

Manifestaciones neurológicas en la COVID-19

Neurological manifestations in COVID-19

Héctor Rafael Céspedes Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2632-3337>

Dania de Jesús Rodríguez Bencomo² <https://orcid.org/0000-0002-1334-2080>

Héctor Alejandro Céspedes Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0002-3668-9888>

Rafael Antonio Céspedes Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0001-9418-7504>

¹Instituto del Corazón. Maputo, Mozambique.

²Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba

*Autor para la correspondencia: rafaelcespedes57@yahoo.com

RESUMEN

Objetivo: Describir los síntomas y signos neurológicos en la infección por SARS-CoV2.

Adquisición de la evidencia: Se realizó una búsqueda bibliográfica, en inglés, español y portugués, en las bases de datos PubMed y LILACs. Se seleccionaron 114 artículos publicados de enero de 2020 a 2 de julio de 2020, que abordaron las manifestaciones clínicas y complicaciones neurológicas en la infección por el SARS-CoV2. Se utilizaron como términos de búsqueda: COVID-19, SARS-CoV2, CoV-2, en combinación con los términos: sistema nervioso, manifestaciones neurológicas, síntomas neurológicos, síntomas neuro - psiquiátricos, daño neurológico, desmielinización, complicaciones neurológicas, encefalopatía, enfermedad cerebrovascular, encefalitis.

Resultados: Los síntomas y signos neurológicos son frecuentes en pacientes con COVID-19. Las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central, sistema nervioso periférico y músculo-esquelético se observan tanto en la COVID-19 en su forma no severa como en la severa. Cefalea, alteraciones del gusto y el olfato, y mialgias son referidos en las formas no severa y severa de la enfermedad. Los trastornos de la conciencia, delirio y signos piramidales son característicos de

la COVID-19 severa. Se presenta, en la fase avanzada de la enfermedad, una clínica compatible con afectación del nervio periférico, disautonomía y miopatías.

Conclusiones: El panorama epidemiológico actual exige que los médicos de asistencia sean concedores del amplio espectro de síntomas y signos neurológicos de la COVID19 para un diagnóstico precoz de la enfermedad y las complicaciones. La inclusión de la práctica neurológica en los protocolos diagnóstico - terapéuticos permite optimizar la atención a pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; manifestaciones neurológicas; sistema nervioso; neuropatía; miopatía.

ABSTRACT

Objective: To describe the neurological symptoms and signs in SARS-CoV2 infection.

Acquisition of evidence: A bibliographic search was carried out, in English, Spanish and Portuguese, in PubMed and LILACs databases. One hundred fourteen articles published from January 2020 to July 2, 2020 were selected, which addressed the clinical manifestations and neurological complications in SARS-CoV2 infection. The search terms were COVID-19, SARS-CoV2, CoV-2, in combination with the terms nervous system, neurological manifestations, neurological symptoms, neuro-psychiatric symptoms, neurological damage, demyelination, neurological complications, encephalopathy, disease cerebrovascular, and encephalitis.

Results: Neurological symptoms and signs are frequent in patients with COVID-19. The clinical manifestations of the central nervous system, musculoskeletal and peripheral nervous system are observed in both COVID-19, severe and non-severe forms. Headache, taste and smell alterations, and myalgias are referred to in the non-severe and severe forms of the disease. Disorders of consciousness, delirium, and pyramidal signs are characteristic of severe COVID-19. In the advanced phase of the disease, symptoms compatible with peripheral nerve involvement, dysautonomia, and myopathies are exhibited.

Conclusions: The current epidemiological panorama requires that attending physicians be aware of the wide spectrum of neurological symptoms and signs of COVID19 for early diagnosis of the disease and complications. The inclusion of neurological practice in the diagnostic-therapeutic protocols allows optimizing the care of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; neurological manifestations; nervous system; neuropathy; myopathy.

Recibido: 21/08/2020

Aprobado: 30/10/2020

Introducción

La pandemia de la COVID-19 constituye una severa amenaza para la salud a escala global y ha puesto en crisis a los sistemas de salud de varios países. Para el 7 de octubre de 2020 se reportaban más de 36 millones de casos confirmados en 185 países. Desafortunadamente, la enfermedad ha provocado más de un millón de muertes.⁽¹⁾

La COVID-19 ha generado un gran interés entre los médicos, científicos e investigadores. El volumen de investigaciones y artículos que se están publicando sobre manifestaciones clínicas, patología, mecanismos de transmisión, prevención y estrategias de tratamiento de la COVID-19 no tiene precedentes.^(2,3)

Las características clínicas y factores de riesgo asociados a la enfermedad son diversos, por lo que el rango de severidad clínica varía de asintomático a formas fatales. Lo más frecuente es que los síntomas de inicio se correspondan con el de cualquier infección viral de vías aéreas superiores. En algunos pacientes, la clínica evoluciona a cuadros graves de dificultad respiratoria que progresa a la insuficiencia respiratoria aguda severa y fallo múltiple de órganos, con una letalidad de 3 % a 8 %.^(3,4,5)

Se conoce que los coronavirus no siempre están confinados al tracto respiratorio o digestivo y que pueden invadir otros órganos. Desde el inicio de la pandemia se documentó que, además de los síntomas respiratorios y sistémicos, los pacientes

presentaban síntomas neurológicos (cefalea, vértigos, mialgias, hiposmia e hipogeusia, alteraciones de la conciencia y parestesias) y desarrollaban complicaciones como encefalopatía, enfermedad cerebrovascular, neuropatía y lesiones músculo-esqueléticas.^(6,7) En los pacientes con formas severas de la enfermedad, era más probable el desarrollo de síntomas neurológicos que en aquellos con formas no severas.⁽⁷⁾ Además, las autopsias han revelado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes fallecidos por la COVID-19, que unido a la confirmación, mediante secuenciación genómica de la presencia del SARS-CoV2 en el líquido cefalorraquídeo, ilustran el potencial nefasto en el sistema nervioso del nuevo coronavirus.^(8,9) Se realizó una revisión bibliografía con el objetivo de describir los síntomas y signos neurológicos en la infección por el SARS-CoV2.

Estrategia de búsqueda y criterio de selección

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema en español, portugués e inglés, en las bases de datos de PubMed y LILACs. Se tuvieron en cuenta los artículos publicados desde enero de 2020 hasta 2 de julio de 2020. Se utilizaron como términos de búsqueda: COVID-19, SARS-CoV2, CoV-2, en combinación con los términos: sistema nervioso, manifestaciones neurológicas, síntomas neurológicos, síntomas neuro - psiquiátricos, daño neurológico, desmielinización, complicaciones neurológicas, encefalopatía, enfermedad cerebrovascular, encefalitis. La búsqueda mostró 605 artículos. Se revisaron reportes de casos, series de casos clínicos, estudios retrospectivos y prospectivos. Fueron examinados 114 artículos relacionados con las manifestaciones neurológicas de la COVID-19.

Repercusión en el sistema nervioso de la infección por SARS-CoV2

Se han publicado numerosos artículos que abordan las manifestaciones clínicas y complicaciones neurológicas de la COVID-19, pero ha sido difícil la tarea de

homogeneizar la información, establecer frecuencia de presentación y arribar a conclusiones plausibles. Las características de los estudios realizados y disponibles en las bases de datos constituyen la principal limitante. Pero más importante aún es señalar que los estudios disponibles evidencian la participación del sistema nervioso en la patogénesis de la infección por SARS-CoV2.

Los síntomas neurológicos fueron identificados como parte del espectro clínico de la COVID-19, desde el primer estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes graves, en Wuhan, China.⁽¹⁰⁾ El reporte creciente de síntomas neurológicos en pacientes con infección por SARS-CoV2 motivó a *Mao* y otros a realizar un análisis retrospectivo en 214 casos confirmados de la enfermedad, en el que 36,4 % de los pacientes tenían manifestaciones neurológicas.⁽⁷⁾ Los síntomas eran más frecuentes e intensos en pacientes con formas severas de la enfermedad.

Helms y otros reportaron complicaciones neurológicas en una serie de 58 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo), secundario a COVID-19 en Strasbourg, Francia.⁽⁶⁾ Los signos neurológicos se observaron en 14 % de los pacientes durante la admisión en la UCI y 69 % de los casos cuando les fue retirada la sedoanalgesia. El estudio observacional descriptivo realizado por *Liguori* y otros,⁽¹¹⁾ en pacientes con diagnóstico confirmado de infección por el SARS-CoV2, mayores de 18 años, sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas, mostró que 91,3 % (94/103 pacientes) reportó al menos un síntoma neurológico.

La variabilidad en las frecuencias de presentación de los síntomas y las diferencias en las características clínicas de los pacientes incluidos en las investigaciones realizadas, conllevó a que en este trabajo se dividiera la sintomatología neurológica en el curso de la infección por el SARS-CoV2 en: sintomatología neurológica característica de los estadios iniciales y de las formas leve y moderada de la enfermedad (COVID-19 no severa), y sintomatología neurológica característica de la forma grave o estadio avanzado de la enfermedad (COVID-19 severa). Además, la sintomatología neurológica se subdividió en síntomas y signos atribuibles a alteraciones del sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) o músculo-esquelético (ME).

Manifestaciones neurológicas en la COVID-19 no severa

Síntomas neurológicos inespecíficos

Existen manifestaciones clínicas que pueden acompañar a los procesos infecciosos que, dependiendo del contexto clínico en el que se les evalúen, tendrían significación o no como síntoma neurológico. En esta condición se encuentran: vértigo, cefalea, náuseas y vómitos.

La cefalea es uno de los síntomas neurológicos con más frecuencia referido por los pacientes en el estadio inicial de la COVID-19, con un rango de presentación de 3,5 % a 34 %.^(7,10,12,13,14,15,16) Este síntoma fue más frecuente e intenso en pacientes que evolucionaron a formas severa de la enfermedad.⁽¹⁵⁾ Los valores de IL-6 eran más elevados en pacientes que referían cefalea que en los que no la hacían.^(7,17)

El vértigo fue reportado en varios estudios con una prevalencia de 2,5 % a 16 %. Cefalea y vértigos se consideran como síntomas típicos de presentación de la COVID-19.⁽⁷⁾ Sin embargo, en el análisis de los artículos no se declara si el vértigo fue solo un síntoma subjetivo o fue evaluado objetivamente, ni se registró si era de causa central o periférica. Se han reportado náuseas y vómitos como síntomas de inicio, con una prevalencia de 1,25 % a 8,7 %.^(10,12,13,15) Dada la naturaleza inespecífica de los síntomas, queda en manos del clínico diferenciar si náuseas y vómitos se deben a manifestaciones digestivas del SARS-CoV2, o una manifestación neurológica provocada por la neuroinvasión del virus.

Síntomas neurológicos específicos

Mialgias

El dolor muscular es un síntoma asociado a varias enfermedades infecciosas. En la COVID-19, la mialgia es uno de los síntomas más frecuentes del sistema músculo-esquelético, con una prevalencia de 2,4 % a 72 %.^(7,11,16,17,18,19) Aunque es considerado como síntoma neurológico en el contexto de la infección por SARS-CoV2, el dolor muscular es un síntoma inespecífico que puede obedecer a múltiples causas (acción viral directa, aumento del metabolismo asociado a fiebre, hipoperfusión y metabolismo anaerobio con acumulo de lactato).

Alteraciones del gusto y del olfato

Las alteraciones del gusto y el olfato (relativos al sistema nervioso periférico) fueron de los primeros síntomas neurológicos asociados a la COVID-19, y de hecho estos pueden ser el único síntoma de presentación en muchos pacientes, particularmente en los oligosintomáticos. Un estudio retrospectivo en pacientes con COVID-19 concluyó que 47 % (54/114) de los pacientes refirieron anosmia. La anosmia comenzó $4,4 \pm 1,9$ días después del inicio de la infección con una duración media de $8,9 \pm 6,3$ días.⁽²⁰⁾ *Lechien* y otros detectaron que la disfunción olfatoria y gustativa fue reportada en 85,6 % y 88 % de los pacientes respectivamente, con una asociación significativa entre ellos ($p < 0,001$).⁽²¹⁾

En 11,8% de los pacientes, los síntomas olfatorios se presentan antes que otros síntomas de la COVID-19 y en 63 % de los casos persisten después de la resolución de otros síntomas de la infección. Muchas de estas observaciones se basan en los datos obtenidos de las historias clínicas electrónicas o cuestionarios respondidos por el propio paciente, con lo que se limita su reproducibilidad y validez. *Tsivgoulis* y otros realizaron un estudio caso-control para la evaluación cuantitativa de la función olfatoria empleando un test rápido de identificación de olores (Q-SIT, por sus siglas en inglés).⁽²²⁾ Comprobaron que la normosmia fue menor en casos (23 %) que en controles (64 %) ($p = 0,006$). Referían persistentemente disfunción gustativa en 23 % de los casos. La anosmia/hiposmia y disgeusia, como manifestaciones del SNP, tienen una alta prevalencia como síntomas de la fase inicial de la infección y en casi la mitad de los pacientes pueden ser síntomas de presentación, lo cual abre la posibilidad para un oportuno aislamiento de casos sospechosos y el control de la pandemia.

Síntomas neuropsiquiátricos

Manifestaciones clínicas del sistema nervioso central han sido reportadas en diferentes series de casos, en la COVID-19 no severa. Ansiedad, trastornos del sueño, alteraciones del humor y estado de ánimo son las manifestaciones neuropsiquiátricas reportadas con mayor frecuencia en las fases iniciales de la enfermedad y no se relacionan con la gravedad.⁽¹⁶⁾ *Liguori* y otros muestran que trastornos del sueño (49,5 %), depresión (37,8 %) y ansiedad (33 %) fueron quejas

frecuentes.⁽¹¹⁾ Un estudio poblacional realizado en EUA reflejó frecuencias más bajas de los anteriores síntomas: ansiedad (4,6 %), trastornos del estado de ánimo y del sueño en 3,8 % y 3,4 %, respectivamente.⁽¹⁹⁾

Los mecanismos propuestos para explicar las manifestaciones neuropsiquiátricas de la COVID-19 incluyen: infiltración directa del SNC por el virus, transmigración de células inmunes desde la periferia, citocinas proinflamatorias y autoinmunidad.⁽²³⁾

Se puede anticipar que los síntomas psiquiátricos no se limitan a los pacientes afectados por la COVID-19. Los trabajadores de la salud que atienden a estos pacientes también se ven afectados. Depresión, ansiedad, alteraciones del humor y síndrome de estrés postraumático fueron reportados entre los profesionales de la salud que se encontraban en la primera línea de atención.⁽²⁴⁾

Manifestaciones neurológicas en la COVID-19 severa

Manifestaciones clínicas del sistema nervioso central

La alteración del estado mental, definida como una alteración aguda de la personalidad, conducta, cognición o conciencia, ha sido reportada reiteradamente en varios estudios.^(6,7,16,17,25,26) Desafortunadamente, los significados exactos de algunos términos empleados no se han declarado explícitamente, pero respetando el criterio de los autores, se hará referencia a ellos como están en los artículos originales.

Las alteraciones del estado mental, como manifestación de complicaciones neurológicas de la infección por el SARS-CoV2, mostraron una prevalencia de 31 % a 96 % y se relacionaron con eventos cerebrovasculares, encefalopatía y vasculopatía asociada a la COVID-19.^(6,7,25,26)

Un estudio retrospectivo reportó que las alteraciones de la conciencia durante la admisión del paciente fueron más frecuentes en aquellos que posteriormente fallecieron (22 %) que en los recuperados de la enfermedad (1 %).⁽¹⁰⁾ De igual manera, los trastornos de la conciencia fueron más frecuentes en pacientes con COVID-19 severa que en la no severa (14,8 % vs 1,2 %)⁽⁷⁾ y (38,9 % vs 7,2 %, OR 8,18, $p < 0,001$).⁽¹⁶⁾ Confusión mental y disminución del nivel de conciencia fueron reportados en pacientes con enfermedad cerebrovascular, encefalopatía inespecífica o asociada a la COVID-19 y encefalitis.^(27,28,29)

Los trastornos de la conciencia y el delirio se asocian con frecuencia a signos piramidales, lo cual fue reportado en 67 % de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo.⁽⁷⁾ En ocasiones, las alteraciones del estado mental fueron detectadas durante el protocolo de retirada de la ventilación mecánica y la sedoanalgesia, momento en que se evidenciaron las alteraciones de la conciencia, disfunción cognitiva y signos de focalización neurológica.^(6,30,31) Probablemente, alteraciones de la conciencia y delirio sean secundarios a encefalopatía tóxica aguda, un cuadro reversible de disfunción neurológica causado por factores como la respuesta inflamatoria sistémica y la hipoxia.⁽²⁾ Estas y otras alteraciones del estado mental se han asociado a eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, encefalitis, encefalopatía necrotizante aguda.^(25,26,29,32)

Signos del tracto corticoespinal, disartria y afasia se describieron en pacientes con enfermedad cerebrovascular y encefalitis.^(6,26,27,29,32,33) *Munz* y otros presentaron un paciente que ocho días después del diagnóstico de neumonía por SARS-CoV2, tuvo una disfunción vesical y debilidad progresiva de miembros inferiores con incapacidad para caminar sin ayuda.⁽³⁴⁾ La exploración física reveló nivel sensitivo a la altura de la novena vertebra torácica, espasticidad moderada y signo de Babinski bilateralmente. El análisis del LCR mostró pleocitosis linfocítica e hiperproteíorraquia, y en la RMN se observó hiperintensidad del cordón espinal torácico a nivel de T9, sugestivo de mielitis transversa aguda. Otros dos casos, con características clínicas de mielitis transversa han sido reportados.^(35,36)

Signos meníngeos, convulsiones y ataxia se presentaron en pacientes con meningoencefalitis, encefalitis autoinmune y rombencefalitis.^(37,38,39,40) En un estudio multicentro de una serie de 304 pacientes, no se produjo ningún evento convulsivo.⁽¹⁵⁾ En España, *Romero* y otros reportaron crisis epilépticas en 0,7 % de los pacientes con COVID-19 severa,⁽¹⁶⁾ lo que coincidió con lo reportado por otros investigadores.^(7,19)

Manifestaciones clínicas del sistema nervioso periférico

Las manifestaciones clínicas del SNP en la COVID-19 severa se han identificado en la fase avanzada del periodo de estado de la enfermedad o posterior a la resolución de los síntomas respiratorios, en un rango de 5 a 21 días después del

inicio de la infección. La no detección del virus en el estudio del LCR de estos pacientes, unido a la disociación albumino-citológica, hiperproteíorraquia y elevación de marcadores inflamatorios, apoyan con fuerza la hipótesis inmune-inflamatoria.^(31,41) Por la baja frecuencia de presentación, la descripción de síntomas y signos, se precisó la revisión de varios reportes de casos.^(41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56)

La debilidad de las extremidades y alteraciones de la sensibilidad (parestesia, hipoestesia o disestesia) fueron los síntomas referidos con mayor frecuencia por los pacientes. En el examen neurológico se documentó hipo- o arreflexia osteotendinosa; alteraciones de la sensibilidad profunda, principalmente de la palestesia y batiestesia. La debilidad de los miembros se evidenció mediante el uso de la escala MRC (*medical research council*), la cual mostró valores de 1/5 a 3/5 en el momento de la evaluación y permitió identificar tanto la intensidad como la extensión de la debilidad. Algunos pacientes asociaron síntomas autonómicos: sudoración profusa, taquicardia/bradicardia, hipo-/hipertensión y retención urinaria.^(42,43,46)

Se han reportado casos con afectación de nervios craneales. *Manganotti* y otros describieron las características clínicas de una mujer de 50 años de edad que 16 días después de los primeros síntomas de infección por el SARS-CoV2 desarrolló diplopía y parestesia facial.⁽⁴¹⁾ En el examen neurológico inicial se evidenció ataxia que dificultaba la deambulacion, oftalmoplejía con diplopía en la mirada vertical y horizontal, hipostesia de la mitad inferior de la cara asociada a arreflexia generalizada. *Wei* y otros reportaron el caso de un hombre de 62 años con historia de diplopía, caída del párpado izquierdo de 5 días de evolución y debilidad de los miembros.⁽⁵⁶⁾ En el examen se detectó pupilas isocóricas de 3 mm reactivas a la luz, ptosis del párpado izquierdo, globo ocular desviado hacia afuera y abajo con incapacidad para aducir y mirar hacia arriba; se planteó el diagnóstico de parálisis del nervio oculomotor. Clínica relacionada con parálisis y paresias del nervio facial, nervio motor ocular externo y nervio trigémino ha sido documentada.^(31,53,54)

Manifestaciones músculo-esqueléticas

Como fue señalado en la primera parte de esta revisión, mialgias, fatiga muscular y astenia se observan con frecuencia en el estadio inicial de la enfermedad.^(15,16,17,18) Los pacientes con mialgias mostraron valores más elevados de creatin-kinasa que los pacientes sin el síntoma, lo cual constituye un elemento de la lesión muscular.⁽¹⁷⁾ Por otra parte, se demostró que dolores musculares y hiperCKemia era más frecuente en pacientes con COVID-19 severa que en pacientes con formas leve o moderada de la enfermedad.⁽⁷⁾ Chen y otros señalaron que los valores de CK fueron más elevados en pacientes que fallecieron que en los que sobrevivieron.⁽¹³⁾ Considerando los resultados de estos estudios, puede decirse que la incidencia de lesión muscular es de 9,1 % a 17,2 %.^(7,13,15,16,17)

Rabdomiólisis es considerada una complicación rara y tardía asociada a la COVID-19 con una frecuencia de presentación de 1 %.^(16,57) Clínica sugestiva de miopatía se identificó en 3,1 % de los casos de una serie de 841 pacientes. La miopatía se presentó en alrededor del duodécimo día; su único factor predictor independiente es la estadía prolongada en la UCI (OR 1,3; $p < 0,03$).⁽¹⁶⁾

Conclusiones

El panorama epidemiológico actual exige que los médicos de asistencia sean conocedores del amplio espectro de síntomas y signos neurológicos de la COVID-19. La inclusión de las manifestaciones neurológicas en los protocolos de atención permitiría optimizar la atención en dos vertientes: primero, la inclusión del examen neurológico en la rutina de observación seriada (rondas médicas) posibilitaría la detección precoz de signos de alarma, indicativos del empeoramiento clínico del paciente y la necesidad de acciones terapéuticas; segundo, los pacientes con manifestaciones neurológicas de comienzo reciente pueden ser examinados, pesquisados y tratados como sospechosos de infección por el SARS-CoV2. Estas acciones proporcionarían el diagnóstico precoz; además, con ellas se puede prevenir el deterioro del paciente y la transmisión de la enfermedad. Se requiere de más información para determinar la prevalencia y, lo que es más importante, las consecuencias a corto y mediano plazo de las manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19.

Referencias bibliográficas

1. Johns Hopkins University COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [citado: 07/10/2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
3. 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. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung C W, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-9. Doi: 10.1007/s11606-020-05762-w
5. Du Y Z, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan a Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-9. Doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. Doi: 10.1056/NEJMc2008597.
7. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang, C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-2. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
9. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020 Aug;88:945-6. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395:507-13. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

11. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 Infection. *Brain Behav. Immun.* 2020;88:11-6. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.037>
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with Novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061. Doi: 10.1001/jama.2020.1585
13. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091. Doi: 10.1136/bmj.m1091
14. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;80:639-45. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
15. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(8):1063-8. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.032
16. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen A, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):1060-70. Doi: 10.1212/WNL.00000000000009937
17. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurological Sciences.* 2020;41:1991-5. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04547-7>
18. Ortiz-Brizuela E, Villanueva-Reza M, Gonzalez-Lara MF, Tamez-Torres KM, Roman-Montes CM, Diaz-Mejia BA, et al. Clinical and epidemiological characteristic of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in Mexico city: A prospective cohort study. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):165-77.
19. Nalleballe K, Onteddu SR, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020;88:71-4. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.020>

20. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royera PY, Lepillerb Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):436-9. Doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
21. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. 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.* 2020;277:2251-61(2020). Doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
22. Tsivgoulis G, Fragkou PC, Delides A, Karofylakis E, Dimopoulou D, Sfikakis PP, et al. Quantitative evaluation of olfactory dysfunction in hospitalized patients with Coronavirus [2] (COVID-19). *Journal of Neurology.* 2020;267:2193-5(2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09935-9>
23. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:34-9. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
24. Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: a cross-sectional study. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:11-17. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.028>
25. Varatharaj A, Thomas N, Ellul M A, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875-82. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
26. Scullen T, Keen J, Mathkour M, Dumont AS, Kahn L. Coronavirus 2019 (COVID-19) Associated Encephalopathies and Cerebrovascular Disease: The New Orleans Experience. *World Neurosurg.* 2020;141:e437-e446. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.192>
27. Beyrouiti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Framer S F, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(8):889-91.

28. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli G L, Bnà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *Journal of Neurology*. 2020;267:2185-92(2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09885-2>
29. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:115-9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>
30. Dogana L, Kayab D, Sarikaya T, Zengin R, Dincer A, Akinci I O, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: Case series. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:155-8. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.022>
31. Chaumont H, San-Galli A, Martino F, Couratier C, Joguet G, Carles M, et al. Mixed central and peripheral nervous system disorders in severe SARS-CoV-2 infection. *J Neurol.* 2020;267:3121-7(2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09986-y>
32. D`Anna J, Kwan J, Brown Z, Halse O, Jamil S, Kalladka D, et al. Characteristics and clinical course of Covid-19 patients admitted with acute stroke. *Journal of Neurology*. 2020;267:3161-5. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10012-4>
33. Xiong W, Mu J, Guo J, Lu L, Liu D, Luo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 infection in three regions in China. *Neurology*. 2020;95(11). Doi: 10.1212/WNL.0000000000010034
34. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Kramer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurol.* 2020;267:2196-7. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09934-w>
35. Al Ketbi R, Al Nuaimi D, Al Mulla M, Al Talai N, Samir M, Kumar N. Acute Myelitis as a Neurological Complication of Covid-19: A Case Report and MRI Findings. *Radiology Case Reports.* 2020;15(9):1591-5. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.001>
36. Valiuddin H, Skwirsk B, Paz-Arabo P. Acute transverse myelitis associated with SARS-CoV-2: A Case-Report. *Brain, Behavior & Immunity - Health.* 2020;5:100091. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100091>
37. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(6). Doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009829>

38. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure*. 2020;78:109-12. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>
39. Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci*. 2020;41:1651-3. Doi: <http://doi.org/10.1007/s10072-020-04460-z>
40. Brun G, Hak J, Coze S, Kaphan E, Carvelli J, Girard N, et al. COVID-19 - White matter and globus pallidum lesions demyelination or small-vessel vasculitis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e777. Doi: <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000777>
41. Manganotti P, Pesavento V, Buoite Stella A, Bonzi L, Campagnolo E, Bellavista G, et al. Miller Fisher syndrome diagnosis and treatment in a patient with SARS-CoV-2. *Journal of NeuroVirology*. 2020;26:605-6. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00858-9>
42. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e741. Doi: 10.1212/NXI.0000000000000741
43. Rana S, Lima AA, Chandra R, Valeriano J, Desai T, Freiberg W, et al. Novel Coronavirus (COVID-19)-Associated Guillain-Barre syndrome: case report. *Case Report. J Clin Neuromuscul Dis*. 2020 Jun;21(4):240-2. Doi: 10.1097/CND.0000000000000309.
44. Frazi MA, Ayromlou H, Jahanbakhsh N, Babil PH, Janzadeh A, Shayan FK. Guillain-Barré syndrome in a patient infected with SARS-CoV-2, a case report. *Journal of Neuroimmunology*. 2020;346:577294. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577294>
45. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, Nemoz B, Morand P, Baicry F, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e785. Doi: 10.1212/NXI.0000000000000785
46. Lascano AM, Epiney JB, Coen M, Serratrice J, Bernard-Valnet R, Lalive PH, et al. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: AIDP variant with favorable outcome. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1751-3. Doi: 10.1111/ENE.14369

47. Su XW, Palka SV, Rao RR, Chen FS, Brackney CR and Cambi F. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle & Nerve*. 2020;62(2):E48-E49. Doi: 10.1002/mus.26988
48. Ghiasvand F, Ghadimi M, Ghadimi F, Safarpour S, Hosseinzadeh R, Seyed Alinaghi SA. Symmetrical polyneuropathy in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *IDCases*. 2020;20:e00815. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00815>
49. Coen M, Jeanson G, Culebras Almeida A, Hubers A, Stierlin F, Najjar I, et al. Guillain-Barré syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav. Immun*. 2020;87:111-2. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.074>
50. Scheidl E, Diez-Canesco D, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(2):204-7. Doi: 10.1111/jns.12382.
51. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-6. Doi: 10.1056/NEJMc2009191.
52. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*. 2020;77:230-2. Doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.016
53. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranial is in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(5):e601-e605. Doi: 10.1212/WNL.0000000000009619.
54. Reyes-Bueno JA, García-Trujillo L, Urbaneja P, Ciano-Petersen NL, Postigo-Pozo MJ, Martínez-Tomás C, et al. Miller-Fisher syndrome after SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):1759-61. Doi: 10.1111/ENE.14383
55. Fernandez-Dominguez J, Ameijide-Sanluis E, Garcia-Cabo C, Garcia-Rodriguez R, Mateos V. Miller-Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19). *J Neurol*. 2020;267(9):2495-6. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09912-2>
56. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol*. 2020;267(5):1550-3. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09773-9>

57. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618-20. Doi: <http://doi.org/10.3201/eid2607.200445>

Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Héctor Rafael Céspedes Rodríguez. Concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión; elaboración del plan de tareas y los métodos; selección de las fuentes, lectura crítica y síntesis de evidencias; redacción, revisión y aprobación del informe final.

Dania de Jesús Rodríguez Bencomo. Concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión; selección de los artículos para construir la base de datos; redacción, revisión y aprobación del informe final.

Héctor Alejandro Céspedes Rodríguez. Concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión; elaboración del plan y estrategia de búsqueda; selección de los artículos para construir la base de datos; revisión y aprobación del informe final.

Rafael Antonio Céspedes Rodríguez. Concepción de la idea y formulación de la pregunta de la revisión; elaboración del plan y estrategia de búsqueda; selección de los artículos para construir la base de datos; revisión y aprobación del informe final.