

## Manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19

### Neurological manifestations in patients with COVID-19

Angel Miguel Aguiar-González<sup>1</sup> , Lázaro Roque-Pérez<sup>2</sup> , Maricelis Morejón-Roblejo<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Armando Milian Castro". Villa Clara, Cuba.

Recibido: 09 de febrero de 2021 | Aceptado: 12 de marzo de 2021 | Publicado: 17 de enero de 2022

Citar como: Aguiar-González AM, Roque-Pérez L, Morejón-Roblejo M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2022 [citado: Fecha de acceso]; 18(2):e675. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/675>

## RESUMEN

**Introducción:** la pandemia por la COVID-19 representa un reto para los sistemas de salud, debido a la repercusión en diferentes sistemas, como el respiratorio, cardiovascular y sistema nervioso.

**Objetivo:** describir las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19

**Método:** se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs y Scopus. Se empleó una estrategia de búsqueda mediante la combinación de términos y uso de operadores booleanos. Se seleccionaron 30 referencias.

**Resultado:** se sugieren como rutas de entrada los nervios olfatorios y la invasión en terminales nerviosas periféricas; de igual forma se describe la presencia de síntomas neurales severos asociados con lesiones de otros órganos y la tormenta de citoquinas. La cefalea constituyó la manifestación neurológica más común en los pacientes con la COVID-19, y la rabdomiólisis, la encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, síndrome de Guillain Barré, la meningitis y encefalitis constituyen entidades neurológicas de rara presentación. En el síndrome de Guillain Barré, la literatura sugiere un paradigma tanto postinfeccioso como parainfeccioso.

**Conclusiones:** La COVID-19 se asocia a diferentes manifestaciones neurológicas, entre ellas la cefalea, el mareo, el vértigo, los vómitos, las alteraciones de la consciencia, el ictus y otros no tan frecuentes. Estos síntomas en conjunto deben ser valorados por parte del personal sanitario, con vistas a su rápida detección y manejo, en post de garantizar la desaparición de secuelas derivadas y que reducen la calidad de vida del paciente, así como para disminuir las cifras de mortalidad asociadas.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Enfermedades del Sistema Nervioso.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 pandemic represents a challenge for healthcare systems, due to the impact on different systems, such as respiratory, cardiovascular and nervous systems.

**Objective:** to describe the neurological manifestations in patients with COVID-19.

**Methods:** a search for information was carried out in the PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs and Scopus databases. A search strategy was applied by combining terms and using Boolean operators. Thirty references were chosen.

**Results:** olfactory nerves and invasion of peripheral nerve terminals are suggested as routes of entry; the presence of severe neural symptoms associated with lesions of other organs and cytokine storm is also described. Headache was the most common neurological manifestation in patients with COVID-19, and rhabdomyolysis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, Guillain Barré syndrome, meningitis and

encephalitis are rare neurological entities. In Guillain Barré syndrome, the literature suggests both a post infectious and para-infectious pattern.

**Conclusions:** COVID-19 is associated with different neurological manifestations, including headache, dizziness, vertigo, vomiting, and alterations of consciousness, stroke and others not so frequent. These symptoms as a whole should be evaluated by healthcare personnel, with a view to their rapid detection and management, in order to guarantee the disappearance of sequelae that reduce the quality of life of patients, as well as to reduce the associated mortality records.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Nervous System Diseases.

## INTRODUCCIÓN

Las epidemias por enfermedades emergentes desconocidas ponen a prueba no solo la capacidad técnica y humana de los profesionales de la salud que atienden directamente a los enfermos, sino la integridad de los sistemas de salud y de la sociedad en general. Para una adecuada comprensión de estas entidades se hace necesaria una aproximación generalista que integre las particularidades que, de otra forma, pueden dar solo una visión parcial del asunto. Estas enfermedades generan un cúmulo de interrogantes a la comunidad científica, las cuales necesitan una rápida solución.<sup>(1)</sup>

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* que posteriormente se denominó *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), causante de la *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19); cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas con la comunidad científica internacional el 12 de enero del propio año.<sup>(2)</sup>

Rápidamente se reportaron casos de la COVID-19 en otros países de Asia, Europa y de modo progresivo en otras regiones del mundo. El 27 de febrero, el primer caso en América del Sur se confirmó en Brasil y dos días después, también se reportó el primer caso de Ecuador.<sup>(3)</sup> Fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 30 de enero de 2020, como una emergencia de salud pública de importancia internacional; el 11 de marzo de 2020, la COVID-19 fue considerada como una pandemia.<sup>(4,5)</sup>

Hasta la fecha del 7 de febrero de 2021, se reportaron 190 países y 29 territorios con casos positivos de COVID-19, con 106 677 368 casos confirmados y 2 326 819 fallecidos para una letalidad del 2,18 %. Del total de casos, 47 996 818 fueron de la región de las Américas (44,99 %).<sup>(6)</sup> El 11 de marzo del 2020, se confirmó el primer caso de COVID-19 en Cuba,<sup>(7)</sup> desde ese momento hasta la fecha se registraron 33 484 pacientes confirmados, y de ellos 240 fallecidos.<sup>(8)</sup>

La pandemia por la COVID-19 representa un desafío internacional sin precedentes dado el incremento diario de casos y muertes. Esto demanda un rápido ritmo de descubrimientos científicos a partir de los datos clínicos generados, que finalmente condicionarán mejores modos de actuación en el enfrentamiento de la COVID-19.<sup>(8)</sup>

Huang y col.<sup>(9)</sup> identificó que cerca del 8 % de los pacientes con COVID-19 reportaron presencia de cefalea; por su parte Cheng y col.<sup>(10)</sup> en un estudio en 99 pacientes reportó que el 8 % presentó cefalea, el 9 % tuvo alteración de la consciencia y el 11 % mialgia. Mao y col.<sup>(11)</sup> publicaron en JAMA Neurology en su número correspondiente a abril, el primer reporte con un enfoque neurológico.

La literatura muestra la existencia de síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19, los cuales estaban relacionadas de forma directamente proporcional a la severidad del cuadro clínico, entre las cuales se incluyen: mareo, cefalea, injuria muscular, alteración de la consciencia, hipoguesia, hiposmia, enfermedad cerebrovascular aguda, neuralgia, alteración de agudeza visual, ataxia, y crisis epilépticas.<sup>(3,12,13)</sup> Esto sugiere que la infección por SARS-CoV-2 está asociada a compromiso neurológico, estando el sistema nervioso central (SNC), y en particular el encéfalo, entre las estructuras mayormente afectadas.

El estudio de las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19 permite una mejor comprensión de esta entidad y por ende, un enfrentamiento exitoso. El reconocimiento oportuno de dichas manifestaciones, pues pudiesen darse en ausencia de manifestaciones respiratorias o gastrointestinales lo que constituye factor positivo en la detección y aislamiento precoz.<sup>(3)</sup>

Dada la importancia actual de este tema, lo poco profundizado que ha sido en las investigaciones realizadas en el contexto cubano, y la necesidad de su conocimiento por los neurólogos y profesionales de la salud en general, se realiza la presente revisión, la cual tuvo por objetivo describir las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19.

## MÉTODO

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs y Scopus.

Se emplearon los términos enfermedad por coronavirus 2019, *Coronavirus Disease 2019*, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, sistema nervioso, nervous system, manifestaciones neurológicas y neurological manifestations. Para crear la estrategia de búsqueda se emplearon los operadores booleanos AND y OR, y se condicionó la aparición de los términos en los campos título y resumen. Se seleccionaron artículos en idioma español e inglés. La búsqueda resultó en la selección de 30 artículos tras su lectura, los cuales sirvieron de base para la presente revisión narrativa.

## DESARROLLO

Los coronavirus son virus ARN de cadena única; el término se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus, que es visible por microscopía electrónica. Se han descrito coronavirus animales específicos que afectan al ganado bovino, porcino y a las aves de corral, así como a gatos, perros, camellos y murciélagos. Se sabe actualmente que al menos siete tipos de coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero probablemente se está aún lejos de conocer todos los linajes. Esto se debe a la notable diversidad genética y elevada capacidad de recombinarse que poseen los coronavirus, de ahí que en los últimos años se originasen variantes capaces de infectar al ser humano.<sup>(13,14)</sup>

El virus SARS-Cov-2 se transmite entre humanos mediante la inhalación de las denominadas microgotas de Flügge, producidas por la tos y el estornudo, así como por el contacto directo con las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.<sup>(4,13)</sup> Las gotas infectadas se extienden a 1-2 metros, el virus permanece en superficies viables hasta 9 días en condiciones atmosféricas favorables, pero se destruye en menos de un minuto con desinfectantes comunes como el hipoclorito de sodio, solución alcohólica o peróxido de hidrógeno<sup>(14)</sup>. Esta transmisión por vía respiratoria ha permitido la rápida y extensa propagación de la COVID-19 en el mundo, lo que a su vez constituye el punto de partida de las medidas de prevención ante esta enfermedad emergente. De igual forma, se han definido otras vías como la ruta fecal oral<sup>(13,15)</sup> y la vía transplacentaria.<sup>(2,13)</sup>

Los síntomas generalmente comienzan entre 2 a 7 días después de la exposición, aunque en algunas personas puede tardar hasta 14 días para que aparezcan.<sup>(14,15)</sup> La COVID-19 presenta una amplia variabilidad en cuanto a los síntomas, la presentación inicial de los casos y en la severidad de la enfermedad. Se ha descrito que el 80 % de los infectados presentan enfermedad leve, 15 % severa y 5 % se presentan con un cuadro crítico.<sup>(3,15)</sup> Es importante destacar que muchos infectados pueden ser asintomáticos,<sup>(4)</sup> lo que representa un problema para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento, así como para detener la transmisión de la enfermedad.

La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, hipertensión arterial, entre otras.<sup>(15)</sup>

Aunque las principales manifestaciones sean de tipo respiratorio, existen otras presentaciones como por ejemplo las gastrointestinales, cutáneas, renales, hematopoyéticas y cardíacas. Sin embargo, a medida que aumente el número de infecciones, sería posible observar otras presentaciones menos comunes, incluso aquellas que podrían afectar al sistema nervioso.<sup>(3)</sup>

Se ha demostrado en animales varias vías por las que los coronavirus podrían entrar al SNC. Entre ellas se observa la entrada a través de los nervios olfatorios, invadiendo áreas como el tallo encefálico y tálamo. Otra ruta es la invasión en terminales nerviosas periféricas y luego ganando acceso al SNC a través de una ruta sináptica desde el sistema respiratorio, una vez que haya interactuado con el receptor Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA 2). Se han detectado antígenos virales en el tallo encefálico, sobre todo en regiones que incluyen el tracto solitario y núcleo ambiguo. El núcleo del tracto solitario recibe información sensorial de mecanorreceptores y quimiorreceptores pulmonares y tracto respiratorio; mientras fibras eferentes del núcleo ambiguo y del núcleo del tracto solitario proveen de inervación a glándulas, músculo liso de la vía aérea y vasos sanguíneos. Tales interconexiones neuroanatómicas podrían indicar que la muerte de animales infectados o incluso de humanos puede deberse a disfunción de los centros cardiorrespiratorios en el tallo encefálico, apuntando que la disfunción respiratoria en COVID-19 podría tener un componente neurogénico.<sup>(15)</sup>

La presencia de síntomas neurales severos que se han informado, han sido reportados para ser asociados con lesiones de otros órganos reforzando así la mortalidad de la COVID-19. Estudios de autopsias realizadas a pacientes con SARS-CoV-2 que manifestaron sintomatología neurológica mostraron lesiones extendidas en el cerebro, reflejando principalmente lesiones de hipoxia isquémica. Paradójicamente, el ARN viral fue descubierto con una menor frecuencia en el tejido del cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de ahí que aún exista mucha incertidumbre en lo relacionado con este nuevo coronavirus.<sup>(15)</sup>

La acción directa del SARS-CoV-2 sobre el SNC no es la única forma en la que este sistema llega a ser dañado por la COVID-19, la tormenta de citoquinas también parece jugar un papel importante en este sentido.<sup>(14)</sup> Recientemente se ha descrito el caso de una mujer adulta con diagnóstico de COVID-19 que tras unos días de fiebre, tos y estado mental alterado ha derivado a una encefalopatía hemorrágica necrosante aguda, una entidad poco frecuente que se relaciona con tormenta de citoquinas intracraneal y rotura de barrera hematoencefálica aunque sin invasión viral directa.<sup>(16,17)</sup>

Recurriendo a evidencias previas, se sabe que la neuroinflamación crónica asociada a elevados niveles de citoquinas/quimioquinas se han asociado con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas (END) tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica. En muchas ocasiones, los mecanismos inmunológicos detonantes de la tormenta de citoquinas, típica de los síndromes SARS severos, juegan un papel relevante en el inicio de numerosas END, así como en su progresión.<sup>(14,17)</sup>

Un estudio realizado por Xu y col.<sup>(18)</sup> reportó la presencia de alteraciones neurológicas en el 36,8 % de los pacientes. Este estudio dividió las alteraciones neurológicas en tres categorías: a - síntomas del sistema nervioso central (cefalea, mareo, vértigo y vómitos, alteración de la consciencia, ataxia, ictus, epilepsia, encéfalomiелitis diseminada aguda (ADEM), meningitis, y la encefalitis), b - afectación del sistema nervioso periférico (hipogeusia, hiposmia, síntomas visuales, neuralgias), y c - síntomas musculoesqueléticos (Síndrome de Guillain-Barré). Adicionalmente, los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con sintomatología leve y se han informado en todos los grupos de edades.

### Alteraciones del Sistema Nervioso Central

La cefalea o dolor de cabeza ha sido la manifestación neurológica más común informada por los pacientes de COVID-19. Entre el 8 % y 34 % de los pacientes de varios estudios efectuados en China, han precisado presentar este síntoma,<sup>(9,18)</sup> siendo la intensidad de la misma leve por lo general, aún cuando los detalles

clínicos son incompletos. En estos estudios no se menciona si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos.<sup>(19)</sup>

En la serie de Guan y col.<sup>(20)</sup> el 15 % de los pacientes relataban mialgias, un 13,7 % presentaban niveles elevados de creatinina (el 19 % en los casos graves), y se citan dos casos de rabdomiólisis (0,2 %) en pacientes con COVID-19 no grave. También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la creatinina y fallo múltiple de órganos como complicación tardía de la COVID-19.<sup>(11)</sup>

Además de la cefalea, el vómito y las náuseas asociadas al vértigo han sido síntomas recurrentes en los pacientes con COVID-19, informándose su presencia en un 7 % y 9,4 % respectivamente.<sup>(21)</sup> Esta sintomatología no es específica, lo que aumenta la dificultad diagnóstica cuando el paciente busca atención médica, motivo por el cual además de los protocolos rutinarios, los neurólogos deben inquirir sobre el historial médico y epidemiológico de los pacientes, insistir en detalles bajo las corrientes circunstancias, sobre todo en aquellos que presentan sintomatología febril y/o contacto con casos sospechosos o confirmados de COVID-19. Para los casos atípicos, exámenes de sangre, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) y tomografías torácicas deben de ser realizadas.

Los pacientes ancianos con riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades.<sup>(21)</sup> En la serie de casos de COVID-19 con manifestaciones neurológicas de la Sociedad Española de Neurología (SEN),<sup>(13)</sup> se reportó que 20 de 92 pacientes, tuvieron accidente cerebrovascular (ACV) isquémico. Si bien, no describieron las características de dichos pacientes, si consideraron el ACV isquémico como la segunda manifestación neurológica más frecuente con el 22,8 %. Estas publicaciones ponen en evidencia que la concurrencia de ACV isquémico y COVID-19 no son tan infrecuentes.

Li y col.<sup>(21)</sup> realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de Wuhan mostró que en 221 pacientes con COVID-19, el 5,9 % presentaron ACV, de los cuales 11 (5 %) fueron isquémicos, el 0,5 % fueron trombosis cerebral de los senos venosos y el 0,5 % hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada, padecer formas graves de la COVID-19, tener una historia previa de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada.

En la serie de Mao y col.<sup>(11)</sup> se describen 5 pacientes con ictus (el 80 % isquémicos), que tenían formas graves de COVID-19, con aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos. En cuanto a la fisiopatogénesis es conocido que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de la ECA 2 en las células del endotelio, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial. El incremento de la presión arterial junto con la presencia de trombocitopenia y trastornos de la coagulación, es un factor que puede contribuir al aumento del riesgo de ictus tanto isquémico como hemorrágico en pacientes con COVID-19. El síndrome de tormenta de citocinas puede ser otro factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular.<sup>(22)</sup>

Una serie de casos de 13 pacientes con COVID-19 y ACV identificó que 11 fueron isquémicos.<sup>(19)</sup> En estos pacientes puede presentarse una mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular e infección por SARS-CoV-2 severa.<sup>(22)</sup>

Otras entidades neurológicas que se han reportado son el posible síndrome de hipoventilación central<sup>(21)</sup> en una paciente femenina de 24 años,<sup>(21)</sup> rabdomiólisis en un hombre de 60 años,<sup>(23)</sup> la encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda,<sup>(16)</sup> síndrome de Guillain Barré (SGB) durante COVID-19,<sup>(24)</sup> y el primer caso de meningitis y encefalitis asociado a la infección por SARS-CoV-2.<sup>(25)</sup>

La encefalitis debe incluirse en el diagnóstico diferencial junto con otros virus neurótrofos, como la familia de herpes simple, el de la varicela zóster o el virus del Nilo occidental, entre otros. De esta forma, los pacientes que cursan con fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de la conciencia, deben ser debidamente estudiados ante la sospecha de la misma. No obstante, salvo una comunicación aislada reportada en la literatura, no hay evidencias de encefalitis o meningitis

por SARS-CoV-2, o al menos no parece ser una complicación directa frecuente de este virus. Se registran datos de análisis del LCR y muestras post-mortem en cerebro, donde todas las muestras tomadas resultaron negativas por RT-PCR para el virus de la COVID-19.<sup>(21)</sup>

Moriguchi y col.<sup>(25)</sup> reportaron el primer caso de Meningitis y Encefalitis asociado a la COVID-19 en un paciente japonés de 24 años. El paciente presentó una pérdida de consciencia seguida de crisis epilépticas en el noveno día de un cuadro febril. El paciente presentó rigidez de nuca y la punción lumbar mostró LCR a presión (>320 mm H<sub>2</sub>O) y una leve pleocitosis de 12 células mononucleares/μL. La RT-PCR para SARS-CoV-2 resultó negativa en la muestra nasofaríngea, pero fue positiva en el LCR.

Una carta al director publicada por Helms y col.<sup>(26)</sup> en *The New England Journal of Medicine* analizó las manifestaciones neurológicas presentes en una serie de 58 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos por síndrome de distrés respiratorio agudo debido a COVID-19. Se observaron síntomas o signos neurológicos en el 84 %, el 65 % de los pacientes presentaron confusión, el 69 % agitación, el 67 % signos del tracto corticoespinal y el 36 % síndrome disejecutivo. En la RM craneal se observó realce leptomeníngeo (8/13), alteraciones de la perfusión (11/11) e ictus isquémico (3/13). El LCR se analizó en 7 pacientes, con RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa en todos los casos.

La encefalopatía, síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia, se ha presentado en los pacientes con COVID-19. Constituye un riesgo para padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19, es mayor en personas de edades avanzadas o con un deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo cardiovascular y/o comorbilidades previas, siendo en dichos casos, la hipoxia, el principal factor responsable. De igual forma puede deberse a causas tóxicas, metabólicas o al efecto de algunos fármacos<sup>(27)</sup>. Se tiene registro de un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales; el electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral. Los hallazgos patológicos fueron edema cerebral en ausencia de inflamación del LCR.<sup>(28)</sup>

### Alteraciones del Sistema Nervioso Periférico

La anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser comunes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales; estos pueden aparecer de modo súbito.<sup>(20)</sup> La anosmia o la hiposmia son marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2. Este fenómeno puede ser causado por diferentes factores, entre ellos la tormenta de citoquinas o daño directo de las neuronas receptoras olfativas ubicadas en el epitelio olfatorio. Esta última posibilidad es particularmente probable debido al hecho de que las células ubicadas en el epitelio olfativo expresan ambos receptores de proteínas requeridos para la infección por SARS-CoV-2 en los seres humanos: ECA 2 y la proteasa transmembranasa serina 2 (TMPRSS2).<sup>(26)</sup>

La prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de 417 pacientes con COVID-19 en 12 hospitales europeos.<sup>(28)</sup> Los pacientes respondieron cuestionarios de alteración del gusto y el olfato basados en la encuesta de examen nutricional y de salud, y la versión corta del cuestionario de trastornos olfativos. Un 85,6 % y 88 % de los pacientes describieron trastornos del olfato y el gusto respectivamente; la disfunción olfativa fue el síntoma inicial (12 %), el 18 % de los pacientes no presentaba rinorrea ni obstrucción nasal, pero el 80 % tenía anosmia o hiposmia. Es preciso mencionar que la anosmia no es específica de esta infección.

En la epidemia del SARS-CoV de 2003, se describió una paciente de 27 años que desarrolló una anosmia 3 semanas después del inicio de los síntomas, con una RM cerebral normal, y que fue interpretada como una neuropatía olfatoria aislada. En la pandemia actual por el SARS-CoV-2, Mao y col.<sup>(11)</sup> describieron la anosmia en el 5,1 % de los pacientes, y ageusia en el 5,6 %.

Ante estos hallazgos y la experiencia de países como Corea del Sur, China e Italia, en los que se menciona que hasta un tercio de los pacientes pueden presentar anosmia, se ha lanzado la alerta en los casos de

anosmia aguda y contemplarla como uno de los síntomas de la infección por COVID-19, recomendando un aislamiento de 2 semanas.<sup>(26)</sup> Los autores consideran que efectivamente, la anosmia o la hiposmia y secundariamente los trastornos del gusto, constituyen síntomas primarios asociados a la infección por SARS-CoV-2, por lo cual su identificación temprana resulta de vital importancia para la reducción de las infecciones de COVID-19 al establecer un diagnóstico precoz de la misma.

El SGB es una enfermedad inflamatoria postinfecciosa que ha sido asociado a infecciones virales por influenza, citomegalovirus o Epstein Barr, y recientemente con nuevos virus emergentes, como el Zika, el Dengue o el Chikungunya y el SARS-CoV-2. También se han reportado casos en relación con otros coronavirus, como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS).<sup>(21,27)</sup>

Han sido publicado algunos casos aislados y pequeñas series de SGB o variantes en pacientes positivos a la COVID-19. Zhao y col.<sup>(24)</sup> reportaron un paciente de 61 años procedente de Wuhan, sin síntomas generales, pero con RT-PCR nasofaríngea positiva. El LCR mostró disociación albuminocitológica y no se realizó la RT-PCR en dicho líquido. El paciente presentó SGB, pero la relación causal no quedó establecida y los autores argumentaron un perfil parainfeccioso más que postinfeccioso.

Sedaghat y col.<sup>(29)</sup> reportaron un paciente iraní, masculino, de 65 años de edad. Dos semanas antes de la hospitalización presentó un cuadro de tos y fiebre; la RT-PCR en muestra nasofaríngea fue positiva, y la tomografía axial computarizada torácica fue característica. El patrón neurofisiológico fue axonal y no se realizó estudio del LCR porque el paciente no dio su consentimiento. Los autores refirieron que no se sabe con exactitud si en la COVID-19 se producen anticuerpos contra gangliósidos específicos.

Otro caso,<sup>(30)</sup> reportado por la SEN corresponde a un paciente de 54 años con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño, poliquistosis hepatorenal con insuficiencia renal crónica estadio 3b y artrodesis cervical anterior por hernia discal. Acudió a urgencias por clínica de 4 días de evolución de parestesias inicialmente en las puntas de los dedos de las manos y posteriormente de los pies, asociadas a debilidad distal de forma progresiva. La punción lumbar mostró disociación albúminocitológica, y ante el diagnóstico clínico de SGB con afectación sensitivo-motora se inicia tratamiento con inmunoglobulinas (IVIG). El paciente presenta una mejoría progresiva hasta la resolución completa de la debilidad a los 10 días. Debido al contexto epidemiológico, se consideró el SARS-CoV-2 como posible desencadenante del SGB, realizándose un PCR-RT en frotis nasofaríngeo que resulta negativa, pero que tras varios días resultó positiva.

Desde el inicio de la pandemia se han descrito varios casos de SGB asociados a la COVID-19 pero se desconoce todavía el mecanismo patogénico. En la mayoría de los casos el cuadro vírico se presenta previamente al cuadro neurológico siguiendo el paradigma postinfeccioso;<sup>(30,19)</sup> sin embargo, en otros casos se presenta de forma solapada, sugiriendo la posibilidad de un mecanismo parainfeccioso.<sup>(27)</sup>

En el contexto epidemiológico actual los autores consideran que es necesario mantener una alta sospecha de infección por SARS-CoV-2 en todos los casos de SGB, pues la clínica sistémica puede ser incluso más determinante que la neurológica en el pronóstico de estos pacientes. Resulta de gran importancia que en el contexto actual de la pandemia por COVID-19 los neurólogos y los facultativos de la salud en general presten atención cercana a todos estos temas y tengan un alto índice de sospecha, debido a la fluidez con la que se reporta nueva información en este sentido

## CONCLUSIONES

La COVID-19 se asocia a diferentes manifestaciones neurológicas, entre ellas la cefalea, el mareo, el vértigo, los vómitos, las alteraciones de la consciencia, el ictus y otros no tan frecuentes. Estos síntomas en conjunto deben ser valorados por parte del personal sanitario, con vistas a su rápida detección y manejo, en post de garantizar la desaparición de secuelas derivadas y que reducen la calidad de vida del paciente, así como para disminuir las cifras de mortalidad asociadas.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Todos los autores participaron en la conceptualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinosa-Brito A. Acompañando la marcha de la pandemia de COVID-19. Una mirada desde Cienfuegos. Medisur [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 18(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4726>
2. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(2):e3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
3. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibañez R, Santibañez-Vásquez R, Manifestaciones Neurológicas Asociadas a la Infección Por SARS-CoV-2: Una Neuro-Revisión de COVID-19, Rev. Ecuat. Neurol. [Internet] 2020. [citado 08/02/2021]; 29(1): 1-10. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00115.pdf>
4. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(2):e3254. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
5. Candelaria-Brito JC, Díaz-Cruz SA, Acosta-Pérez DM, Labrador-Mazón O, Rodríguez-Méndez A. Estrategia intervencionista dirigida a la prevención y control de la COVID-19 en Consolación del Sur. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 24(3):e4495. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4495>
6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2021 [citado 08/02/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
7. Gómez-Tejeda JJ, Dieguez-Guach RA, Pérez-Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(Supl.): e3328. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328>
8. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Infecciones por coronavirus. Nota informativa sobre la COVID-19 en Cuba: 7 de febrero [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2021 [citado 08/02/2021]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2021/2/8/nota-informativa-sobre-la-covid-19-en-cuba-8-de-febrero/>
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 395(10223):497-506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext?](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext?)



10. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev*. [Internet]. 2007 [citado 08/02/2021]; 20(4):660-694. Disponible en: <http://www.doi.org/10.1128/CMR.00023-07>
11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 77(6): 683-690. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
12. Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, Vallamizar Peña R, Holguín Rivera T, Escalera Antezana JA, y col. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *Travel Med Infect Dis*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; Disponible en: <http://www.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
13. Aldámiz-Echevarría Lois MT, Aledo Serrano A, Hernández González-Monje M, Catalán Alfonso P, Díez Romero C, Martínez Hernández E, et al. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Ediciones SEN; 2020
14. Schwartz DA. Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 144:799-805. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180426/>
15. Manji H, S Carr A, Brownlee WJ, Lunn MP, Neurology in the time of COVID-19, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020. [citado 08/02/2021]. 91(6); 10-11 . Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/91/6/568.full.pdf>
16. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel, Griffith B. COVID-19—associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 83(2): 127-133. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3756>
17. Ashutosh K, Vikas P, Pranav P, Muneeb AF, Pavan K, Chiman K, et al. Posibles rutas de invasión en el cerebro del SARS-CoV-2: en el contexto de síntomas neurológicos en pacientes con covid-19. *Rev de investigaciones neurocientíficas*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 98: 2376-2383. Disponible en: <https://publons.com/publon/10.1002/jnr.24717>
18. Xu XW, Wu X-X, Jiang X-G, Xu H-J, Ying L-J, Ma C-L, y col. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19: 368. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075786>
19. Zhang P. Invited Commentary: Be cautious of comorbidities of COVID-19 and neurologic diseases. *Neurol Blogs*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021] Disponible en: <https://blogs.neurology.org/global/invited-commentarybe-cautious-of-comorbidities-of-covid-19-and-neurologicdiseases/>
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ph D, Yu Hu MD, y col. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020. [citado 08/02/2021]; 382: 1708-1720. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013>
21. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, y col. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. [Internet]. 2020. [citado 08/02/2021]; 5(3): 279-284. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
22. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 92(6): 552-555. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>

23. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. [Internet] 2020. [citado 08/02/2021]; 26(7): 1618-1620. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
24. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 19(5): 383-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugwara H, Takamino J, y col. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 94: 55-58. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971220301958?token=BB69B2C364405430A881A7A1C5FEC519E413F7DE413598E3A971A36C6B605B7F842EA12752A961A307C0DF6EF70178AE&originRegion=us-east-1&originCreation=20211018194935>
26. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, y col. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 382(23): 2268-2270. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>
27. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 12(3): e7352. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
28. Lechien JR, Chisea-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 277(8):2251-2261. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>
29. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]. 76: 233-235. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312628>
30. Barrachina Esteve O, Domínguez Palau A, Hidalgo Torrico I, Viguera Martínez ML. Síndrome de Guillain-Barré como forma de presentación de la infección por SARS-CoV-2. *Rev Neurol*. [Internet]. 2020 [citado 08/02/2021]; 3(9): 710-712. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-sindrome-guillain-barre-como-forma-presentacion-S0213485320302085>

## Neurological manifestations in patients with COVID-19

### Manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19

Angel Miguel Aguiar-González<sup>1</sup> , Lázaro Roque-Pérez<sup>2</sup> , Maricelis Morejón-Roblejo<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas de Sagua La Grande. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Armando Milian Castro”. Villa Clara, Cuba.

**Received:** February 9, 2021 | **Accepted:** March 12, 2021 | **Published:** January 17, 2022

**Cite as:** AAguiar-González AM, Roque-Pérez L, Morejón-Roblejo M. Manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2022 [citado: Fecha de acceso]; 18(2):e675. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/675>

#### ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 pandemic represents a challenge for healthcare systems, due to the impact on different systems, such as respiratory, cardiovascular and nervous systems.

**Objective:** to describe the neurological manifestations in patients with COVID-19.

**Methods:** a search for information was carried out in the PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs and Scopus databases. A search strategy was applied by combining terms and using Boolean operators. Thirty references were chosen.

**Results:** olfactory nerves and invasion of peripheral nerve terminals are suggested as routes of entry; the presence of severe neural symptoms associated with lesions of other organs and cytokine storm is also described. Headache was the most common neurological manifestation in patients with COVID-19, and rhabdomyolysis, acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy, Guillain Barré syndrome, meningitis and encephalitis are rare neurological entities. In Guillain Barré syndrome, the literature suggests both a post infectious and para-infectious pattern.

**Conclusions:** COVID-19 is associated with different neurological manifestations, including headache, dizziness, vertigo, vomiting, and alterations of consciousness, stroke and others not so frequent. These symptoms as a whole should be evaluated by healthcare personnel, with a view to their rapid detection and management, in order to guarantee the disappearance of sequelae that reduce the quality of life of patients, as well as to reduce the associated mortality records.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Nervous System Diseases.

#### RESUMEN

**Introducción:** la pandemia por la COVID-19 representa un reto para los sistemas de salud, debido a la repercusión en diferentes sistemas, como el respiratorio, cardiovascular y sistema nervioso.

**Objetivo:** describir las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19

**Método:** se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs y Scopus. Se empleó una estrategia de búsqueda mediante la combinación de términos y uso de operadores booleanos. Se seleccionaron 30 referencias.

**Resultado:** se sugieren como rutas de entrada los nervios olfatorios y la invasión en terminales nerviosas periféricas; de igual forma se describe la presencia de síntomas neurales severos asociados con lesiones de otros órganos y la tormenta de citoquinas. La cefalea constituyó la manifestación neurológica más común en los pacientes con la COVID-19, y la rabdomiólisis, la encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda, síndrome de Guillain Barré, la meningitis y encefalitis constituyen entidades neurológicas de rara

presentación. En el síndrome de Guillain Barré, la literatura sugiere un paradigma tanto postinfeccioso como parainfeccioso.

**Conclusiones:** La COVID-19 se asocia a diferentes manifestaciones neurológicas, entre ellas la cefalea, el mareo, el vértigo, los vómitos, las alteraciones de la consciencia, el ictus y otros no tan frecuentes. Estos síntomas en conjunto deben ser valorados por parte del personal sanitario, con vistas a su rápida detección y manejo, en post de garantizar la desaparición de secuelas derivadas y que reducen la calidad de vida del paciente, así como para disminuir las cifras de mortalidad asociadas.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Enfermedades del Sistema Nervioso.

## INTRODUCTION

Epidemics due to unknown emerging diseases test not only the technical and human capacity of healthcare professionals who directly care for the sick person, but also the integrity of health care systems and society in general. For an adequate understanding of these entities, a broad-range approach is needed that integrates the particularities that, otherwise, can only give a partial vision of the issue. These diseases generate an accumulation of questions to the scientific community, which need a rapid solution.<sup>(1)</sup>

On December 31, 2019, the Wuhan Municipal Health and Sanitation Commission (Hubei Province, China) reported 27 cases of pneumonia of unknown etiology with common exposure to a wholesale seafood, fish and live animal market in Wuhan City, including seven severe cases. On January 7, 2020, Chinese authorities identified as the causative agent of the outbreak a new type of virus of the *Coronaviridae* family that was later named *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), causing *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19); whose genetic sequence was shared by the Chinese authorities with the international scientific community on January 12 of the same year.<sup>(2)</sup>

Cases of COVID-19 were quickly reported in other countries in Asia, Europe and progressively in other regions of the world. On February 27, the first case in South America was confirmed in Brazil and two days later, the first case was also reported from Ecuador.<sup>(3)</sup> It was classified by the World Health Organization (WHO), on January 30, 2020, as a public health emergency of international concern; on March 11, 2020, COVID-19 was considered as a pandemic.<sup>(4,5)</sup>

Until February 7, 2021, 190 countries and 29 territories were reported with positive cases of COVID-19, with 106 677 368 confirmed positive cases and 2 326 819 deaths for a case fatality of 2,18 %. Of the total number of cases, 47 996 818 were from the Americas region (44,99 %).<sup>(6)</sup> On March 11, 2020, the first case of COVID-19 was confirmed in Cuba.<sup>(7)</sup> From that time to date, 33 484 confirmed patients have been registered, including 240 deaths.<sup>(8)</sup>

The COVID-19 pandemic represents an unprecedented international challenge given the daily increase in cases and deaths. This demands a rapid pace of scientific discovery from the clinical data generated, which will ultimately condition better modes of action in dealing with COVID-19.<sup>(8)</sup>

Huang et al.<sup>(9)</sup> identified that about 8 % of patients with COVID-19 reported the presence of headache; Cheng et al.<sup>(10)</sup> in a study of 99 patients reported that 8 % had headache, 9 % had altered consciousness and 11 % had myalgia. Mao et al.<sup>(11)</sup> published in *JAMA Neurology* in its April issue, the first report with a neurological approach.

The medical literature shows the existence of neurological symptoms in patients with COVID-19, which were directly related to the severity of the clinical picture, including: dizziness, headache, muscle damage, altered consciousness, hypogeusia, hyposmia, acute cerebrovascular disease, neuralgia, altered visual acuity, ataxia, and epileptic seizures.<sup>(3,12,13)</sup> This suggests that SARS-CoV-2 infection is associated with neurological involvement, with the central nervous system (CNS), and in particular the brain, being among the most affected structures.

The study of the neurological signs and symptoms associated with COVID-19 allows a better understanding of this entity and therefore, a successful way to face it up. The timely recognition of these signs and symptoms, since they may occur in the absence of respiratory or gastrointestinal symptoms, is a positive factor in the early detection and isolation.<sup>(3)</sup>

Given the current importance of this topic, the lack of depth of the research carried out in the Cuban context and the need for neurologists and health care professionals in general to know about it, the present review was carried out with the aim of describing the neurological signs and symptoms in patients with COVID-19.

## METHODS

A search for information was carried out in the PubMed/Medline, SciELO, EBSCO, Lilacs and Scopus databases.

The terms coronavirus disease 2019, Coronavirus Disease 2019, COVID-19, SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, *sistema nervioso*, nervous system, *manifestaciones neurológicas* and neurological manifestations were used. To create the search strategy, the Boolean operators AND-OR were used, and the appearance of the terms in the title and abstract fields was conditioned. Articles in Spanish and English were chosen. The search resulted in the selection of 30 articles after reading them, which served as the basis for the present narrative review.

## DEVELOPMENT

Coronaviruses are single-stranded RNA viruses; the term is due to the peculiar corona-like appearance of the virus envelope, which is visible by electron microscopy. Specific animal coronaviruses have been described affecting cattle, swine and poultry, as well as cats, dogs, camels and bats. At least seven types of coronaviruses are currently known to be capable of infecting humans, but probably all lineages are still far from being known. This is due to the remarkable genetic diversity and high capacity of coronaviruses to recombine, hence the emergence in recent years of variants capable of infecting humans.<sup>(13, 14)</sup>

SARS-Cov-2 virus is transmitted between humans by inhalation of the named Flügge droplets, produced by coughing and sneezing, as well as by direct contact with hands or fomites contaminated with these secretions followed by contact with the mucous membranes of the mouth, nose or eyes.<sup>(4,13)</sup> Infected droplets spread 1-2 meters, the virus remains on viable surfaces for up to 9 days under favorable atmospheric conditions, but is destroyed in less than a minute with common disinfectants such as sodium hypochlorite, alcohol solution or hydrogen peroxide.<sup>(14)</sup> This transmission by respiratory route has allowed the rapid and extensive spread of COVID-19 in the world, which in turn is the starting point for prevention measures against this emerging disease. Likewise, other routes have been defined, such as the oral fecal route<sup>(13,15)</sup> and the transplacental route<sup>(2,13)</sup>.

Symptoms generally begin 2 to 7 days after exposure, although in some individuals it may take up to 14 days for symptoms to appear.<sup>(14,15)</sup> COVID-19 has a wide variability in symptoms, initial appearance of cases, and severity of disease. It has been reported that 80 % of those infected present with mild disease, 15 % with severe disease and 5 % with critical illness.<sup>(3,15)</sup> It is important to note that many of those infected may be asymptomatic,<sup>(4)</sup> which presents a problem for diagnosis, treatment, follow-up, as well as for stopping transmission of the disease.

The asymptomatic form and mild presentations are more common in children, adolescents and young adults, while severe forms are seen more in those over 65 years of age and in people with chronic conditions such as diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular or cerebrovascular disease, hypertension, among others.<sup>(15)</sup>

Although the main signs and symptoms are on the respiratory tract, there are other presentations such as gastrointestinal, cutaneous, renal, hematopoietic and cardiac. However, as the number of infections

increases, it would be possible to observe other less common presentations, including those that could affect the nervous system.<sup>(3)</sup>

Several routes by which coronaviruses could enter the CNS have been demonstrated in animals. Among them, entry through the olfactory nerves has been observed, invading areas such as the brainstem and thalamus. Another route is invasion into peripheral nerve terminals and then gaining access to the CNS through a synaptic pathway from the respiratory system, once it has interacted with the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2) receptor. Viral antigens have been detected in the brainstem, particularly in regions including the tractus solitarius and nucleus ambiguus. The nucleus tractus solitarius receives sensory information from pulmonary mechanoreceptors and chemoreceptors and respiratory tract; while efferent fibers from the nucleus ambiguus and nucleus tractus solitarius provide innervation to glands, airway smooth muscle and blood vessels. Such neuroanatomical interconnections could indicate that death in infected animals or even humans may be due to dysfunction of cardiorespiratory centers in the brainstem, suggesting that respiratory dysfunction in COVID-19 may have a neurogenic component.<sup>(15)</sup>

The presence of reported severe neural symptoms has been reported to be associated with lesions of other organs thus reinforcing the lethality of COVID-19. Autopsy studies performed on SARS-CoV-2 patients who evident neurological symptoms showed widespread lesions in the brain, mainly reflecting ischemic hypoxia lesions. Paradoxically, viral RNA was discovered at a lower frequency in brain tissue and cerebrospinal fluid (CSF), hence there is still much uncertainty regarding this new coronavirus.<sup>(15)</sup>

The direct action of SARS-CoV-2 on the CNS is not the only way in which this system becomes damaged by COVID-19; cytokine storm also seems to play an important role in this regard.<sup>(14)</sup> A case has recently been described of an adult woman diagnosed with COVID-19 who, after a few days of fever, cough and altered mental status, developed acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy, a rare entity associated with intracranial cytokine storm and blood-brain barrier rupture, although without direct viral invasion.<sup>(16,17)</sup>

Drawing on previous evidence, it is known that chronic neuro-inflammation associated with elevated levels of cytokines/chemokines have been associated with the pathophysiology of some neurodegenerative diseases (NDDs) such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease or amyotrophic lateral sclerosis. On many occasions, the immune mechanisms triggering the cytokine storm, typical of severe SARS syndromes, play a relevant role in the onset of many NDDs, as well as in their progression.<sup>(14,17)</sup>

A study by Xuy et al.<sup>(18)</sup> reported the presence of neurological alterations in 36.8% of patients. This study divided the neurological alterations into three categories: a- central nervous system symptoms (headache, dizziness, vertigo and vomiting, altered consciousness, ataxia, stroke, epilepsy, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), meningitis, and encephalitis), b - peripheral nervous system involvement (hypogeusia, hyposmia, visual symptoms, neuralgias), and c- musculoskeletal symptoms (Guillain-Barré syndrome). Additionally, neurological symptoms were more frequent in patients with severe disease compared to those with mild symptoms and have been reported in all age groups.

### Central Nervous System Alterations

Headache has been the most common neurological symptom reported by COVID-19 patients. Between 8 % and 34 % of patients in several studies in China reported this symptom,<sup>(9, 18)</sup> with the intensity of the headache being generally mild, even though the clinical details are incomplete. These studies do not mention whether the patients had a previous history of primary headache (migraine) or meningeal signs.<sup>(19)</sup>

In the series of Guan et al.<sup>(20)</sup> 15 % of patients reported myalgias, 13,7 % had elevated creatine kinase levels (19 % in severe cases), and two cases of rhabdomyolysis (0,2 %) were reported in patients with non-severe COVID-19. Rhabdomyolysis, increased creatine kinase and multiple organ failure have also been reported as a late complication of COVID-19.<sup>(11)</sup>

In addition to headache, vomiting and nausea associated with vertigo have been recurrent symptoms in patients with COVID-19, reported in 7 % and 9,4 %, respectively.<sup>(21)</sup> This symptom is not specific, which increases the diagnostic difficulty when the patient seeks medical attention, which is why in addition to routine protocols, neurologists should inquire about the medical and epidemiological history of patients, insisting on details under the current circumstances, especially in those who present febrile symptoms and/or contact with suspected or confirmed cases of COVID-19. For atypical cases, blood tests, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) and chest CT scans should be performed.

Elderly patients at vascular risk appear to be at higher risk for cerebrovascular complications when they develop COVID-19 than younger persons without comorbidities.<sup>(21)</sup> In the series of cases of COVID-19 with neurological signs and symptoms of the Spanish Society of Neurology (SSN),<sup>(13)</sup> it was reported that 20 of 92 patients had ischemic stroke, although they did not describe the characteristics of these patients, they did consider ischemic stroke to be the second most frequent neurological sign with 22,8 %. These publications show that the concurrence of ischemic stroke and COVID-19 is not so infrequent.

Li et al.<sup>(21)</sup> conducted a retrospective study in a hospital in Wuhan showed that in 221 patients with COVID-19, 5,9 % had strokes, of which 11 (5 %) were ischemic, 0,5 % were cerebral thrombosis of the venous sinuses and 0.5% were cerebral hemorrhage. The risk factors for stroke were: advanced age, having severe forms of COVID-19, having a previous history of high blood pressure, diabetes mellitus, smoking or cerebrovascular disease, or having a marked inflammatory and procoagulant response.

The series of Mao et al.<sup>(11)</sup> describes 5 stroke patients (80 % ischemic), who had severe forms of COVID-19, with increased D-dimer levels, thrombocytopenia and multiple organ involvement. Regarding the pathophysiological pathogenesis it is known that SARS-CoV-2 binds to ACE 2 receptors on endothelial cells, which can lead to increased blood pressure. Increased blood pressure together with the presence of thrombocytopenia and coagulation disorders is a factor that may contribute to the increased risk of both ischemic and hemorrhagic stroke in patients with COVID-19. Cytokine storm syndrome may be another risk factor for cerebrovascular disease.<sup>(22)</sup>

A case series of 13 patients with COVID-19 and stroke identified that 11 were ischemic.<sup>(19)</sup> An increased likelihood of cardiovascular risk factors and severe SARS-CoV-2 infection may be present in these patients.<sup>(22)</sup>

Other neurological entities that have been reported include possible central hypoventilation syndrome<sup>(21)</sup> in a 24-year-old female patient,<sup>(21)</sup> rhabdomyolysis in a 60-year-old man,<sup>(23)</sup> acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy,<sup>(16)</sup> ; Guillain Barré syndrome (GBS) during COVID-19,<sup>(24)</sup> and the first case of meningitis and encephalitis associated with SARS-CoV-2 infection.<sup>(25)</sup>

Encephalitis should be included in the differential diagnosis along with other neurotropic viruses, such as the herpes simplex family, varicella zoster virus or West Nile virus, among others. Thus, patients with fever, headache, epileptic seizures, behavioral disorders and altered level of consciousness, should be appropriately studied in case of suspicion. However, except for an isolated communication reported in the medical literature, there is no evidence of encephalitis or meningitis due to SARS-CoV-2, or at least it does not seem to be a frequent direct complication of this virus. Data are recorded from CSF analysis and post-mortem brain samples, where all samples taken were negative by RT-PCR for COVID-19 virus.<sup>(21)</sup>

Moriguchi et al.<sup>(25)</sup> reported the first case of COVID-19-associated meningitis and encephalitis in a 24-year-old Japanese patient. The patient presented with loss of consciousness followed by seizures on the ninth day of a febrile illness. The patient presented with nuchal rigidity and lumbar puncture showed pressurized CSF (>320 mm H<sub>2</sub>O) and mild pleocytosis of 12 mononuclear cells/ $\mu$ L. RT-PCR for SARS-CoV-2 was negative in the nasopharyngeal specimen, but positive in the CSF.

A letter to the editor published by Helms et al.<sup>(26)</sup> in The New England Journal of Medicine discussed the neurologic symptoms and signs present in a series of 58 patients admitted to an intensive care unit for acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Neurological symptoms or signs were observed in

84 %, 65 % of patients had confusion, 69 % had agitation, 67 % had corticospinal tract signs and 36 % had dysjunctive syndrome. Cranial MRI showed leptomeningeal enhancement (8/13), perfusion alterations (11/11) and ischemic stroke (3/13). CSF was analyzed in 7 patients, with negative RT-PCR for SARS-CoV-2 in all cases.

Encephalopathy, a transient brain dysfunction syndrome manifesting as acute or sub-acute impairment of the level of consciousness, has occurred in patients with COVID-19. It constitutes a risk for an altered mental state associated with COVID-19, and is greater in persons of advanced age or with previous cognitive impairment, as well as in those with cardiovascular risk factors and/or previous comorbidities, hypoxia being the main factor responsible in such cases. It may also be due to toxic or metabolic causes or to the effect of some drugs.<sup>(27)</sup> There is a record of a case with COVID-19 which presented an encephalopathy picture, unable to follow verbal commands; the electroencephalogram showed diffuse slow waves in the bilateral temporal region. Pathological findings were cerebral edema in the absence of CSF swelling.<sup>(28)</sup>

### Peripheral Nervous System Alterations

Anosmia and, secondarily, taste disorders appear to be common in persons with COVID-19, even in the absence of nasal symptoms; these may appear suddenly.<sup>(20)</sup> Anosmia or hyposmia are early markers of SARS-CoV-2 infection. This phenomenon may be caused by different factors, including cytokine storm or direct damage of olfactory receptor neurons located in the olfactory epithelium. The latter possibility is particularly likely due to the fact that cells located in the olfactory epithelium express both protein receptors required for SARS-CoV-2 infection in humans: ECA 2 and transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2).<sup>(26)</sup>

The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction has been analyzed in a registry of 417 patients with COVID-19 in 12 European hospitals.<sup>(28)</sup> Patients answered taste and smell disturbance questionnaires based on the nutritional and health examination survey and the short version of the olfactory disorders questionnaire. Olfactory and taste disorders were described by 85,6 % and 88 % of the patients respectively; olfactory dysfunction was the initial symptom (12 %), 18 % of the patients had no rhinorrhea or nasal obstruction, but 80 % had anosmia or hyposmia. It should be mentioned that anosmia is not specific to this infection.

In the 2003 SARS-CoV epidemic, a 27-year-old patient was described who developed anosmia 3 weeks after the onset of symptoms, with a normal brain MRI, which was interpreted as an isolated olfactory neuropathy. In the current SARS-CoV-2 pandemic, Mao et al.<sup>(11)</sup> described anosmia in 5,1 % of patients, and ageusia in 5,6 %.

In view of these findings and the experience of countries such as South Korea, China and Italy, where it is mentioned that up to one third of patients may present anosmia, an alert has been issued in cases of acute anosmia and it has been considered as one of the symptoms of COVID-19 infection, recommending isolation for 2 weeks.<sup>(26)</sup> The authors consider that anosmia or hyposmia and, secondarily, taste disorders are indeed primary symptoms associated with SARS-CoV-2 infection, so their early identification is of vital importance for the reduction of COVID-19 infections by establishing an early diagnosis.

GBS is a post-infectious inflammatory disease that has been associated with influenza, cytomegalovirus or Epstein Barr viral infections, and recently with new emerging viruses, such as Zika, Dengue or Chikungunya and SARS-CoV-2. Cases have also been reported in relation to other coronaviruses, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS).<sup>(21, 27)</sup>

A few isolated cases and small series of GBS or variants in COVID-19 positive patients have been published. Zhao et al.<sup>(24)</sup> reported a 61-year-old patient from Wuhan, with no general symptoms, but with positive nasopharyngeal RT-PCR. CSF showed albuminocytologic dissociation and RT-PCR was not performed on the CSF. The patient had GBS, but the causal relationship was not established and the authors argued for a para-infectious rather than post-infectious profile.



Sedaghat et al. <sup>(29)</sup> reported an Iranian male patient, 65 years of age. Two weeks prior to hospitalization, he presented with cough and fever; RT-PCR on nasopharyngeal swab was positive, and thoracic computed tomography was characteristic. The neurophysiologic pattern was axonal and CSF study was not performed because the patient did not give consent. The authors stated that it is not known exactly whether antibodies against specific gangliosides are produced in COVID-19.

Another case <sup>(30)</sup> reported by the SEN corresponds to a 54-year-old patient with a history of hypertension, dyslipidemia, obesity, obstructive sleep apnea syndrome, hepatorenal polycystic kidney disease with stage 3b chronic renal failure and anterior cervical arthrodesis due to disc herniation. She came to the emergency department for 4 days of evolution of paresthesia initially in the fingertips of the hands and later of the feet, associated with progressive distal weakness. Lumbar puncture showed albuminocytologic dissociation, and with the clinical diagnosis of GBS with sensory-motor involvement, treatment with immunoglobulins (IVIG) was started. The patient showed progressive improvement until complete resolution of weakness after 10 days. Due to the epidemiological context, SARS-CoV-2 was considered as a possible trigger for GBS, and a PCR-RT was performed on nasopharyngeal swab, which was negative, but was positive after several days.

Since the beginning of the pandemic, several cases of GBS associated with COVID-19 have been described, but the pathogenic mechanism is still unknown. In most cases the viral picture presents prior to the neurological picture following the post-infectious paradigm; <sup>(30,19)</sup> however, in other cases it presents in an overlapping manner, suggesting the possibility of a para-infectious mechanism. <sup>(27)</sup>

In the current epidemiological context, the authors consider that it is necessary to maintain a high suspicion of SARS-CoV-2 infection in all cases of GBS, since systemic symptoms may be even more determinant than neurological symptoms in the prognosis of these patients. It is of great importance that in the current context of COVID-19 pandemic, neurologists and health care professionals in general pay close attention to all these issues and have a high index of suspicion, due to the fluency with which new information is reported in this regard.

## CONCLUSIONS

COVID-19 is associated with different neurological signs and symptoms, including headache, dizziness, vertigo, vomiting, and alterations of consciousness, stroke and other not so frequent symptoms and signs, which should be evaluated by the healthcare personnel to their timely detection and management, to guarantee the attenuation of sequelae that reduce the quality of life of patients, as well as to reduce the associated mortality rates.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

## AUTHOR'S CONTRIBUTION

All of the authors participated in the conceptualization, writing, revision of the draft and the writing-revision and edition of the original.

## FINANCING

The authors state that they did not receive any funding for the development of this research.

## BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Espinosa-Brito A. Acompañando la marcha de la pandemia de COVID-19. Una mirada desde Cienfuegos. Medisur [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 18(3): [aprox. 8 p.]. Available in: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4726>
2. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva-Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 19(2):e3246. Available in: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>
3. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibañez R, Santibañez-Vásquez R, Manifestaciones Neurológicas Asociadas a la Infección Por SARS-CoV-2: Una Neuro-Revisión de COVID-19, Rev. Ecuat. Neurol. [Internet] 2020. [cited 08/02/2021]; 29(1): 1-10. Available in: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2020/05/2631-2581-rneuro-29-01-00115.pdf>
4. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 19(2):e3254. Available in: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
5. Candelaria-Brito JC, Díaz-Cruz SA, Acosta-Pérez DM, Labrador-Mazón O, Rodríguez-Méndez A. Estrategia intervencionista dirigida a la prevención y control de la COVID-19 en Consolación del Sur. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 24(3):e4495. Available in: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4495>
6. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2021 [cited 08/02/2021]. Available in: [https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-issuspected](https://www.who.int/publications-detail/clinicalmanagement-of-severe-acute-respiratory-infectionwhen-novel-coronavirus-(ncov)-infection-issuspected)
7. Gómez-Tejeda JJ, Dieguez-Guach RA, Pérez-Abreu MR. Alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 19(Supl.): e3328. Available in: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3328>
8. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Infecciones por coronavirus. Nota informativa sobre la COVID-19 en Cuba: 7 de febrero [Internet]. La Habana: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; 2021 [cited 08/02/2021]. Available in: <https://temas.sld.cu/coronavirus/2021/2/8/nota-informativa-sobre-la-covid-19-en-cuba-8-de-febrero/>
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 395(10223):497-506. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext?](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext?)
10. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. Clin Microbiol Rev. [Internet]. 2007 [cited 08/02/2021]; 20(4):660-694. Available in: <http://www.doi:10.1128/CMR.00023-07>
11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 77(6): 683-690. Available in: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>
12. Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E, Vallamizar Peña R, Holguín Rivera T, Escalera Antezana JA, y col. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and metaanalysis. Travel Med Infect Dis. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; Available in: <http://www.doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623>

13. Aldámiz-Echevarría Lois MT, Aledo Serrano A, Hernández González-Monje M, Catalán Alfonso P, Díez Romero C, Martínez Hernández E, et al. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Madrid: Ediciones SEN; 2020
14. Schwartz DA. Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 144:799-805. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180426/>
15. Manji H, S Carr A, Brownlee WJ, Lunn MP, Neurology in the time of COVID-19, J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2020. [cited 08/02/2021]. 91(6); 10-11 . Available in: <https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/91/6/568.full.pdf>
16. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel, Griffith B. COVID-19—associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. Radiology [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 83(2): 127-133. Available in: <https://doi.org/10.20453/rnp.v83i2.3756>
17. Ashutosh K, Vikas P, Pranav P, Muneeb AF, Pavan K, Chiman K, et al. Posibles rutas de invasión en el cerebro del SARS-CoV-2: en el contexto de síntomas neurológicos en pacientes con covid-19. Rev de investigaciones neurocientíficas. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 98: 2376-2383. Available in: <https://publons.com/publon/10.1002/jnr.24717>
18. Xu XW, Wu X-X, Jiang X-G, Xu H-J, Ying L-J, Ma C-L, y col. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 19: 368. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075786>
19. Zhang P. Invited Commentary: Be cautious of comorbidities of COVID-19 and neurologic diseases. Neurol Blogs. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021] Available in: <https://blogs.neurology.org/global/invited-commentarybe-cautious-of-comorbidities-of-covid-19-and-neurologicdiseases/>
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ph D, Yu Hu MD, y col. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. [Internet]. 2020. [cited 08/02/2021]; 382: 1708-1720. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013>
21. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, y col. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. [Internet]. 2020. [cited 08/02/2021]: 5(3): 279-284. Available in: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
22. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 92(6): 552-555. Available in: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
23. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. Emerg Infect Dis. [Internet] 2020. [cited 08/02/2021]; 26(7): 1618-1620. Available in: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
24. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? Lancet Neurol. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 19(5): 383-4. Available in: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugwara H, Takamino J, y col. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 94: 55-58. Available in: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1201971220301958?token=BB69B2C364405430A881A7A1C5FEC519E413F7DE413598E3A971A36C6B605B7F842EA12752A961A307C0DF6EF70178AE&originRegion=us-east-1&originCreation=20211018194935>

26. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, y col. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 382(23): 2268-2270. Available in: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2008597>
27. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 12(3): e7352. Available in: <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>
28. Lechien JR, Chisea-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European Study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 277(8):2251-2261. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253535/>
29. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]. 76: 233-235. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312628>
30. Barrachina Esteve O, Domínguez Palau A, Hidalgo Torrico I, Viguera Martínez ML. Síndrome de Guillain-Barré como forma de presentación de la infección por SARS-CoV-2. *Rev Neurol*. [Internet]. 2020 [cited 08/02/2021]; 3(9): 710-712. Available in: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-sindrome-guillain-barre-como-forma-presentacion-S0213485320302085>