región más afectada fue la de los ganglios basales (afectos en el Parkinson), encontrándose Ac-anti coronavirus en LCR únicamente en aquellos pacientes con sintomatología motora que tenían previamente Parkinson.

Por esto, parece que hay una relación entre ambos hechos, pero no se ha podido aún probar con datos estadísticamente significativos.

En relación con la aparición de trastornos de movimiento como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, llama la atención la afirmación que se hace en **“Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2”** (69). A pesar de ser un artículo muy precoz en la cronología de la pandemia, alerta sobre la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda provocar patologías degenerativas a largo plazo.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

De los 4 artículos que hemos usado en relación a la Esclerosis Múltiple, es cada uno de un tipo distinto: uno es una revisión sistemática de casos y controles, otro una revisión sistemática de cohortes, otro es una serie de casos y el último es una opinión de un experto en el tema.

La Esclerosis múltiple supone un factor de riesgo para padecer procesos infecciosos, debido a que su tratamiento se basa en fármacos inmunosupresores. Estas infecciones pueden provocar una morbilidad significativa y también pueden contribuir a recaídas y un empeoramiento de los síntomas neurológicos. Los estudios que se realizaron sobre esta patología se basan principalmente en pacientes de diagnóstico previo, ya que los diagnósticos de novo requieren diseminación espacio temporal de las lesiones cerebro-espinales de la Esclerosis Múltiple, disminuyendo estos casos (no se hace mención a ninguno).

En un estudio con pocos pacientes que padecían Esclerosis Múltiple, “**COVID-19 in MS: initial observations from the Pacific Northwest**” (70) se observó que los síntomas más comunes en este grupo eran fiebre, tos y cefalea, como en la población general. De estos pacientes, el 40% falleció, presentando esta Esclerosis Múltiple avanzada y una infección por coronavirus grave junto con otros factores de riesgo y comorbilidades. Ambos en la analítica presentaban alteración hepática y linfocitopenia.

En el artículo “**Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2**” (71) se revisan varios estudios que se centran en los fármacos usados en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple, concluyendo en uno de los estudios que aumenta el riesgo de infección en pacientes tratados con fingolimod, natalizumab, rituximab y terapias inyectables. En este estudio se afirma también que los pacientes tratados con dexametasona tienen un riesgo generalmente mayor de infección, y que si se asocia con rituximab, aumenta la tasa de infecciones graves. En cuanto al mismo fármaco, en otro de los estudios que se evaluó en esta revisión se concluye que el tratamiento con dexametasona (de segunda generación, ya que afirma que con los de primera esto no pasa) tiene una asociación con aumento de riesgo mayor que el natalizumab.

Es de destacar que el IFN- β , en contraste, se asoció con un menor riesgo de neumonía, lo que los autores especularon que podría deberse a su efecto antiviral.

En estos estudios se recalcó la falta de disponibilidad de datos de atención primaria en los registros nacionales, traduciéndose en que la mayoría de las infecciones menores no se incluyeron en el estudio por no estar correctamente registradas. También faltaron datos sobre varios factores de confusión potenciales, incluidos el índice de masa corporal, el tabaquismo y el estado de vacunación contra la varicela.

AFECTACIÓN NEUROOCULAR

No existe mucha información relevante todavía sobre este tema. La única literatura al respecto corresponde a un artículo de tipo opinión de expertos. Sin embargo, es mencionado en otros artículos como patología secundaria.

La manifestación más nombrada es la Neuritis óptica bilateral con anticuerpos contra la glicoproteína de la mielina de los oligodendrocitos, sin asociarse a ninguna enfermedad neurológica como la Esclerosis Múltiple o la enfermedad de Devic. Estos se cree que son debidos al mecanismo de mimetismo inmunológico que presenta el SARS CoV-2.

Se puntualiza también que en las alteraciones neuro oculares es difícil de discernir si su origen es únicamente consecuencia del coronavirus o si ya existía previamente algún tipo de lesión predisponente a su desarrollo (1, 5, 10, 72).

MIELITIS

La literatura sobre esta patología en contexto de COVID-19 se basa en 4 artículos: 2 revisiones (una de estudios caso-control y otra de estudios de cohortes); Un estudio de casos y controles y una opinión de expertos.

No se conoce con exactitud el mecanismo lesivo mediante el cual se produce afectación medular en la infección por SARS-CoV-2. Mientras varios autores están de acuerdo en que parece ser consecuencia de la invasión directa de los cordones medulares por vía hematogena (30), hallazgos de otros estudios

sugieren que es más favorable un mecanismo para o post infeccioso. Esto ocurre en **“The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings”** (73), un estudio en el que el grupo de casos con encefalomiелitis aguda diseminada merece una llama especialmente la atención por su alta incidencia en los participantes, que sugiere que COVID-19 está asociado con una mayor incidencia de ADEM. En estos casos, el virus no se detectó mediante PCR en LCR en ninguno de los pacientes, así como tampoco se evidenció la presencia de ninguno de los autoanticuerpos observados en las formas autoinmunes de encefalitis (NMDAR, LGI1) o encefalomiелitis (AQP4, MOG). La única muestra neuropatológica que se pudo obtener no evidenció presencia de SARS-CoV-2 en el tejido cerebral y apoyó el diagnóstico de ADEM. Serían necesarios más estudios neuropatológicos o el desarrollo de marcadores virales del LCR precisos y pruebas serológicas. Para determinar con exactitud la historia natural de los casos identificados, se requiere un seguimiento a largo plazo de los pacientes.

En **“SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms”** (35), una revisión de 23 estudios, se menciona que la linfopenia que padecen estos pacientes puede ser un factor de riesgo grave para desarrollar complicaciones neurológicas, dentro de las cuales entra la neuromiелitis óptica. Otras serían vasculitis cerebral, neurosarcoidosis, polimiositis, miastenia grave o EM. Por ello, es necesario desarrollar rápidamente pautas alternativas para el tratamiento de estas enfermedades durante la era COVID-19.

PARÁLISIS PSEUDOBULBAR

La parálisis pseudobulbar es una manifestación rara del SARS- CoV-2, encontrándonos únicamente un artículo que la discute, **“Pseudobulbar Palsy a Rare Manifestation of COVID-19, in Najaf”** (31). Este es un artículo tipo serie de casos, en el que se presenta el caso de un paciente varón de 60 años que acude a urgencias con alteración del nivel de consciencia de 3 días de evolución, anorexia y rechazo a alimentación que refiere haber presentado fiebre dos semanas antes. Sin antecedentes de interés.

A la exploración física, se encuentra irritable, con signos de anorexia y deshidratación, disminución de la capacidad comunicativa y sin orientación espaciotemporal. Se le realiza una PCR que resulta positiva para SARS-CoV-2. Para su estudio se procesa un TAC, en que se objetiva atrofia cerebral sin signos isquémicos. Posteriormente presentó una convulsión tónico-clónica tratada con Epanutim, quedando semiconsciente, y presentando disfagia, afonía y disartria de nueva aparición. La irritabilidad, confusión y desorientación permanecían. Al no presentar mejoría, se realizó una analítica en la que se podía observar elevación de D Dímero y ferritina. Mejora paulatina de la sintomatología y marcadores analíticos con el tratamiento sintomático.

Como se puede observar en el caso, el diagnóstico de Parálisis Pseudobulbar es clínico en este caso, ya que la prueba de imagen realizada no es diagnóstica por sus hallazgos.

INFANTES

En relación a los lactantes y niños, de los 5 artículos que hemos revisado, uno es una revisión sistemática de estudios tipo casos y controles; 2 son revisiones sistemáticas de estudios de cohortes, y los 2 últimos son revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados.

Uno de estos estudios explora las vías de contagio en neonatos, concluyendo que estas son en su mayoría en ambiente postnatal, remarcando que un 30% podrían ser por vía vertical. El pico máximo de contagio ocurre a las 72 horas (74). Aquellos que se contagian desarrollan en su gran mayoría clínica, caracterizada por status febriles.

Otro artículo estudia niños de entre 0 y 17 años, y concluye que las complicaciones neurológicas fueron más comunes en aquellos con infección severa, siendo esta encefalopatía, convulsión y signos meníngeos principalmente, con algún caso aislado de hemorragia intracraneal, parálisis nerviosa, Guillain-Barre y problemas de visión. No es un artículo de gran potencia, pero es de los pocos que exploran este tema (75).

En “*Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children*” (59) se observó que el 14,8% de los niños que se incluyeron presentaron síntomas neurológicos de nueva aparición. Los síntomas incluían encefalopatía, cefalea, signos del tronco encefálico y síndrome cerebeloso, debilidad muscular y reflejos reducidos. Todos estos requiriendo ingreso en la unidad de cuidados intensivos para el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico COVID-19. En un par de estos casos se estudió el LCR, siendo este acelular, sin evidencia de infección en la PCR o cultivo, con bandas oligoclonales negativas. Con el curso de la infección se observó una mejoría neurológica en todos los pacientes.

ANOSMIA

La anosmia, junto a la ageusia, es el síntoma más frecuente de COVID-19. Se menciona en prácticamente la totalidad de los artículos, apareciendo en un 5,1- 35,6% de las series de casos, llegando a ser 88% en casos con formas leves moderadas (76). Se ha encontrado que esto ocurre incluso sin síntomas nasales adicionales, por lo que en la anosmia ha sido catalogada en numerosos registros literarios, como un síntoma importante y muy específico de COVID-19 en el contexto de la pandemia. Esto permite identificar precozmente a portadores del virus. Cabe resaltar que este síntoma, incluso siendo tan común, no es predictor de enfermedad leve, puesto que también está presente en pacientes hospitalizados y graves (1).

A pesar de ser el síntoma más frecuente, hay que tener en cuenta que su alta prevalencia puede verse influida por el autodiagnóstico (77), así como de los criterios de evaluación y las herramientas utilizadas y del grado de disfunción sensorial (1). Además, existen diferencias de incidencia dependiendo del área geográfica.

La asociación entre anosmia y COVID-19 ha sido una esperanza para la investigación, con el objetivo de comprender la patogenia de COVID-19 en el sistema nervioso central (77).

OTRAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Se ha descrito un caso de romboencefalitis, otro de hipertensión intracraneal benigna y un caso de episodio maniaco agudo en contexto de infección por SARS CoV-2

Otras presentaciones neurológicas mencionadas pero no estudiadas con profundidad todavía son, a nivel del sistema nervioso periférico, la neuralgia trigeminal, neuralgia del glosofaríngeo, neuralgia vago, neuralgia del glosofaríngea, parálisis de nervio facial, parálisis de nervio oculomotor o síndrome de piernas inquietas (30).

DISCUSIÓN

Este trabajo de búsqueda nos ha permitido descubrir el gran abanico de posibilidades sintomáticas y patológicas que el SARS-CoV-2 puede producir, no solo a nivel neurológico, si no a nivel multisistémico, necesitando por ello un abordaje multidisciplinar. Esto es posible, como ya hemos mencionado anteriormente, debido a sus diversos mecanismos invasivos y al estado de inflamación sistémica y protrombótico que genera a diversos niveles orgánicos.

Antes de analizar en profundidad las patologías neurológicas que se tratan en este texto, debemos mencionar las fortalezas y debilidades que presenta nuestra fuente de información, los artículos que hemos seleccionado.

Hemos hecho una revisión exhaustiva y muy actual de toda la literatura de calidad existente hasta el momento en inglés. Decidimos centrar nuestra búsqueda en artículos escritos en este idioma ya que es en este en el que la comunidad científica publica la información de mayor peso y carga estadística.

El tema que tratamos en esta revisión es tan actual que la información que existe al respecto es muy amplia, por lo que es muy importante distinguir qué información es válida y cuál no. A pesar de la gran cantidad de artículos publicados en relación al poco tiempo de evolución de esta patología, la información de calidad es escasa y está en constante modificación. Además, nos encontramos con que muchas de las publicaciones son series de casos, opiniones de expertos sin evidencia científica o estudios y revisiones basados en datos con poca potencia estadística, que se citan continuamente entre ellos y basan sus afirmaciones y conclusiones en lo expuesto en los demás artículos. Esto fomenta que se forme un círculo de información que nos dificulta llegar a conclusiones de valor.

Tras nuestra revisión hemos observado que hay ciertas características que hacen que la información estudiada o la prevalencia de ciertas alteraciones clínicas se reflejen de distinta manera:

- El momento evolutivo de la infección y los síntomas y signos presentes condicionan su detección con mayor o menor facilidad. Se observa que la realización de la exploración neurológica al paciente en el momento agudo de la neumonía podría enmascarar síntomas neurológicos sugestivos de ciertas entidades, imposibilitando así su diagnóstico, tratamiento y estudio. En pacientes con infección grave la exploración física es más difícil, ya que son menos colaboradores a la hora de llevar a cabo el examen. A su vez, la neumonía podría simular signos neurológicos, sobrediagnosticando erróneamente de otras entidades que, de ser tratadas con fármacos realmente innecesarios, podrían empeorar el pronóstico de paciente.
- La exploración física a los pacientes resultó ser más productiva para la detección de síntomas de la esfera neurológica si esta estaba realizada por un neurólogo, debido al ojo clínico entrenado para detectar signos neurológicos menos llamativos. En contrapartida, si la exploración era realizada por un médico de otra especialidad, esta se centraba principalmente en síntomas y signos respiratorios y generales.
- El área geográfica de origen de los artículos reveló diferencias en cuanto a la prevalencia de los distintos síntomas. Esto se ve condicionado por la diferente prevalencia de patologías de base según país de origen del paciente, dieta, hábitos, cultura, accesibilidad a distintas pruebas, potencia económica del país, si la sanidad es pública o privada. Se vio que en Italia, el 80% de los pacientes estudiados presentaban sintomatología neurológica (principalmente mialgia, cefalea y alteraciones olfativas y del gusto), en contraste con regiones asiáticas en las que este porcentaje fue únicamente el 36% (38). Esto podría deberse al efecto iceberg del COVID-19, quedando los síntomas neurológicos enmascarados por los respiratorios. También se plantea la posibilidad de que esto sea así por una diferencia

genómica entre asiáticos y europeos, siendo la población europea de media más longeva y con distintos factores de riesgo y comorbilidades que la asiática.

- La época del año genera también diferencias en cuanto a los síntomas que se buscan en la detección de la enfermedad.
- Los nuevos hallazgos científicos y la información publicada alteran también los síntomas que se buscan y se detectan. Esto está muy ligado a la prescripción de fármacos que se han indicado para tratar la infección, ya que al no ser medicamentos específicos para su tratamiento, podrían generar efectos secundarios y confundirse con síntomas o manifestaciones de COVID-19, generando falsas alarmas. Del mismo modo, la mención especial a ciertos síntomas en la literatura y los medios de comunicación hace que se pasen por alto otros síntomas también presentes que pueden ser menos frecuentes pero más específicos de la enfermedad.
- El momento de publicación del artículo es un factor importante a tener en cuenta, ya que si el estudio del paciente es demasiado próximo a la infección, podrían no tenerse en cuenta patologías de debut tardío.

Respecto a las diversas patologías/ síntomas neurológicos:

Con referencia al ictus, cabe destacar que la mayoría de los estudios que abordan este tema son series de casos y describen los patrones de desarrollo más comunes, que coinciden entre artículos. Se describen como características típicas de asociación de ictus con COVID-19 la obstrucción de vasos de gran calibre, inflamación generalizada y aumento de coagulopatía y afectación multiterritorio, con predominio de territorios posteriores, seguido de la arteria cerebral media. Como características menos comunes pero observadas se describen la coexistencia con convulsiones o encefalopatías, disecciones extracraneales (incluyendo bilateralidad en las carótidas) y reversibilidad posterior de la encefalopatía o daño cortical laminar. La evidencia y los datos sugieren que la pandemia de COVID-19 está amenazando los sistemas de atención de accidentes cerebrovasculares. Se deben tomar medidas efectivas de inmediato para minimizar el daño colateral causado por COVID-19.

En cuanto a la cefalea, un fenómeno frecuente *per se* en la población, se explican los signos de alarma que deben llamar la atención en el contexto de la pandemia. Los resultados sugieren que la cefalea de nueva aparición en sujetos que no sufren de esta condición, debe plantear la preocupación temprana, ante la posibilidad de infección por SARS-CoV-2. Además, es importante reconocer los signos de alarma que diferencian la cefalea común asociada al virus de la asociada a procesos isquémicos.

En el caso del síndrome de Guillain-Barré, una patología clásicamente relacionada con infecciones virales, existen gran cantidad de informes de casos que describen la conexión entre ambas patologías, siendo desconocida la fuerza de su asociación.

Referente a la demencia asociada a COVID-19, actualmente existen pocos estudios que aborden esta área. Esto se debe principalmente a que la demencia, como ocurre con otras patologías infecciosas, es de presentación tardía, lo que permite hipotetizar que esta podría desarrollarse también con el SARS CoV-2. Cabe destacar también que esta falta de estudios en contexto de la pandemia COVID.19 está relacionado con que los esfuerzos de investigación iniciales iban dirigidos hacia el sistema respiratorio, al ser este el más afectado y cuyo manejo requería mayor urgencia inmediata. Con el tiempo y estudios futuros, se conocerán aspectos más específicos de esta infección.

Lo mismo pasa con aquellas patologías de alteración del movimiento. Son un grupo de entidades que clásicamente necesitan mucho tiempo para su desarrollo y presentación, por lo que la información de su estudio es limitada, sin poder nuevamente concluir algo con la evidencia hasta el día de hoy.

La mielitis, por otro lado, no es una entidad muy frecuente en el cómputo total de pacientes COVID positivos, por lo que cuando se desarrolla, debe tomarse como signo de gravedad.

En lo que respecta al resto de patologías menos prevalentes, como la parálisis pseudobulbar, se espera que con el paso del tiempo se publiquen más casos de estas, así como de otras patologías no detectadas hasta ahora, en estudios retrospectivos.

En cuanto a la población infantil también cabe esperar que se publiquen más casos específicos. En general, hasta el momento, parece que en la población infantil los síntomas neurológicos más comunes son convulsiones febriles (las cuales no eran comunes en el SARS-CoV-1) y meningoencefalitis (en estos casos se encuentran niveles elevados en plasma de GM-CSF, IL-6, IL-8, y MCP-1). También se ha descrito un aumento de la incidencia de la enfermedad de Kawasaki y Guillain-Barré.

CONCLUSIONES

Una vez explicadas las patologías neurológicas más prevalentes relacionadas con COVID-19, podemos concluir que las manifestaciones en esta esfera son muy diversas, con una prevalencia mayor a la estimada el inicio de la pandemia; su desconocimiento general hace que tiendan a ser subestimadas, pero la evidencia científica emergente sugiere que la afectación neurológica es un aspecto importante de la enfermedad.

Los mecanismos por los que estas lesiones tienen lugar continúan siendo únicamente hipótesis, sin haber podido hasta el momento encontrar evidencias científicas suficientes que definan el mecanismo invasivo. Es necesario seguir investigando en este aspecto para poder prevenir las complicaciones de esta área.

Igual que ocurre en otras patologías, los pacientes que desarrollan complicaciones neurológicas graves son aquellos que presentan comorbilidades de carácter clásico - edad avanzada, inmunosupresión, ACV previos o antecedentes personales de carácter neurológico - o enfermedades de base - diabetes, obesidad, dislipemia, hipercolesterolemia - (sobre todo si estas están descompensadas). Es en estos grupos en los que se debe centrar el esfuerzo para detectar de manera precoz el desarrollo de cuadros neurológicos y así prevenir desenlaces de gravedad.

En cuanto a patologías neurológicas ya diagnosticadas, aquellos pacientes con enfermedad de la motoneurona, neuropatías hereditarias con afectación de la musculatura respiratoria y distrofias musculares, son los que presentan un riesgo añadido especial de desarrollar una infección severa por SARS-CoV-2. En este grupo de pacientes tiene especial relevancia asegurar la correcta realización de las medidas de precaución generales para evitar el contagio, ya que las consecuencias de su infección son potencialmente graves.

Para rematar comentar que, como se ha podido observar a medida que hemos desarrollado las patologías, es de aquellas más prevalentes, como ictus o encefalitis, de las que más estudios se han realizado. No obstante, queda todavía mucho camino de investigación para conocer el correcto manejo de estas entidades una vez instauradas.

Del mismo modo, es muy probable que existan más complicaciones neurológicas que no se han detectado todavía, ya sea por falta de una exploración minuciosa o por tener tiempos de latencia más

prolongados. Como todo evento en el mundo científico de tan poco tiempo de evolución, falta todavía mucha información por descubrir. Es necesario realizar más investigaciones clínicas y experimentales con el fin de explorar más a fondo el papel de las manifestaciones neurológicas en el progreso de la enfermedad y su mecanismo subyacente, así como medidas de prevención y nuevas formas de abordaje en la terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. Gavriatopoulou, Maria; Korompoki, Eleni; Fotiou, Despina; Ntanasis-Stathopoulos, Ioannis;. 2020
2. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Abdullahi, Auwal; Candan, Sevim Acaroz; Abba, Muhammad Aliyu; Bello, Auwal Hassan;. 2020
3. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Varatharaj, Aravinthan; Thomas, Naomi; Ellul, Mark A; Davies, Nicholas WS; Pollak, Thomas A; Tenorio, Elizabeth L; Sultan, Mustafa; Easton, Ava; Breen, Gerome; Zandi, Michael; 2020.
4. Arterial and venous strokes in the setting of COVID-19. Kananeh, Mohammed F; Thomas, Tijo; Sharma, Kumud; Herpich, Franziska; Urtecho, Jacqueline; Athar, M Kamran; Jabbour, Pascal; Shah, Syed Omar; 2020
5. Coronaviruses and the central nervous system. Morgello, Susan; 2020
6. Cerebrovascular Disease in Patients with COVID-19: A Review of the Literature and Case Series. Reddy, Sujana T; Garg, Tanu; Shah, Chintan; Nascimento, Fábio A; Imran, Rajeel; Kan, Peter; Bowry, Ritvij; Gonzales, Nicole; Barreto, Andrew; Kumar, Abhay; . 2020.
7. Arterial and venous strokes in the setting of COVID-19. Kananeh, Mohammed F; Thomas, Tijo; Sharma, Kumud; Herpich, Franziska; Urtecho, Jacqueline; Athar, M Kamran; Jabbour, Pascal; Shah, Syed Omar; 2020
8. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: A case report. Li, Y., Zhai, P., & Ding, Y
9. Ischemic Stroke Among the Symptoms Caused by the COVID-19 Infection. Szelenberger, Rafal; Saluk-Bijak, Joanna; Bijak, Michal;
10. Neurologic Manifestations and Complications of SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. Del Brutto, Oscar; Costa, Aldo F; Aguayo, Xavier; 2020
11. Cerebral venous sinus thrombosis might be under-diagnosed in the COVID-19 era. Shakibajahromi, Banafsheh; Borhani-Haghighi, Afshin; Haseli, Sara; Mowla, Ashkan; 2020
12. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. Vogrig, Alberto; Bagatto, Daniele; Gigli, Gian Luigi; Cobelli, Milena; D'Agostini, Serena; Bnà, Claudio; Morassi, Mauro; 2020
13. Stroke Risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. Fridman, Sebastian; Bullrich, Maria Bres; Jimenez-Ruiz, Amado; Costantini, Pablo; Shah, Palak; Just, Caroline; Vela-Duarte, Daniel; Linfante, Italo; Sharifi-Razavi, Athena; Karimi, Narges; . 2020.
14. Neurology and COVID-19. Josephson, S. Andrew, and Hooman Kamel. 2020.

15. Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. Orrù, Graziella; Conversano, Ciro; Malloggi, Eleonora; Francesconi, Francesca; Ciacchini, 2020
16. SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms. Junior, Luiz Severo Bem; do Rego Aquino, Pedro Lukas; Rabelo, Nicollas Nunes; do Rego Aquino, Maria Amellia; Silva, Ana Cristina Veiga; Mota, Rita de Cassia Ferreira Valenca; de Azevedo Filho, Hildo Rocha Cirne; 2020
17. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. Franke, Christiana; Ferse, Caroline; Kreye, Jakob; Reincke, Momsen; Sanchez-Sendin, Elisa; Rocco, Andrea; Steinbrenner, Mirja; Angermair, Stefan; Treskatsch, Sascha; Zickler, Daniel; 2020
18. COVID-19: a perspective from clinical neurology and neuroscience. Pero, Adriana; Ng, Sabrina; Cai, Dongming; 2020
19. Coronaviruses and the central nervous system. Morgello, Susan; 2020
20. High mortality rate in COVID-19–associated stroke, analysis of risk factors. Renieri, Leonardo; 2020.
21. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. Tsai, Sheng-Ta; Lu, Ming-Kuei; San, Shao; Tsai, Chon-Haw; . 2020
22. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? Hepburn, Madihah; Mullaguri, Naresh; George, Pravin; Hantus, Stephen; Punia, Vineet; Bhimraj, Adarsh; Newey, Christopher R; . 2020
23. Implications of COVID-19 in Neurological Disorders. Gaddam, Satish; . 2020.
24. A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis. Hamidi, Ava; Sabayan, Behnam; Sorond, Frazaneh; Nemeth, Alexander J; Borhani-haghighi, Afshin; 2020
25. COVID-19 EEG Studies: The Other Coronavirus Spikes We Need to Worry About. Lee, Jong Woo; 2020
26. Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system. Pellinen, Jacob; Carroll, Elizabeth; Friedman, Daniel; Boffa, Michael; Dugan, Patricia; Friedman, David E; Gazzola, Deana; Jongeling, Amy; Rodriguez, Alcibiades J; Holmes, Manisha; 2020
27. Continuous Electroencephalography (cEEG) Characteristics and Acute Symptomatic Seizures in COVID-19 Patients. Louis, Shreya; Dhawan, Andrew; Newey, Christopher; Nair, Dileep; Jehi, Lara; Hantus, 2020
28. Coronaviruses and the central nervous system. Morgello, Susan; . 2020.
29. Covid-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-PET/CT findings. Delorme, Cécile; Paccoud, Olivier; Kas, Aurélie; Hesters, Adèle; Bombois, Stéphanie; Shambrook, Pauline; Boulet, Augustin; Doukhi, Diana; Le Guennec, Loic; Godefroy, Nagisa; 2020
30. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. Pasquale Scoppettuolo, Serena Borrelli, Gilles Naeije. 2020
31. Pseudo Bulbar Palsy a Rare Manifestation of COVID-19, in Najaf. Riva, Nilo; Russo, Tommaso; Falzone, Yuri Matteo; Strollo, Marta; Amadio, Stefano; Del. 2020.
32. Clinical Manifestations and complications of COVID-19. Manam, Abhigna; Chennath, Aravind; Sinha, Yashaswi; Arya, Aman; 2020.
33. Coronaviruses and the central nervous system. Morgello, Susan;

34. COVID-19 Pandemic and Neurological Disease: A Critical Review of the Existing Literature. Assari, Shervin; 2020
35. SARS-CoV-2 and the nervous system: from clinical features to molecular mechanisms. Junior, Luiz Severo Bem; do Rego Aquino, Pedro Lukas; Rabelo, Nicollas Nunes; do Rego. 2020
36. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. Franke, Christiana; Ferse, Caroline; Kreye, Jakob; Reincke, Momsen; Sanchez-Sendin, Elisa; Rocco, Andrea; Steinbrenner, Mirja; Angermair, Stefan; Treskatsch, Sascha; Zickler, Daniel;
37. Meningoencephalitis associated with COVID-19: A systematic review. Mondal, Ritwick; Ganguly, Upasana; Deb, Shramana; Shome, Gourav; Pramanik, Subhasish; Bandyopadhyay, Deebya; Lahiri, Durjoy;
38. COVID-19 Pandemic and Neurological Presentations: Body of Evidence. Assari, Shervin; 2020
39. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. Pezzini, Alessandro; Padovani, Alessandro; 2020
40. Insight into the Clinical Manifestations of COVID-19. Goyal, Pratima; Pandey, Saurabh; Pandey, SP; Pandey, Swati; Sahib, Himachal Pradesh; 2020
41. Guillain–Barré syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection. Sancho-Saldaña, Agustín; Lambea-Gil, Álvaro; Liesa, Jose Luis Capablo; Caballo, Maria Rosario Barrena; Garay, Maria Haddad; Celada, David Rivero; Serrano-Ponz, Marta; 2020
42. Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. Orrù, Graziella; Conversano, Ciro; Malloggi, Eleonora; Francesconi, Francesca; Ciacchini, Rebecca; Gemignani, Angelo;
43. Clinical, cerebrospinal fluid and neuroimaging findings in COVID-19 encephalopathy: a case series. Tuma, Raphael; Guedes, Bruno; Carra, Rafael; Iepsen, Bruno; Rodrigues, Julia; Camelo Filho, Antonio Edvan; Kubota, Gabriel; Ferrari, Maira; Studart-Neto, Adalberto; Oku, Mariana; 2020
44. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. Panariello, A., Bassetti, R., Radice, A., Rossotti, R., Puoti, M., Corradin, M., ... & Percudani, M
45. CIGB-258, An Immunomodulatory Peptide for the Treatment of a COVID-19-associated Hepatic Encephalopathy: A Case Report. del Carmen Dominguez-Horta, Maria. 2020
46. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2—A review. Liu, Kaiming; Pan, Mengxiong; Xiao, Zheman; Xu, Xiaopei; 2020
47. Headache is an important symptom in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Lippi, Giuseppe; Mattiuzzi, Camilla; Bovo, Chiara; Henry, Brandon Michael; 2020
48. Neurological Symptoms in Acute COVID-19 Infected Patients: A Survey Among Italian Physicians. Campiglio, Laura; Priori, Alberto; . 2020
49. Cerebral venous sinus thrombosis might be under-diagnosed in the COVID-19 era. Shakibajahromi, Banafsheh; Borhani-Haghighi, Afshin; Haseli, Sara; Mowla, Ashkan; . 2020.
50. COVID-19 and Guillain-Barre Syndrome: a systematic review of case reports. Carrillo-Larco, Rodrigo M; Altez-Fernandez, Carlos; Ravaglia, Sabrina; Vizcarra, Joaquín A; 2020
51. COVID-19–associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. Caress, James B; Castoro, Ryan J; Simmons, Zachary; Scelsa, Stephen N; Lewis, Richard A; Ahlawat, Aditi; Narayanaswami, Pushpa; 2020

52. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. Agosti, Edoardo; Giorgianni, Andrea; D'Amore, Francesco; Vinacci, Gabriele; Balbi, Sergio; Locatelli, Davide; 2020
53. Acute inflammatory demyelinating polyneuritis in association with an asymptomatic infection by SARS-CoV-2. Bracaglia, Martina; Naldi, Ilaria; Govoni, Alessandra; Ventura, Donatella Brillanti; De. 2020
54. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. Abu-Rumeileh, Samir; Abdelhak, Ahmed; Foschi, Matteo; Tumani, Hayrettin; Otto, Markus; 2020
55. Guillain-Barré Syndrome as a Neurological Complication of COVID-19 Infection: A Case Series and Review of the Literature. Mozhdehipanah, Hossein; Paybast, Sepideh; Gorji, Reza; 2020
56. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Civardi, Carlo; Collini, Alessandra; Geda, Dinha Joan; Geda, Claudio; 2020
57. Post-infectious Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a case report. Riva, Nilo; Russo, Tommaso; Falzone, Yuri Matteo; Strollo, Marta; Amadio, Stefano; Del. 2020
58. Neurologic Manifestations and Complications of SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. Del Brutto, Oscar; Costa, Aldo F; Aguayo, Xavier;
59. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. Abdel-Mannan, Omar; Eyre, Michael; Löbel, Ulrike; Bamford, Alasdair; Eltze, Christin; Hameed, Biju; Hemingway, Cheryl; Hachohen, Yael; 2020
60. Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. Levine, Andrew, Ned Sacktor, and James T. Becker. 2020.
61. Delirium: A suggestive sign of COVID-19 in dementia. Wang, Huali; . 2020.
62. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Varatharaj, Aravinthan; Thomas, Naomi; Ellul, Mark A; Davies, Nicholas WS; Pollak, Thomas. 2020
63. Potential for Cognitive Communication Impairment in COVID-19 Survivors: A Call to Action for Speech-Language Pathologists. Ramage, Amy E; . 2020
64. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. Romero-Sánchez, Carlos Manuel; Díaz-Maroto, Inmaculada; Fernández-Díaz, Eva; Sánchez-Larsen, Álvaro; Layos-Romero, Almudena; García-García, Jorge; González, Esther; Redondo-Peñas, Inmaculada; Perona-Moratalla, Ana Belén; Del Valle-Pérez, José Antonio; .2020
65. COVID-19: Implications for Sudden Death in Parkinson's Disease. Fiorini, Ana Claudia; Fonseca, Marcelo Cunio Machado; Scorza, Carla Alessandra; Finsterer, Josef; Rodrigues, Antônio Márcio; de Almeida, Antônio-Carlos Guimarães; Scorza, Fulvio Alexandre; 2020
66. Potential impact and challenges associated with Parkinson's disease patient care amidst the COVID-19 global pandemic. Elbeddini, Ali.2020
67. Clinical Features and Outcomes of Parkinson's Disease with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan: A Single Center, Retrospective, Observational Study. Zhai, H., Lv, Y., Xu, Y., Wu, Y., Zeng, W., Wang, T., ... & Xu, Y. 2020
68. Movement Disorders in COVID-19: Whither Art Thou?. Geyer, Howard L; Kaufman, David M; Parihar, Raminder K; Mehler, Mark F; 2020

69. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. Vonck, Kristl; Garrez, Ieme; De Herdt, Veerle; Hemelsoet, Dimitri; Laureys, Guy; Raedt, Robrecht; Boon, Paul; .2020
70. COVID-19 in MS: initial observations from the Pacific Northwest. Bowen, James D; Brink, Justine; Brown, Ted R; Lucassen, Elisabeth B; Smoot, Kyle; Wundes, Annette; Repovic, Pavle; 2020
71. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. Willis, M. D., & Robertson, N. P. 2020
72. Disease of the Year: COVID-19 and Its Neuro-ophthalmic Complications. Chwalisz, Bart K; Dinkin, Marc J; 2020
73. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Paterson, Ross W; Brown, Rachel L; Benjamin, Laura; Nortley, Ross; Wiethoff, Sarah; Bharucha, Tehmina; Jayaseelan, Dipa L; Kumar, Guru; Raftopoulos, Rhian E; Zambreanu, Laura; 2020
74. Neonatal SARS-CoV-2 Infections: Systematic Review, Synthesis and Meta-Analysis of Reported Cases. Raschetti, Roberto and Vivanti, Alexandre J. and Vauloup-Fellous, Christelle and Loi, Barbara and Benachi, Alexandra and De Luca, Daniele. 2020
75. Neurological Complications of SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Panda, Prateek Kumar; Sharawat, Indar Kumar; Panda, Pragnya; Natarajan, Vivekanand; Bhakat, Rahul; Dawman, Lesa; 2020
76. Sudden olfactory and gustatory dysfunctions: Important red flags in COVID-19. Fasnla, AJ; Ibekwe, TS; 2020
77. Anosmia: a missing link in the neuroimmunology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Yazdanpanah, Niloufar; Saghazadeh, Amene; Rezaei, Nima; . 2020
78. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. Vogrig, Alberto; Bagatto, Daniele; Gigli, Gian Luigi; Cobelli, Milena; D'Agostini, Serena; Bnà, Claudio; Morassi, Mauro; . 2020
79. Cerebral venous thrombosis associated with coronavirus infection: an underestimated entity. Shakibajahromi, Banafsheh; Borhani-Haghighi, Afshin; Haseli, Sara; Mowla, Ashkan; .2020
80. COVID-19 neurological manifestations. Azhideh, Arash; . 2020.
81. Coronavirus, Its Neurologic Manifestations, and Complications. Ashrafi, Mahmoud Reza; Azizimalamiri, Reza; Badv, Reza Shervin; Tavasoli, Ali Reza; Nikkhah, Ali; Montazerlotfelahi, Hadi; Vafae-Shahi, Mohammad; Heidari, Morteza; 2020.
82. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. Romoli, Michele; Jelcic, Ilijas; Bernard-Valnet, Raphaël; García Azorín, David; Mancinelli, Luca; Akhvlediani, Tamar; Monaco, Salvatore; Taba, Pille; Sellner, Johann; Infectious Disease Panel of the European Academy of Neurology; . 2020.
83. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. Chen, Xiangliang; Laurent, Sarah; Onur, Oezguer A; Kleineberg, Nina N; Fink, Gereon R; Schweitzer, Finja; Warnke, Clemens; . 2020
84. Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. Conklin, John; Frosch, Matthew P; Mukerji, Shibani; Rapalino, Otto; Maher, Mary; Schaefer, Pamela W; Lev, Michael H; Gonzalez, Ramon G; Das, Sudeshna; Champion, Samantha N; . 2020.

85. Cerebrovascular disease is associated with the risk of mortality in coronavirus disease 2019. Wang, Ying; Shi, Li; Wang, Yadong; Duan, Guangcai; Yang, Haiyan; . 2020.
86. COVID-19-Related Acute Ischemic Stroke in Young Adults: What Is the Optimal Antithrombotic Regimen for Secondary Prevention?. Vahabizad, Fahimeh; Dorche, Maryam Sharifian; Mohammadi, Pegah; Khatibi, Kasra; Mowla, Ashkan; . 2020
87. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. ALSamman, Marya. 2020
88. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series. Ashrafi, Farzad; Zali, Alireza; Ommi, Davood; Salari, Mehri; Fatemi, Alireza; Arab-Ahmadi,. 2020.
89. Impact of the COVID-19 pandemic on hyperacute stroke treatment: experience from a comprehensive stroke centre in Singapore. Paliwal, Prakash R; Tan, Benjamin YQ; Leow, Aloysius ST; Sibi, Sunny; Chor, Daniel WP; Chin, Amanda XY; Yau, Ying-Wei; Cross, Gail B; Wong, Lily YH; Chia, Magdalene LJ; 2020
90. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Covid-19 versus Patients with Influenza. Merkler, Alexander E; Parikh, Neal S; Mir, Saad; Gupta, Ajay; Kamel, Hooman; Lin, Eaton; Lantos, Joshua; Schenck, Edward J; Goyal, Parag; Bruce, Samuel S; . 2020.
91. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Montalvan, V; Lee, J; Bueso, T; De Toledo, J; Rivas, K; 2020.
92. Neurological manifestations of COVID-19: A review. Whittaker, Abigail; Anson, Matthew; Harky, Amer; 2020
93. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. Hernández-Fernández, Francisco; Valencia, Hernán Sandoval; Barbella-Aponte, Rosa. 2020.
94. Coronavirus Disease 2019 is Threatening Stroke Care Systems: Challenge and Management. Xin, Jiawei; Huang, Xuanyu; Liu, Changyun; Huang, Yun; 2020.
95. JAMA: Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China
96. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. Read, Mark Channels; . 2020.
97. The underrecognized prothrombotic vascular disease of COVID-19. Cohoon, Kevin P; Mahé, Guillaume; Spyropoulos, Alex C; . 2020
98. Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. Levine, Andrew, Ned Sacktor, and James T. Becker.. 2020
99. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. Kanberg, Nelly; Ashton, Nicholas J; Andersson, Lars-Magnus; Yilmaz, Aylin; Lindh, Magnus; Nilsson, Staffan; Price, Richard W; Blennow, Kaj; Zetterberg, Henrik; Gisslén, Magnus; . 2020.
100. Neurologic and Immunologic Complications of COVID-19: Potential Long-Term Risk Factors for Alzheimer's Disease. Lennon, Jack C; . 2020
101. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. Nalleballe, Krishna; Onteddu, Sanjeeva Reddy; Sharma, Rohan; Dandu, Vasuki; Brown, Aliza; Jasti, Madhu; Yadala, Sisira; Veerapaneni, Karthika; Siddamreddy, Suman; Avula, Akshay; 2020
102. COVID-19 Infection and Neurological Complications: Present Findings and Future Predictions. Beghi, Ettore; Feigin, Valery; Caso, Valeria; Santalucia, Paola; Logroscino, Giancarlo; . 2020.
103. COVID-19 neurological manifestations. Azhideh, Arash; . 2020.
104. Coronavirus, Its Neurologic Manifestations, and Complications. Ashrafi, Mahmoud Reza; Azizimalamiri, Reza; Badv, Reza Shervin; Tavasoli, Ali Reza;. 2020

105. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details
106. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. Romoli, Michele; Jelcic, Ilijas; Bernard-Valnet, Raphaël; García Azorín, David; Mancinelli,. 2020
107. COVID-19 in Patients With Seizures and Epilepsy: Interpretation of Relevant Knowledge of Presenting Signs and Symptoms. Hogan, Robert Edward; Grinspan, Zachary; Axeen, Erika; Marquis, Belinda; Day, B Keith; . 2020
108. Exploring the clinical association between neurological symptoms and COVID-19 pandemic outbreak: A systematic review of current literature.. Di Carlo, Davide Tiziano; Montemurro, Nicola; Petrella, Giandomenico; Siciliano, Gabriele; Ceravolo, Roberto; Perrini, Paolo; 2020
109. Neurological Manifestations in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective, Observational Study from a Spanish Population. The ALBACOVID Registry. Romero-Sánchez, Carlos Manuel; Díaz-Maroto, Inmaculada; Fernández-Díaz, Eva; Sánchez-Larsen, Álvaro; Layos-Romero, Almudena; García-García, Jorge; González, Esther; Redondo-Peñas, Inmaculada; Perona-Moratalla, Ana Belén; Valle-Pérez, Del; 2020
110. Neurological manifestations of coronavirus disease: a literature review. Tedyanto, Eric Hartono; Widjaja, Febe Alodia; Untari, Ni Komang Sri Dewi; 2020
111. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Montalvan, V; Lee, J; Bueso, T; De Toledo, J; Rivas, K; 2020
112. Neurological manifestations of COVID-19: A review. Whittaker, Abigail; Anson, Matthew; Harky, Amer; 2020
113. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. AlSamman, Marya. 2020
114. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. Heili-Frades, Sarah; Minguez, Pablo; Mahillo-Fernandez, Ignacio; Prieto-Rumeau, Tomas; Gonzalez, Antonio Herrero; de la Fuente, Lorena; Nieto, Maria Jesus Rodriguez; Romero, German Peces-Barba; Peces-Barba, Mario; de Miguel, Maria del Pilar Carballosa; 2020
115. Neurological Involvement of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review. Ghannam, Malik; Alshaer, Qasem; Al-Chalabi, Mustafa; Zakarna, Lara; Robertson, Jetter; Manousakis, Georgios; 2020
116. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. Nalleballe, Krishna; Onteddu, Sanjeeva Reddy; Sharma, Rohan; Dandu, Vasuki; Brown, Aliza; Jasti, Madhu; Yadala, Sisira; Veerapaneni, Karthika; Siddamreddy, Suman; Avula, Akshay; 2020
117. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients—An MRI-based 3-month Follow-up Study. Lu, Yiping; Li, Xuanxuan; Geng, Daoying; Mei, Nan; Wu, Pu-Yeh; Huang, Chu-Chung; Jia, Tianye; Zhao, Yajing; Wang, Dongdong; Xiao, Anling; 2020
118. A concomitant Guillain-Barre Syndrome with COVID-19: a first case-report in Colombia. Mackenzie, Nuvia; Lopez-Coronel, Eva; Dau, Alberto; Maloof, Dieb; Mattar, Salvador; Garcia, Jesus Tapia; Fontecha, Briyis; Lanata, Cristina; Guillen-Burgos, Hernan Felipe; 2020
119. Studying the neuropsychological sequelae of SARS-CoV-2: lessons learned from 35 years of neuroHIV research. Levine, Andrew, Ned Sacktor, and James T. Becker.2020

120. COVID-19 Infection and Neurological Complications: Present Findings and Future Predictions. Beghi, Ettore; Feigin, Valery; Caso, Valeria; Santalucia, Paola; Logroscino, Giancarlo; 2020
121. Disease of the Year: COVID-19 and Its Neuro-ophthalmic Complications. Chwalisz, Bart K; Dinkin, Marc J; 2020
122. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. Liu, Kaiming; Pan, Mengxiong; Xiao, Zheman; Xu, Xiaopei; 2020
123. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. Chen, Xiangliang; Laurent, Sarah; Onur, Oezguer A; Kleineberg, Nina N; Fink, Gereon R; 2020
124. Investigation of COVID-19-related symptoms based on factor analysis. Luo, Yueming; Wu, Juan; Lu, Jiayan; Xu, Xi; Long, Wen; Yan, Guangjun; Tang, Mengya; Zou, 2020
125. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Abdullahi, Auwal; Candan, Sevim Acaroz; Abba, Muhammad Aliyu; Bello, Auwal Hassan; 2020
126. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. Zhao, Hua; Shen, Dingding; Zhou, Haiyan; Liu, Jun; Chen, Sheng; 2020
127. COVID-19 and neuromuscular disorders. Guidon Amanda, C; Amato Anthony, A; 2020
128. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. Romoli, Michele; Jelcic, Ilijas; Bernard-Valnet, Raphaël; García Azorín, David; Mancinelli, 2020
129. Neurological Components in Coronavirus Induced Disease: A Review of the Literature Related to SARS, MERS, and COVID-19. Zegarra-Valdivia, JA; Chino-Vilca, BN; Tairo-Cerron, T; Munive, V; Lastarria-Perez, C; Ames-Guerrero, RJ; 2020
130. Neurologic Compromise in COVID-19: A Literature Review. de Mello, Leonardo Jardim Vaz; Silva, Emylle Guimaraes; Rabelo, Gabriel Oliveira Correa; Leite, Mariana Evaristo; Vieira, Nathalia Ramos; Bahadori, Maryam; Seifi, Ali; Godoy, Daniel Agustin; 2020
131. CIGB-258, An Immunomodulatory Peptide for the Treatment of a COVID-19-associated Hepatic Encephalopathy: A Case Report. del Carmen Dominguez-Horta, Maria 2020
132. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Wang, Lei; Shen, Yin; Li, Man; Chuang, Haoyu; Ye, Youfan; Zhao, Hongyang; Wang, Haijun; 2020
133. Neurological Manifestations in Hospitalized Patients with COVID-19: Retrospective, Observational Study from a Spanish Population. The ALBACOVID Registry. Romero-Sánchez, Carlos Manuel; Díaz-Maroto, Inmaculada; Fernández-Díaz, Eva; Sánchez-Larsen, Álvaro; Layos-Romero, Almudena; García-García, Jorge; González, Esther; Redondo-Peñas, Inmaculada; Perona-Moratalla, Ana Belén; Del Valle-Pérez, José Antonio; 2020
134. Clinical and Neuroimaging Correlation in Patients with COVID-19. Yoon, BC; Buch, K; Lang, M; Applewhite, BP; Li, MD; Mehan, WA; Leslie-Mazwi, TM; Rincon, SP; 2020
135. Perspectives on the use of electrostimulation with the device “VEB”® in the management of disorders related to COVID-19. Zukow, Walery. 2020
136. The Necessity of Paying More Attention to the Neurological and Psychological Problems Caused by COVID-19 Pandemic During Pregnancy. Haghdoost, Seyed Mehdi; Gol, Mehdi Khanbabayi; 2020