UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

MANIFESTACIONES Y SECUELAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES ADULTOS QUE CURSARON CON LA COVID-19

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

César Javier Corado Serrano

Paula Jemime Elías Vega

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2022

USAC TRICENTENARIA

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, **de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. CÉSAR JAVIER CORADO SERRANO 201600806 3003316490101
2. PAULA JEMIME ELÍAS VEGA 201611123 3019097760101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

MANIFESTACIONES Y SECUELAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES ADULTOS QUE CURSARON CON LA COVID-19

Trabajo asesorado por el Dr. Jorge Alfredo León Aldana y, revisado por la Dra. Rosa Elena Solís Aguilar, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el catorce de octubre del año dos mil veintidós

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

gaivs
O.I.113-22
56_22MJEJAT

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG **de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. CÉSAR JAVIER CORADO SERRANO 201600806 3003316490101
2. PAULA JEMIME ELÍAS VEGA 201611123 3019097760101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

MANIFESTACIONES Y SECUELAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES ADULTOS QUE CURSARON CON LA COVID-19

El cuál ha sido revisado y aprobado por la Dra. **Bremily Kenelma Chinchilla Menéndez,** profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el catorce de octubre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

USAC TRICENTENARIA
COORDINACION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

ssvs
56_22MJEJAT

USAC
TRICENTENARIA

COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Guatemala, 14 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. CÉSAR JAVIER CORADO SERRANO
2. PAULA JEMIMF FLÍAS VEGA

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

MANIFESTACIONES Y SECUELAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES ADULTOS QUE CURSARON CON LA COVID-19

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:
Dr. Jorge Alfredo León Aldana

Dr. Jorge A. León Aldana
Neurólogo Pediatra
Colegiado: 9890

Revisora:
Dra. Rosa Elena Solis Aguilar
Registro de personal: 20060912

Rosa Elena Solis Aguilar
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado No. 6760

56_22MJEJAT
eavs

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

Los autores son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, de La Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

DEDICATORIAS

Primeramente, a Dios, por darme la oportunidad de vivir, cumplir mis sueños y ser mi guía y maestro día con día. A mis padres César Corado y Wendy Serrano, quienes me han formado, amado y guiado en mi caminar, siendo mis pilares para luchar y ser mejor. A mi abuelo Randall, mis abuelas Celeste y Haydé y mi bisabuela Juliana, quienes con su gran amor cuidaron de mí y desde el cielo verán el triunfo que comparto con ellas. A mis hermanas Khrista y Adriana, quienes me han brindado su apoyo y me han enseñado a luchar por mis metas. Y a mis amigos, especialmente a mi compañera de monografía, con quienes he compartido este arduo recorrido y han ayudado a facilitar la carga.

César Javier Corado Serrano

Le dedico el resultado de este trabajo primeramente a Dios, quien me ha dado todo lo que necesito y con amor y misericordia me ha guiado a través de este camino. A mis padres: Eleonora Vega y Juan Luis Elías, quienes me han brindado apoyo y me han amado incondicionalmente, por ser los promotores de mis metas, que con esfuerzo me han permitido cumplir. A mi otro padre, Jorge León, quien ha estado presente en cada momento de este camino y con amor me ha apoyado. A mis abuelos Silvia Zeissig y Rolando Vega, por sus consejos, amor y cuidados. A mis hermanos, por su cariño y su presencia en mi vida. A mis tías, por siempre creer en mí. Y a mis amigos, especialmente a mi compañero de monografía, quienes han estado conmigo a lo largo de este proceso y me han llenado de felicidad.

Paula Jemine Elías Vega

AGRADECIMIENTOS

A Dios	Quién nos ha dado su amor, ha guiado nuestros pasos dentro y fuera de la carrera e iluminado con su gran sabiduría para poder seguir su camino.
A nuestros padres	Quienes nos han orientado y amado en todo momento, por brindarnos la oportunidad de seguir nuestros sueños y cumplir metas, y nos han demostrado que con amor y paciencia se forman grandes personas.
A nuestros familiares	Quienes nos han apoyado en todo momento y han sido testigos de nuestro camino.
A nuestros amigos	Por ser partícipes de nuestro recorrido y por su constante apoyo.
A la Universidad y facultad	Por darnos la oportunidad de empezar y culminar nuestra carrera profesional.
A nuestro asesor y revisoras	Quienes nos brindaron su conocimiento para realizar nuestro trabajo de graduación.

ÍNDICE

Introducción ..... **i**

Planteamiento del problema ..... **iii**

Objetivos ..... **vi**

Métodos y técnicas ..... **viii**

Contenido temático

Capítulo 1. Incidencia y factores de riesgo de las manifestaciones y secuelas neurológicas en los pacientes que presentaron la COVID-19 ..... **1**

Capítulo 2. Mecanismos neuropatogénicos involucrados en la lesión neuronal en los pacientes que cursaron con la COVID-19 ..... **14**

Capítulo 3. Evidencia reportada hasta la actualidad de las manifestaciones y secuelas neurológicas en la COVID-19 ..... **20**

Capítulo 4. Análisis **30**

Conclusiones **33**

Recomendaciones **34**

Referencias Bibliográficas **35**

Anexos **47**

PRÓLOGO

Y de un momento a otro nos vimos sumergidos en la pandemia...

Luego de un poco más de 2 años para Guatemala, y cerca de 3 para los países de los primeros casos, las cosas parecen estar volviendo a la normalidad. No sin haber dejado consecuencias, los casos reportados superan los seiscientos millones y seguramente muchos no fueron incluidos, las muertes se cuentan por millones a nivel mundial.

Muchas han sido las consecuencias y de varios tipos, algunas tan evidentes como los efectos en la economía y aquellos directos sobre la salud, pero otros son menos claros, como el impacto sobre la salud mental, las oportunidades perdidas y las experiencias que se dejaron de vivir.

Pero ¿qué sabemos del virus? Quizás bastante, nunca antes una enfermedad había sido estudiada con tanta rapidez, los científicos del mundo no pensaban en otro tema, la secuenciación del genoma viral estaba completa después de pocas semanas y los artículos científicos publicados se multiplicaron por miles. Pero ¿qué sabemos realmente? Quizás muy poco, aún las consecuencias a largo plazo no pueden medirse, tampoco los riesgos asociados a desarrollar otros trastornos en el futuro.

En este trabajo se hace una revisión inicial sobre aspectos epidemiológicos y factores de riesgo asociados a las manifestaciones y secuelas de los pacientes que cursaron con COVID-19. En los capítulos intermedios se hace una revisión de los mecanismos patógenos que se consideran involucrados y se describen ampliamente las manifestaciones y secuelas que hasta el momento se han descrito como asociadas a la COVID-19, dividiéndose de acuerdo a si pertenecen al sistema nervioso central o periférico. Finalmente, en el capítulo cuatro se hace una recapitulación y análisis de toda la información.

En esta monografía los autores ofrecen una revisión objetiva sobre las manifestaciones y secuelas neurológicas de la COVID-19, proveyendo una fuente amplia y completa de información actualizada sobre el tema.

Mis felicitaciones por haber logrado un trabajo amigable y de alta calidad científica y objetiva.

Dr. Jorge Alfredo León Aldana

INTRODUCCIÓN

A principios del año 2020, durante el mes de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia por el nuevo coronavirus, llamado Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual causa la enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19). Debido a su gran mortalidad y virulencia alrededor del mundo, despertó el interés de los investigadores sobre conocer más de esta enfermedad y sus mecanismos patogénicos. Actualmente se han reportado 532 millones de casos confirmados y alrededor de 6.3 millones de muertes en el mundo, específicamente en Guatemala se han registrado 864 652 casos confirmados y 18 219 personas fallecidas.[1,2]

En los inicios de la pandemia, debido al cuadro clínico pulmonar aparatoso que presentaban muchos de los pacientes infectados por la COVID-19, se prestaba mayor atención a las manifestaciones pulmonares, sin embargo, a medida que fue avanzando la pandemia, se tuvo conocimiento de las diferentes presentaciones de la enfermedad, entre ellas las de origen neurológico. Se ha reportado que alrededor del 36–90 % de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 presentan al menos una manifestación o secuela neurológica en el transcurso de la enfermedad aguda o posterior a ella.[1,2]

En la actualidad se han reportado múltiples manifestaciones neurológicas alrededor del mundo, estas se han englobado en dos grupos. El primero agrupa las manifestaciones neurológicas provenientes del sistema nervioso central (SNC) y el segundo consta de las manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP).[1,2] En lo que respecta a las manifestaciones del SNC más frecuentemente presentadas, se encuentran cefalea, alteración de la conciencia, evento cerebro vascular (ECV), encefalopatía, vértigo y estado confusional agudo. En relación con las manifestaciones en el sistema nervioso periférico (SNP), se habla de anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia, Síndrome Guillain Barré (SGB) y mialgias.[5,6] La incidencia de cada una de estas sintomatologías varía según el estudio consultado.

Cabe resaltar que las manifestaciones neurológicas pueden prolongarse más allá de la enfermedad aguda como secuelas de la infección, o surgir nuevas manifestaciones que no se pueden adjudicar a otra causa aparente.[7] Dentro de las secuelas documentadas en diferentes reportes están los trastornos olfatorios (anosmia e hiposmia), alteraciones gustativas (hipogeusia, ageusia y disgeusia), cefalea, mareo, trastornos del sueño, parestesias, mialgias y artralgias, niebla mental, problemas de memoria y concentración, ansiedad y depresión.

Los mecanismos neuropatogénicos involucrados en el desarrollo de las manifestaciones y secuelas mencionadas con anterioridad aún siguen siendo investigadas y son un tema de importancia, no obstante, debido a la similitud en el genoma del SARS-CoV-2 con el SARS-CoV-1, se han logrado establecer vías comunes en el desarrollo del cuadro neurológico presentado por los pacientes.

Al igual que el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 posee en su estructura lipídica una proteína llamada proteína S o Spike, la cual utiliza a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) como receptor permitiendo la entrada del virus a las células. Dicho receptor es expresado en diferentes órganos del cuerpo humano, entre ellos a nivel del sistema nervioso central y periférico, lo que explicaría, en parte, cómo el virus tiene tropismo y afecta a nivel neuronal. Además, existen factores indirectos de la enfermedad que tienen un papel importante en la presentación neurológica.[5,4]

El presente trabajo es una monografía de tipo descriptivo, la cual se elaboró mediante la recopilación de información de fuentes como revistas científicas, con bases de datos de información actualizada, utilizando motores de búsqueda como PubMed, Scielo, Google Académico versión beta, Cochrane, Hinari, UptoDate, Publindex, NCBI y MD *consult.* Se buscaron diferentes términos relacionados con COVID-19, manifestaciones y secuelas neurológicas en los idiomas español e inglés, y se incluyeron los artículos como información de dichos temas en pacientes adultos, hombres y mujeres que hayan cursado con la COVID-19. Se realizó un esquema de los capítulos a abordar y se utilizó el programa Mendeley, en donde se compiló toda la información para tomar los datos más importantes y, posteriormente, para la elaboración de citas bibliográficas en el estilo Vancouver.

El trabajo consta de tres capítulos de información. El primero de ellos brinda información acerca de la incidencia de las diferentes manifestaciones neurológicas en pacientes con la COVID-19 y los factores de riesgo que los hacen susceptibles a presentarlas. El segundo capítulo describe los mecanismos neuropatogénicos involucrados en la lesión neuronal en los pacientes que cursaron con la COVID-19, y el tercero detalla la evidencia reportada hasta la actualidad de las manifestaciones y secuelas neurológicas en la COVID-19. Un cuarto y último capítulo analiza la información recopilada.

PLANTEAMIENTO

Desde el inicio de la pandemia por el nuevo Coronavirus, llamado Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), hasta la actualidad, se han reportado 532 millones de casos confirmados y 6.3 millones de muertes en el mundo, específicamente en Guatemala se han registrado 864 652 casos confirmados y 18 219 personas fallecidas. Más allá de la presentación pulmonar, se ha descrito en diversos artículos que del 36 al 90 % de las personas que han cursado con la enfermedad de la COVID-19 han manifestado al menos un síntoma o complicación neurológica en el transcurso o posterior a esta.[1,2]

La fisiopatología de las manifestaciones y secuelas neurológicas es multifactorial y sigue siendo estudiada, se ha descubierto que la estructura viral del SARS-CoV-2 está implicada en el desarrollo de los síntomas y complicaciones neurológicas. El SARS-CoV-2 posee una envoltura lipídica constituida por tres estructuras importantes, la proteína E (envoltura), M (membrana) y la proteína S (spike), que le da la apariencia de corona y utiliza a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) como receptor, la cual permite el ingreso a las células que la expresan.[3,4] Se ha observado tropismo neuronal, ya que las células del sistema nervioso expresan el receptor ECA ll, permitiendo así la entrada del virus.[5]

Los síntomas y manifestaciones pueden clasificarse en dos diferentes sistemas: el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP).[1,2] Entre las manifestaciones que se han descrito en el SNC durante la enfermedad aguda están la alteración de la conciencia, encefalopatía, encefalitis, meningitis, cefalea, vértigo, estado confusional agudo, crisis epilépticas, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda (ENA), ataxia, evento cerebro vascular (ECV) y mielopatía, y en el sistema nervioso periférico (SNP) están la anosmia, hiposmia, ageusia, disgeusia, Síndrome Guillain Barré (SGB) y mialgias.[5,6]

Existe variabilidad entre los hallazgos reportados en distintos estudios clínicos acerca de la incidencia de las manifestaciones clínicas neurológicas, por lo que se recopiló la información en rangos porcentuales, dentro de los cuales los más comunes son cefalea 6–37.7 %, mialgia 3.3–64 %, ageusia 15.9–88.8 %, hiposmia/anosmia 4.9–88, ECV 2.3 –48 y SGB 0.5 %.[2] Otras manifestaciones reportadas con una menor frecuencia son rabdomiólisis, polineuritis craneal, parálisis del tercer nervio craneal, meningoencefalitis, rombencefalitis, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, estatus epiléptico, encefalitis, vértigo, trombosis del seno venoso, mielitis aguda, síndrome de encefalopatía posterior reversible, cerebelitis aguda y exacerbación de miastenia gravis.

El inicio y la evolución de las manifestaciones clínicas varía en cada paciente, por lo que no existe un patrón establecido en cada una. Las secuelas de la COVID-19 son afecciones posteriores que se experimentan luego de la infección aguda y que se pueden presentar como síntomas o síndromes nuevos, problemas recurrentes o persistentes.

No se ha llegado a un consenso sobre la definición de caso del periodo postagudo de la COVID-19, sin embargo, se ha sugerido que dicho periodo comienza después de tres semanas del inicio de los síntomas.[7] Algunas de las secuelas más frecuentes son cefalea, mareos acúfenos, anosmia, ageusia, trastornos del sueño, parestesias, mialgias, niebla mental, problemas de memoria y concentración, ansiedad y depresión. Incluso los pacientes que cursaron con la COVID-19 leve pueden presentar estas secuelas neurológicas.[7,8] Aunque se ha vinculado una mayor asociación de complicaciones y secuelas neurológicas en los pacientes que cursaron con la COVID-19 severa.[7,8]

Comprender el impacto a este nivel y sus mecanismos potenciales de injuria neuronal es de suma importancia para orientar al personal de salud sobre el manejo clínico integral, dirigiendo el esfuerzo hacia la detección oportuna y la implementación de estrategias de intervención apropiadas para la limitación de estas complicaciones y posibles secuelas a largo plazo, para así disminuir el compromiso de la capacidad funcional de los pacientes.

Por esta razón se realizó una revisión bibliográfica en pacientes adultos que cursaron con la COVID-19 leve, moderada o severa, y que presentaron manifestaciones neurológicas durante el transcurso de la enfermedad aguda y/o secuelas neurológicas desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad, reportadas en diferentes literaturas a nivel mundial. Con base en esto, el presente estudio se propone responder la siguiente pregunta general de investigación: ¿cuáles son las manifestaciones y secuelas neurológicas en pacientes adultos que cursaron con la COVID-19?

OBJETIVOS

General

- Describir las manifestaciones y secuelas neurológicas en pacientes adultos que cursaron con la COVID-19.

Específicos

1. Identificar la incidencia y los factores de riesgo de las manifestaciones y secuelas neurológicas en los pacientes que presentaron la COVID-19.
2. Describir los mecanismos neuropatogénicos involucrados en la lesión neuronal en los pacientes que cursaron con la COVID-19.
3. Detallar la evidencia reportada hasta la actualidad de las manifestaciones y secuelas neurológicas de la COVID-19.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se elaboró una investigación tipo monografía compilativa con diseño descriptivo, utilizando criterios de selección en objeto de estudio y tiempo en que se presenta el tema de interés, no haciendo uso de limitación geográfica de los estudios. Las fuentes de búsqueda de información de donde se obtuvieron datos fueron revistas científicas y bases de datos electrónicas mundiales e hispanoamericanas, tales como: PubMed, HINARI, Cochrane, Publindex, UptoDate, NCBI, JAMA (Journal of the American Medical Association) y Scielo.

También se usaron motores de búsqueda generales y específicos, tales como: Google Académico versión Beta y MD *consult.* Respecto a las fuentes bibliográficas, se dispuso de artículos científicos, estudios de caso, metaanálisis, artículos de revisión y observacionales, estos contaban con diseños cuantitativos y/o cualitativos redactados en español o inglés, no presentaron conflicto de interés y fueron publicados entre los años 2020 a 2022.

En la búsqueda de información se utilizaron descriptores para facilitar el acceso a datos específicos y concretos como los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH), en los cuales se colocó un operador lógico para relacionar dos términos médicos asociados al tema, el cual fue AND, también se excluyeron términos no relacionados al tema principal y se usaron alternativas cuando no se encontraba información precisa, estos fueron elaborados y ordenados en una tabla de datos (ver anexos 1 y 3).

Al finalizar la búsqueda de datos, se clasificaron, seleccionaron y ordenaron las referencias bibliográficas útiles en la construcción del tema, estas se organizaron en una matriz en la cual se incluyen datos como el tipo de artículo, descriptores y cantidad de artículos de la misma clasificación (ver anexo 2). Luego la información de cada fuente fue organizada y redactada en el cuerpo del trabajo de investigación con el propósito de responder a la pregunta principal.

CAPÍTULO 1. INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS MANIFESTACIONES Y SECUELAS NEUROLÓGICAS EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON LA COVID-19

SUMARIO

- **Incidencia en sistema nervioso central**
- **Incidencia en sistema nervioso periférico**
- **Incidencia de secuelas neurológicas**
- **Factores de riesgo**

Las manifestaciones neurológicas presentadas por los pacientes con la COVID-19 se pueden englobar en dos grupos: 1) manifestaciones neurológicas del SNC; y 2) manifestaciones neurológicas del SNP.[2] Así mismo, pueden extenderse y provocar secuelas persistentes en el SNC y en el SNP, complicando la rehabilitación de los pacientes. Diversos estudios han asociado la presencia de estas secuelas con la severidad del cuadro presentado por los pacientes con la COVID-19.[2] Se identificará la incidencia de las manifestaciones y secuelas neurológicas en los pacientes que presentaron la COVID-19, así como los factores de riesgo para presentarlas.

1.1 Incidencia de las manifestaciones neurológicas en el Sistema Nervioso Central (SNC) en los pacientes que presentaron la COVID-19

Las manifestaciones clínicas causadas por la COVID-19 en el SNC pueden ser ocasionadas por el daño neurológico causado por respuestas inmunomediadas o daño directo del agente. En una serie de casos retrospectivos y observacionales realizada por Mao y colaboradores, en donde se incluyeron 214 pacientes con COVID-19, de Wuhan, China, se reportó que el 24.4 % de las personas infectadas presentaron alguna afectación del SNC.[10, 11]

Se describirán las manifestaciones más observadas en los pacientes que cursaron con la COVID-19 como cefalea, vértigo, alteración del estado de conciencia, ECV, crisis epilépticas y otras.

1.1.1 Cefalea y vértigo

La cefalea es una de las manifestaciones mayormente presentadas, y se reporta en el 6 al 37 % de los pacientes infectados, generalmente es de carácter leve. El origen de esta es inespecífico, ya que puede atribuirse a la infección o como un síntoma acompañante de otra manifestación presentada.[12] Asimismo, el vértigo es una manifestación inespecífica reportada en el 29.7 %, presentada en un estudio retrospectivo de 509 pacientes. [13]

1.1.2 Alteración del estado de conciencia

Es una manifestación central con varios mecanismos que la originan y se observa en los pacientes infectados con la COVID-19, en los cuales se pueden encontrar el daño parenquimatoso, desequilibrio hidroelectrolítico y encefalopatías hipóxicas o metabólicas. Se puede presentar como manifestación de la infección, y se ha verificado que tiene una prevalencia del 31 al 96 %. Algunas de las complicaciones con las cuales se presenta son los ECV, encefalopatía, encefalitis y vasculopatía relacionadas a la COVID-19.[13,14]

La evidencia reporta que es más frecuente en pacientes con un diagnóstico severo (14.8 %) en comparación con los pacientes con un caso de leve a moderado (1.2 %). Se ha mostrado en un estudio retrospectivo que durante el ingreso hospitalario las alteraciones de conciencia fueron más frecuentes, con un 22 % en los pacientes que fallecieron posteriormente, comparados al 1 % de los pacientes que se recuperaron de la enfermedad. En algunos casos se encuentra al momento de retirar la ventilación mecánica y la analgesia junto con disfunción cognitiva y signos de focalización neurológica.[14] En otro estudio de Tsivgoulis y colaboradores, realizado en el 2020 con 1313 pacientes, se encontró que 66 pacientes presentaron alteración de conciencia.[9]

1.1.3 Evento cerebrovascular

Esta manifestación se encuentra entre las más reportadas, encontrándose en el 80 % de casos graves, puede presentarse de forma isquémica o hemorrágica, siendo la primera la más común en un 5.5 % y la segunda se presenta en el 0.5 %, según un estudio retrospectivo de 221 pacientes. La infección por la COVID-19 predispone a los pacientes a un estado de hipercoagulabilidad generado por una cascada de citocinas y una disfunción endotelial, lo cual puede conducir a la aparición de trombosis arterial y venosa, provocando el ECV. Esto se ha evidenciado más en los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares y con un grado de severidad elevado.[12]

1.1.4 Crisis epilépticas

La presentación de las convulsiones en los pacientes con COVID aún es objeto de estudio, ya que la relación entre ambos cuadros clínicos está escasamente demostrada, a pesar de ello se ha demostrado en un estudio retrospectivo de 214 pacientes que el 0.5 % presentó crisis epilépticas. Hay otro estudio observacional en Málaga, España, que incluía a 1537 pacientes con epilepsia, en donde se demostró una incidencia de la COVID-19 en el 1.2 % de pacientes con epilepsia, comparado a un 0,5 % en pacientes sin epilepsia.[12,15] En un estudio en España, Romero y otros documentaron que el 0.7 % de los pacientes con la COVID-19 severa presentaron crisis epilépticas. Esta manifestación puede ser ocasionada por la infección o se puede presentar por otras manifestaciones, como se ve en la meningoencefalitis, romboencefalitis o encefalitis autoinmune. [14]

1.1.5 Encefalopatía

La frecuencia de la encefalopatía en los pacientes con la COVID-19 se ha reportado entre el 10 al 57 %, esta varía según la severidad del caso, ya que los pacientes con casos severos pueden desarrollar hipoxemia severa que se asocia al daño neurológico, y este se puede reflejar con alteración de conciencia o coma. En un estudio retrospectivo realizado por Chen y colaboradores sobre las características clínicas de 113 pacientes con la COVID-19 realizada en China, se reportó que 20 pacientes presentaron encefalopatía hipóxica, y se compararon los pacientes recuperados en los cuales se observó una incidencia significativamente menor. [9, 12]

1.1.6 Encefalitis

La incidencia de esta manifestación es baja y aún no se ha establecido la fisiopatología exacta, sin embargo, se han reportado varios casos, entre estos el primer caso descrito por Moriguchi y colaboradores, sobre un japonés de 24 años en quien se identificó el virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se evidenció compromiso del hipocampo, lóbulo temporal mesial y ventrículo lateral. También se reportó un caso en Wuhan, de una mujer de 56 años infectada, quien presentó alteración de conciencia. Se le realizó una tomografía cerebral, la cual fue normal, por lo que se realizó el diagnóstico al aislarse el virus en el LCR.[11,16]

Se observó en un estudio multicéntrico de 64 pacientes que presentaban manifestaciones neurológicas, y a los cuales se les realizaron estudios de imagen, que el 13 % presentó

encefalitis.[15] Los pacientes pueden presentar signos de irritación meníngea, alteración de conciencia y mialgias junto a esta manifestación.[11, 16]

1.1.7 Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda

Su aparición es muy poco común en los pacientes infectados, sin embargo, se han reportado varios casos con presencia de esta manifestación, además se ha descrito en varias infecciones víricas como en la influenza.[16] Un caso reportado es el que presentan Poyiadji y colaboradores, quienes describieron a un paciente de 50 años infectado, a quien le realizaron una tomografía cerebral sin contraste, en donde se evidenció en el núcleo talámico medial un área hipodensa simétrica y bilateral. Esta lesión se atribuye a la tormenta de citocinas en el SNC.[11] También se publicó el caso de un paciente con alteración de la conciencia y afectación bilateral del tálamo.[13]

En una revisión sistemática y metaanálisis de Catal y otros autores (2020), quienes estudiaron a 143 personas, se encontró a 1 paciente con encefalopatía necrotizante.[9]

1.1.8 Mielitis transversa aguda

Es una inflamación aguda o subaguda de la médula espinal que genera un déficit neurológico incapacitante. Se han reportado muy pocos casos sobre esta manifestación, como el caso de que hablan Zhao y colaboradores en Wuhan, China, sobre un paciente de 66 años infectado, quien en el ingreso hospitalario desarrolló parálisis flácida aguda bilateral de extremidades inferiores con presencia de incontinencia intestinal y urinaria, se atribuyó a la tormenta de citoquinas y la respuesta inflamatoria hiperactiva.[2] También se reporta un caso en Italia de un paciente con la COVID-19 y tetraplejia por mielopatía cervical con nivel sensitivo en el segmento C4, el cual mejoró parcialmente luego del tratamiento.[13]

En una revisión sistemática y metaanálisis de Ahmad y otros autores, realizada en 2020, en la que se incluyeron 14 543 pacientes, solo se encontró a 1 paciente con mielitis aguda, al igual que en otro estudio de Koralnik y colaboradofes, también de 2020, con 1082 pacientes.[9]

Otras manifestaciones reportadas con una menor frecuencia son:

- Disartria 28 % [9]
- Meningitis 2.43 % [9,13]
- Hemorragia intracerebral 0.5–2.33 % [9,16]
- Síndrome de encefalopatía hemorragia posterior reversible 1.39 % [9]

1.2 Incidencia de las manifestaciones neurológicas en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) en los pacientes que presentaron la COVID-19

Dentro de las manifestaciones clínicas del SNP reportadas en diversos estudios están: anosmia, hiposmia, hipogeusia, ageusia, disgeusia, SGB, mialgias, neuralgia y exacerbación de la miastenia gravis. [5,6]

1.2.1 Trastornos olfatorios: anosmia, hiposmia

La anosmia/hiposmia suelen ser el primer y, a veces, el único síntoma de los portadores tanto asintomáticos como sintomáticos con la COVID-19. Sin embargo, el trastorno se subestima, ya que no pone en peligro la vida, no obstante, disminuye significativamente la calidad de vida.[17]

Una revisión sistemática y metanálisis de 3563 pacientes reportó una prevalencia global de alteraciones olfativas del 47 %, pero se estimó en un 31 % y un 67 % en pacientes con síntomas graves y leves a moderados, respectivamente. La pérdida del olfato precedió a otros síntomas en el 20 % de los casos y ocurrió simultáneamente en el 28 %.[18]

En un estudio de casos y controles se reportó que el 80.06 % de los pacientes presentaron trastornos olfatorios, de ellos el 35.5 % reportó un inicio agudo y fue presentado como manifestación inicial de la enfermedad. La duración media de recuperación entre los pacientes fue de 7.5 días, el 40 % de los pacientes se recuperó completamente a los 7.4 días del inicio de los síntomas.[21] No obstante, se han observado pacientes con anosmia de más de un mes de duración, dejando a miles de pacientes con secuelas severas de disfunción olfatoria.[20. 21]

Debido a su alta incidencia, la presencia de alteraciones olfatorias de nueva aparición se puede utilizar como una herramienta de detección para pacientes con la COVID-19 para procedimientos de aislamiento y seguimiento.[17]

1.2.2 Trastornos del gusto: hipogeusia, ageusia, disgeusia

Los trastornos del gusto se han observado tanto en casos leves en pacientes con la COVID-19, como en casos severos. Los casos reportados en diferentes estudios son: hipogeusia, disgeusia y ageusia.[22]

El 95 % de los casos de las alteraciones gustativas son secundarias a disfunción olfatoria, sin embargo, se han documentado casos de trastornos del gusto en pacientes con la COVID-19 en ausencia de disfunción olfatoria.[22]

En un estudio descriptivo y transversal con una muestra de 292 pacientes se evidenció que el 43 % presentó ageusia, 74 pacientes eran hombres y 53 mujeres. El 36 % manifestó hipogeusia, el 59 eran de sexo masculino y 46 de sexo femenino, mientras que un 21 % presentó disgeusia, 26 varones y 34 mujeres. La duración de los síntomas reportados en el estudio fue de 8 a 15 días.[23]

Los trastornos del gusto, al igual que los olfatorios descritos anteriormente, son una señal de advertencia y un medio de detección temprana de la infección por COVID.[23]

1.2.3 Síndrome de Guillain Barré (SGB)

El SGB es una polirradiculoneuropatía segmentaria desmielinizante aguda asociada a distintas infecciones virales, dentro de las cuales han sido publicados algunos casos donde el SARS-CoV-2 es el patógeno. Sin embargo, los datos de relación son limitados.[23]

En un reporte de caso en Lima, Perú, se presentaron dos casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que desarrollaron el SGB. Los casos fueron diagnosticados clínicamente y confirmados por estudios de neuroconducción.[25]

Otro caso reportado por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria corresponde a una paciente de 57 años, de origen marroquí, con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para infección con SARS-CoV-2, quien presentó parálisis flácida subaguda de las 4 extremidades y arreflexia generalizada. Le realizaron un análisis de LCR donde se evidenció disociación albúmino-citológica.[26]

En el contexto epidemiológico actual se debe conjeturar la presencia de infección por la COVID-19 en todo paciente que padece de SGB y sus variantes.

1.2.4 Mialgias y artralgias

La presentación de la sintomatología muscular y articular se puede dar en cualquier punto del transcurso de la infección por la COVID-19. En un artículo de revisión se informó que la prevalencia de mialgias fue de 35.8 % en pacientes con la COVID-19. Otro estudio de 48 pacientes del Hospital de Juárez en México evidenció que el 50 % de los pacientes presentó artralgias en su mayoría poliarticular, sin traumatismo previo.[27]

Otras manifestaciones del SNP reportadas en la literatura, pero en menor frecuencia, fueron neuralgia del trigémino y exacerbación de la miastenia gravis.[27]

1.3 Incidencia de las secuelas neurológicas en los pacientes que presentaron la COVID-19

Desde el inicio de la pandemia en el 2020, diversos estudios han evidenciado que la sintomatología por la COVID-19 puede prolongarse más allá de la infección aguda o surgir síntomas de nuevo inicio después de la enfermedad, no atribuibles a otro diagnóstico. Estas secuelas de la enfermedad, además de las complicaciones respiratorias, se presentan en diferentes niveles, entre ellos a nivel neurológico, neurocognitivo y neuropsiquiátrico.[28]

Un estudio realizó una encuesta a 3762 pacientes con sintomatología asociada a la infección con la COVID-19, de duración de más allá de 28 días. El análisis de las diferentes respuestas a la encuesta demostró que el 96 % de los encuestados refirieron persistencia de los síntomas mayor de 90 días a 6 meses. Hubo un total de 203 síntomas registrados, de ellos el 55 % fue disfunción cognitiva, 88 % síntomas neurológicos y 88 % síntomas neuropsiquiátricos. Otras manifestaciones reportadas fueron déficit de memoria a corto plazo, atención y cálculo.[29]

1.3.1 Síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos como cefalea, alteraciones olfatorias y gustativas, mialgia y artralgia, se ha descrito que pueden persistir más allá de la infección aguda por SARS-CoV-2.[8]

La cefalea es una de las manifestaciones más frecuentes durante la infección aguda por la COVID-19 y el síntoma más frecuente dentro de las manifestaciones neurológicas.[32] Un metanálisis que buscaba describir la cefalea como síntoma post COVID concluyó que la prevalencia de este síntoma fue de 8–15 % durante 6 meses después de la infección aguda.[31]

La persistencia de alteraciones olfatorias y gustativas ha disminuido la calidad de vida de los pacientes post COVID-19. En un artículo de revisión acerca del síndrome post COVID-19 se reportó la prevalencia de anosmia del 35 % posterior a la cuarta semana postinfección, del 13 % después de la octava semana y del 30 % posterior a la semana doce. La prevalencia de disgeusia evidenciada fue de 35 % a la cuarta semana, del 10 % a la octava semana y del 20 % después de la doceava. La presencia de anosmia y disgeusia concomitante también fue descrita con una persistencia de los síntomas del 28 %, 12 % y 4 % a la cuarta, octava y doceava semana, respectivamente.[32]

Los síntomas musculoesqueléticos observados con mayor frecuencia son mialgia y artralgia. La prevalencia de mialgia cuatro semanas después de la enfermedad aguda fue de 15 %, a las ocho semanas fue del 10 % y a las doce del 16 %. En cuanto a la prevalencia de artralgia a la semana cuatro fue del 12.5 % y a la octava semana fue del 23 %.[32]

Otras alteraciones persistentes observadas, en menor frecuencia, son mareos, acúfenos, trastornos del sueño y parestesias.[8]

1.3.2. Síntomas neurocognitivos

Muchas de las secuelas descritas después de la enfermedad aguda son de tipo neurocognitivo, incluso en pacientes con casos leves o asintomáticos de la enfermedad. Diversos estudios han reportado que incluso pacientes asintomáticos han presentado secuelas cognitivas. Un estudio de casos y controles evidenció que las personas que se habían recuperado de COVID-19 presentaron trastornos cognitivos importantes en comparación con los controles.[33]

Se encuestaron 120 pacientes para la revista *The Journal of Infection* acerca de síntomas persistentes tras el alta de la hospitalización por la COVID-19, los datos demostraron que el 34 % padeció problemas de memoria, el 28 % refirió dificultad para la concentración y el 30.8 % refirió trastornos del sueño.[34]

La niebla mental es otro síntoma neurológico persistente observado tras la infección con el SARS-CoV-2. Se describe como un conjunto de síntomas que pueden incluir dificultad para concentrarse, problemas de memoria, alteración del lenguaje receptivo y dificultad con la función ejecutiva, entre otros. Se ha descrito hasta en el 81 % de todas las manifestaciones neurológicas.[35]

En el Reino Unido se analizaron datos de 81 377 personas que completaron un extenso cuestionario, el cual comprobó que las personas que han sido recuperadas de la COVID-19

presentaron déficit al realizar pruebas de atención, memoria de trabajo, resolución de problemas y procesamiento emocional.[33]

1.3.3 Síntomas neuropsiquiátricos

Se ha reportado sintomatología neuropsiquiátrica como secuela de la COVID-19, dentro los descritos están los trastornos depresivos y de ansiedad.[36]

En un artículo se describió que los trastornos de ansiedad con mayor prevalencia en el síndrome post COVID-19 fueron: trastornos de ansiedad generalizada (TAG) con un 12 %, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) del 15 % y trastorno de estrés postraumático con (TEPT) con 30 % de prevalencia. Así mismo, se reportó que, de los sobrevivientes de la COVID-19, un 31 % presentó trastorno de depresión mayor (TDM) y un 10 % presenta ánimo depresivo.[36]

1.4 Factores de riesgo de las manifestaciones y secuelas neurológicas en los pacientes que presentaron la COVID-19

La población adulta presenta factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que la hace susceptible a contraer la infección de la COVID-19, estos factores aumentan el riesgo de aparición de manifestaciones neurológicas, las cuales varían en gravedad dependiendo la capacidad del individuo para combatirla, asimismo los predispone a presentar secuelas neurológicas. A continuación, se describirán los factores de riesgo y la incidencia en los pacientes que cursaron con la COVID-19. [37]

1.4.1 Factores de riesgo biológicos

Estos factores se comentan a continuación:

1.4.1.1 Sexo

La relación entre la infección por la COVID-19 y el sexo masculino ha tenido mayor incidencia según los datos presentados en la literatura. Esto puede estar relacionado a distintos factores, uno de ellos es la respuesta inmunitaria, ya que las mujeres producen respuestas inmunes más eficaces y adaptadas, disminuyendo la gravedad de la infección, lo cual puede estar

relacionado a los estrógenos. Otro factor observado es que el receptor ECA II se encuentra disminuido en los hombres, ya que está ligado al cromosoma X.[37, 38]

En la provincia de San Pablo, Perú, se publicó un estudio transversal y descriptivo en donde se estudiaron 292 pacientes con la COVID-19, se demostró que el 43 % de los pacientes presentó ageusia y el 36 % hipogeusia, en ambos grupos predominó el sexo masculino.[23, 39]

En un estudio retrospectivo en el distrito de Trujillo, se presentaron 64 pacientes hospitalizados con la COVID-19, se reportó que un 68.8 % pertenecía al sexo masculino. En otro reporte sobre fallecidos por la infección el 85.71 % eran hombres. [40]

1.4.1.2 Edad

En el mismo estudio de Trujillo se reportó una edad media de los pacientes de 52-56 años. En otro estudio se encontró que la edad promedio estaba entre los 64–67 años.[40] Esto evidencia que las personas de mayor edad son más susceptibles a presentar manifestaciones y secuelas neurológicas por la COVID-19. Puede relacionarse a la alta frecuencia de comorbilidades, factores sociales y a una menor reserva fisiológica y funcional.[41]

1.4.2 Factores de riesgo sociales

A continuación, se describen estos factores:

1.4.2.1 Ocupación

En el estudio de Trujillo se reportaron varias ocupaciones en riesgo, la más predominante fue de jubilados con un 28.57 %, seguido por las amas de casa con un 20.3 % y los militares con un 12.5%. Se observa una baja incidencia en los trabajadores de salud con 3.1 %.[40] Estos resultados se relacionan directamente con la frecuencia e intensidad de exposición, así como su asociación a comorbilidades que los vuelven vulnerables a las manifestaciones.

1.4.2.2 Psicológicos

La población en general tuvo un impacto psicológico consecuente de la pandemia, lo cual generó un alto porcentaje de estrés y angustia continua, aumentando la susceptibilidad a generar o agravar la ansiedad y depresión, así como otros trastornos mentales como el TEPT.[42]

Se realizaron estudios en adultos jóvenes en donde se encontró que el 40.4 % presentaba tendencia a problemas psicológicos influenciados por la pandemia, también se ha observado que 1 de cada 5 personas contagiadas son diagnosticadas con alguna enfermedad mental dentro de los tres meses posteriores a la infección.[42]

La infección por la COVID-19 genera un estado neuroinflamatorio, el cual se asocia a un aumento exagerado de la reactividad neuroglial y remodelación anormal de la red neuronal, así como alteración neuroquímica, estos cambios, al momento de asociarse a estímulos externos como el estrés ambiental, conducen a enfermedades neuropsiquiátricas como trastorno bipolar, TDM y psicosis.[42]

1.4.3 Factores de riesgo ambientales

Entre estos factores se describen los siguientes:

1.4.3.1 Vivienda

Se ha reportado, en un estudio en España, que las personas de edad avanzada que habitan en residencias o asilos están expuestas mayormente a mortalidad por la infección por la COVID-19.[40]

Asimismo, se ha reportado que la temperatura influye en la incidencia de la infección en las comunidades.[40]

1.4.4 Factores de riesgo clínicos

Se describen en la siguiente página los factores de riesgo clínicos:

1.4.4.1 Hipertensión arterial (HTA)

La hipertensión arterial es considerada un factor de riesgo importante en la aparición de manifestaciones y complicaciones neurológicas. Esta no aumenta la susceptibilidad a contraer la infección, sino que se asocia a un mayor riesgo de padecer enfermedad severa por la COVID-19, al igual que un riesgo elevado de mortalidad. Esto puede asociarse al daño cardíaco ocasionado por la infección, produciendo una disfunción miocárdica. Esto produce un descontrol de la presión

arterial, comprometiendo órganos vitales, como sucede en el cerebro, en donde el riesgo de padecer un ECV es más alto, al igual que hemorragias intracerebrales.[43, 44]

En un reporte de China en donde se estudiaron 1099 pacientes con la COVID-19, se encontró que el 23.7 % de las personas con casos severos tenían HTA, comparado al 13.4 % de personas con HTA, pero con cuadros leves.[45]

1.4.4.2 Diabetes Mellitus (DM)

La DM es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con la COVID-19. Esta genera un estado inflamatorio crónico de bajo grado, afectando la respuesta inmunológica innata y humoral, produciendo respuestas inflamatorias exageradas, en donde existe un aumento en la interleucina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCr), lo cual favorece la tormenta de citocinas, produciendo alteraciones metabólicas y vasculares, así como complicaciones neurológicas como las encefalopatías.[46, 47]

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de presentar casos severos, como fue demostrado en un metaanálisis en donde se observó que la DM aumenta 2.3 veces el riesgo de severidad y 2.5 veces el riesgo de mortalidad relacionados con la COVID-19.[47]

También se evidenció en un reporte de 26 fallecidos por la COVID-19 en Wuhan, China, que el 42.3 % tenían diabetes.[48]

1.4.4.3 Obesidad

En la obesidad existen varios mecanismos que hacen que la persona sea vulnerable a comorbilidades y complicaciones. Uno de ellos es el estado inflamatorio crónico, ocasionado por la abundancia de tejido adiposo en el cuerpo, donde existe un nivel elevado de células proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), leptina e IL-6 con niveles bajos de células antiinflamatorias como la adiponectina.

Se ha visto que la COVID-19 aumenta la inflamación en estos pacientes, produciendo niveles mucho más altos de células inflamatorias circulantes. Esto conlleva un desequilibrio inmunológico y metabólico en los pacientes, lo cual los hace propensos a padecer complicaciones médicas como HTA, enfermedades cardiovasculares y DM.[39,49] Se ha detectado que estos pacientes generan un estado de hipercoagulabilidad y al estar infectados por la COVID-19 originan manifestaciones neurológicas como ECV.[50] Así mismo, en la obesidad existe un

compromiso ventilatorio pulmonar, y al momento de infectarse estos pacientes desarrollan estados hipóxicos, lo cual puede conducir a una encefalopatía hipoxia como complicación.[50]

Aún no hay información clara sobre el tejido adiposo como reservorio del virus, ya que este expresa el receptor ECA II, el cual utiliza el agente para ingresar al organismo.[39]

Se reportaron datos en Wuhan, China, sobre pacientes con la COVID-19 en los que se detectó que el 88.24 % de los fallecidos con casos graves tenían un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m^2.[49]

1.4.4.4 Deficiencia de vitamina D

La vitamina D es un importante coadyuvante en el sistema inmune, ya que contiene propiedades antiinflamatorias y antitumorales. Esta ayuda en la eliminación viral, mantenimiento de las uniones celulares estrechas, liberación de macrófagos y en la disminución de la tormenta de citocinas en el sistema neurológico, producidas por la infección de la COVID-19.[37,51]

Se ha reportado en varios estudios que el déficit de la vitamina D ocasionado por la infección del SARS-Cov-2 tiene un grave impacto en el eje ECA II/Angiotensina, disminuyendo la expresión del receptor ECA II y, a pesar de que este receptor funciona como vía de entrada del virus al organismo, se ha comprobado que el aumento de receptores es un factor protector, ya que se han visto mayores manifestaciones neurológicas en aquellos que los tenían disminuidos. También se ha visto que el déficit de vitamina D se asocia a un deterioro cognitivo.[37, 51]

En un estudio de 172 pacientes infectados con la COVID-19 se reportó que el 68 % presentaban niveles deficientes de vitamina D, de los cuales el 77.1 % fallecieron.[37]

Otros factores de riesgo clínicos reportados fueron síndrome metabólico, ECV previo, enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencias, enfermedad hepática crónica y enfermedad respiratoria crónica.[37]

CAPÍTULO 2. MECANISMOS NEUROPATOGÉNICOS INVOLUCRADOS EN LA LESIÓN NEURONAL EN LOS PACIENTES QUE CURSARON CON LA COVID-19

SUMARIO

- **Mecanismos directos**
- **Mecanismos indirectos**

Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 provoca las diferentes manifestaciones neurológicas aún siguen siendo estudiados. Al igual que en otras infecciones virales, las manifestaciones neurológicas podrían ser producto de una invasión directa al sistema nervioso, o por medio de mecanismos indirectos, asociados a una inflamación sistémica importante, lesiones desmielinizantes, estados procoagulantes o lesiones microangiopáticas que pueden conducir al desarrollo del cuadro clínico neurológico. Se describirán los posibles mecanismos involucrados en la génesis de las manifestaciones y secuelas neurológicas que se deberán corroborar con futuros datos epidemiológicos.[52]

2.1 Mecanismos neuropatogénicos directos

Debido a la gran similitud entre el genoma del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1, se han logrado establecer vías comunes de patogenicidad de invasión directa neuronal.[5]

El SARS-CoV-2 posee una envoltura lipídica constituida por tres estructuras importantes: las proteínas E, M y S, que le dan la apariencia de corona.[4] La proteína S se une al receptor ECA II, el cual es un receptor expresado por las células humanas. Se ha observado tropismo neuronal, ya que las células del sistema nervioso expresan el receptor ECA ll, permitiendo así la entrada del virus. Al unirse al receptor se fusionan las membranas celular y viral, lo cual se facilita por medio de la proteasa serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2), al escindir la proteína pico viral unida al receptor ECA II. La proteína pico viral se une a receptores celulares y, junto con la proteasa, lleva a la endocitosis del virus, proceso mediado por la proteína estructural clatrina. La proteína S se une con una mayor afinidad y fuerza que la proteína S del SARS-CoV-1, lo que aclararía la mayor transmisibilidad del nuevo coronavirus.[5]

2.1.1 Rutas de neuroinvasión

Se desconoce la ruta exacta por la cual el virus ingresa al sistema nervioso, posibles rutas de invasión son la vía hematógena, linfática o por diseminación retrógrada, a través de las terminaciones nerviosas periféricas durante cualquier punto de la enfermedad.[53]

2.1.1.1 Vía olfativa

Estudios han analizado el papel del receptor ECA II en ratones, los cuales contrajeron la infección por medio de la inoculación nasal del virus.[5] Los coronavirus pueden acceder al SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides, donde se encuentran neuronas sensitivas olfatorias. Las dendritas de dichas neuronas se extienden al epitelio olfatorio y terminan en engrosamientos con cilios quimiosensoriales que expresan receptores olfativos y un único axón que se proyecta hacia el bulbo olfatorio, localizado en el lóbulo frontal. Al acceder al nervio olfatorio se provoca daño a la estructura nerviosa, causando un trastorno neurosensorial y explicando la manifestación temprana de los trastornos olfatorios. Por medio de propagación transneuronal llegan al bulbo raquídeo. A partir de este punto el virus puede llegar a la mayoría de áreas cerebrales mediante transporte axonal.[5,52,53]

La semivida de las neuronas olfatorias es de semanas a unos pocos meses, en la capa basal del epitelio olfatorio se encuentran las células madre que están multiplicándose constantemente, lo que explicaría la resolución de los trastornos olfativos.[52]

2.1.1.2 Vía hematógena

La invasión del sistema nervioso mediante la vía hematógena puede ser explicada por una perturbación a nivel de la barrera hematoencefálica (BHE), vinculada a la tormenta de citoquinas, una microcirculación enlentecida a nivel capilar o la invasión de las células mieloides y su posterior propagación al SNC.[52]

El endotelio capilar en la microcirculación cerebral expresa el receptor ECA II, se establece una posible interacción por medio de la proteína S y dicho receptor, para facilitar el ingreso a las células endoteliales y multiplicarse en su interior, causando daño al endotelio de la microvasculatura y así facilitar su propagación a neuronas adyacentes.[55] Otra vía potencial es por medio de la infección de neuronas periféricas, seguida de la migración del virus al SNC.[52]

2.1.1.3 Otras vías

Li y colaboradores plantearon la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda propagarse por medio de mecanorreceptores y quimiorreceptores, localizados en los pulmones y las vías respiratorias inferiores, al centro cardiorrespiratorio medular, explicando parcialmente la insuficiencia respiratoria aguda presentada por los pacientes con la COVID-19. Sin embargo, no hay información suficiente que avale la hipótesis neurógena.[54]

2.1.2 Daño neuronal

Se ha reportado la elevación de la proteína ácida fibrilar glial (GFAp) y de la proteína de cadena ligera de microfilamentos (NfL), biomarcadores plasmáticos del SNC, en pacientes con la COVID-19 moderado a grave, al compararse con controles de la misma edad. Estos biomarcadores denotan injuria astrocítica e intraaxonal. La elevación de NfL se correlacionó con la presencia de casos graves de la COVID-19, aunque el daño neuronal también está presente en enfermedad moderada.[5]

Se investigaron 8 autopsias en el año 2005, de pacientes infectados con SARS-CoV-1, reportando partículas virales en diferentes órganos, incluyendo el encéfalo. 6 de los 8 casos confirmados presentaron edema y degeneración roja neuronal hipotalámica y en la corteza.[5, 55]

En Hamburgo, el año 2020, se estudiaron 43 casos *post-mortem* de pacientes con prueba PCR positiva para la COVID-19. En el 53 % de ellos se encontraron proteínas virales en los nervios craneales y otras regiones encefálicas. También se reportaron lesiones isquémicas en el 14 %.[5, 56]

2.2 Mecanismos neuropatogénicos indirectos

El compromiso neurológico ocasionado por la infección del SARS-Cov-2 está mediado mayormente por procesos indirectos como la alteración del sistema inmune, desregularización del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y daño endotelial e hipercoagulabilidad.[57]

2.2.1 Sistema inmune

La infección por SARS-Cov-2 ocasiona un estado de inflamación constante en los pacientes, generalmente resuelve, pero al no hacerlo origina cascadas inflamatorias llamadas tormenta de citoquinas, mayormente vista en los casos graves.[7,57]

El sistema inmune innato cuenta con receptores de reconocimiento de patrones (RRP), los cuales son útiles en la detección del ácido ribonucleico (ARN) de agentes infecciosos, desencadenando una respuesta inmunitaria como la producción de interferones y activación de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL,8, IL-17 y TNFα. Esto ocurre al momento de la unión del virus a los receptores inmunitarios de las Th1, CD14+ y CD160.

Luego estas ingresan al SNC por medio de los órganos circunventriculares y provocan abertura de la barrera hematoencefálica, lo cual agrava el proceso al activar a los receptores tipo Toll (TLRs) de la microglía y a los astrocitos, aumentando la secreción de factores proinflamatorios y ocasionando un estado inflamatorio cerebral no adecuado, comprometiendo la homeostasis cerebral y el estado funcional neuronal, elevando el riesgo de situaciones adversas como alteraciones cognitivas y conductuales y encefalitis. Esta respuesta inflamatoria también favorece a las complicaciones trombóticas y daño endotelial.[8, 57, 54]

2.2.2 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

En el SRAA existen varios moduladores como ECA I y ECA II, siendo este uno de los más potentes. La ECA I escinde a la angiotensina I (ang I) en fragmentos, produciendo a la angiotensina II (ang II), la cual tiene efectos vasoconstrictores y proinflamatorios al unirse a su receptor de angiotensina I (AT1). La ECA II convierte a la ang I en su forma inactiva, angiotensina 1–9 (ang 1–9), y a la ang II en angiotensina 1–7 (ang 1–7), la cual tiene propiedades vasodilatadoras, antifibróticas y antiproliferativas, esto contrarresta la producción de ECA I.[8, 57]

El SARS-CoV-2 presenta afinidad hacia los receptores ECA II, al invadirlos y generar una replicación viral masiva se produce disminución en la expresión de estos en la membrana celular, generando elevación de los ECA I y produciendo daño a órganos que la expresan, como el cerebro. Se ha demostrado que una cantidad elevada de ECA II en el SNC disminuye el riesgo de ECV y, cuando hay una estimulación elevada del receptor AT1, en el que se une el ang II, aumenta el riesgo de ECV mayormente en pacientes con comorbilidades como HTA y DM.[8, 54, 57, 58]

2.2.3 Endotelio

El endotelio vascular expresa a los receptores ECA II, los cuales son utilizados por el SARS-CoV-2, produciendo citotoxicidad directa y agotamiento de estos, generando disfunción en el SRAA, aumentando el riesgo de endoteliosis y causando desequilibrio en la regulación de la coagulación, conduciendo a un estado de hipercoagulabilidad. Esto se ve en el aumento de fibrina e inhibición de la fibrinolisis, así como en la activación del complemento, provocando disfunción microvascular y vulnerabilidad hacia la formación de macro y microtrombos. También se encuentra prolongado el tiempo de protrombina (TP), también hay altos niveles de dímero D, lo que indica alto riesgo de mortalidad. La trombocitopenia generada indica la existencia de alteraciones por consumo, sin embargo, en ocasiones habrá elevación plaquetaria, lo que podría explicarse por la elevación de trombopoyetina debida a la inflamación pulmonar.[8, 54, 55, 57]

El estado generado de hipercoagulabilidad, sumado a los otros como hipoxia e inflamación, aumentan el riesgo de complicaciones neurológicas como las enfermedades tromboembólicas, entre las cuales se puede observar el tromboembolismo venoso (TEV) ocasionado por el daño, la disfunción endotelial y la inflamación, además de otros factores como comorbilidades por HTA, DM o enfermedad renal. Otra también vista es la trombosis microvascular arterial, que produce susceptibilidad a la aparición de ECV.[8, 54]

En los pacientes con infección severa se produce el síndrome de activación de macrófagos, que es la tormenta de citoquinas, la cual activa a las células endoteliales y a las mononucleares con factor tisular que conduce a la producción de trombina. Esto genera que en las arterias cerebrales se forme aterosclerosis con acúmulo de células inflamatorias como macrófagos en las paredes, alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. También se estimula la activación del factor nuclear kB (nf-kB) en los monocitos, generando mayor inflamación de la aterosclerosis. Se produce ruptura en la placa ateromatosa ocasionando trombosis. Existe un aumento de la presión arterial que puede ser anormal, llevando a ruptura vascular y generando hemorragia cerebral y coagulopatía por consumo.[16, 55]

2.2.4 Otros mecanismos

En los pacientes infectados se producen cambios pulmonares graves que afectan a todo el organismo, como el intercambio gaseoso alveolar, afectado por el exudado inflamatorio intersticial y alveolar, que genera un estado hipóxico induciendo el metabolismo anaeróbico en el SNC, así como vasodilatación e isquemia cerebral.[16, 55] Al permanecer constante este estado se

estimula la producción de eritropoyetina, se aumenta el hematocrito y por ende se eleva la viscosidad sanguínea, esto provoca alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral.

Como incremento de la presión capilar cerebral se genera mayor producción de líquido tisular y radicales libres de ácido láctico, alterando el metabolismo celular y ocasionando disfunción de la barrera hematoencefálica. Esta acidosis láctica generada conduce a vasoespasmo cerebral y alteración en la permeabilidad, produciendo edema cerebral. Estas alteraciones sobreexponen al paciente a la aparición de ECV.[16,55]

CAPÍTULO 3. EVIDENCIA REPORTADA HASTA LA ACTUALIDAD DE LAS MANIFESTACIONES Y SECUELAS NEUROLÓGICAS EN LA COVID-19

SUMARIO

- **Sistema nervioso central**
- **Sistema nervioso periférico**
- **Secuelas neurológicas**

La evidencia actual sobre las manifestaciones neurológicas como forma de presentación de la COVID-19 y la presencia de secuelas neurológicas posterior a la enfermedad aguda va en aumento, por lo que se describirá cada una de ellas mediante la recopilación de datos de diferentes estudios, lo que permite al personal de salud identificar con prontitud dicha sintomatología, dirigiendo el esfuerzo a la detección oportuna de la enfermedad por la COVID-19, implementando estrategias de intervención apropiadas para el tratamiento de los pacientes.

3.1 Manifestaciones neurológicas en el sistema nervioso central

A continuación, se desarrolla este tema.

3.1.1 Cefalea

Es un síntoma inespecífico que aparece generalmente al inicio o en el transcurso de la infección, en la mayor parte de los casos tiene una localización temporoparietal, frontal o periorbital, con una intensidad moderada y con un carácter opresivo o pulsátil, que se puede aliviar con medicamento y su duración aproximada es de 2 semanas, aunque en algunos pacientes se vuelve persistente con un patrón crónico. Se ha comprobado que puede acompañarse de otros síntomas como fiebre, náuseas o vómitos, anorexia, vértigo, mialgias, fotofobia y fatiga.[59, 60]

Puede ser originada por la infección o secundaria a otras causas como la fiebre, meningitis, HTA, diarrea, enfermedad coronaria, encefalitis, tensional y emocional. También se

ha visto que los pacientes que presentan antecedente de cefaleas a repetición tienden a empeorar en el curso de la infección. [59,60]

3.1.2 Vértigo

Este síntoma es de los más frecuentes en los pacientes infectados, también es considerado inespecífico, ya que puede ser causado por la infección o secundario a otros eventos como el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), fármacos ototóxicos, neuritis vestibular, migraña y laberintitis. [61, 62]

En gran parte de los casos se presenta al inicio de la infección, su intensidad varía según el estado en el que se encuentra el paciente, no es común que su duración sea prolongada, a pesar de eso hay pacientes que lo manifiestan después de la resolución de la infección. Se asocia a otros síntomas como acúfenos, alteración del equilibrio y pérdida de audición. [61, 62]

3.1.3 Alteración de la conciencia

Es una manifestación que aparece mayormente de forma tardía y rara vez aparece en el inicio de la infección. Se caracteriza por ser multifactorial, uno de los factores contribuyentes es el daño parenquimatoso cerebral, como las encefalopatías tóxicas, metabólicas y anóxicas/hipóxicas.[11, 63]

Se puede presentar alteración en el nivel de vigilia, comprensión e interacción con el medio, en que se puede presentar un nivel de obnubilación, estupor o coma en cualquier grado, ya sea superficial o profundo. También puede presentar alteración del contenido como confusión y delirio con agitación.[63]

3.1.4 Evento cerebrovascular

El ECV se manifiesta como una de las complicaciones más frecuentes en los infectados por SARS-CoV-2. Estos sujetos presentan factores de riesgo como HTA, obesidad, edad avanzada y DM. Su aparición es usual en los casos moderados o severos, desencadenada por varios factores como el estado protrombótico, tormenta de citoquinas, hipoxia y cardioembolia, como ya se explicó. Los sucesos trombóticos suelen iniciar en los días 10 a 14 de la infección, fase de hiperinflación.[64, 65]

Se presenta en dos formas: hemorrágico o isquémico, siendo el segundo el más habitual. Con respecto a la intensidad, se presenta mayormente como moderado o severo, aumentando el riesgo de mortalidad, siendo un factor de mal pronóstico. Gran parte de los casos tienen complicaciones pulmonares previas ocasionadas por la infección, y la más común es la neumonía. [64, 65, 66]

3.1.5 Crisis epilépticas

La infección por SARS-CoV-2 predispone a los pacientes a padecer de crisis epilépticas, esto puede ser explicado por el estado inflamatorio con la tormenta de citoquinas, lo que produce una mayor actividad apoptótica, necrosis neuronal, ruptura de la barrera hematoencefálica, que genera irritación cortical y aumento en la hiperexcitación neuronal por medio de la activación de receptores de glutamato, ocasionando una elevada concentración de este.[67, 68]

Se manifiestan en los casos severos, aunque se han visto en el inicio de la infección. Pueden presentarse en pacientes con o sin antecedente de epilepsia, siendo el segundo grupo más afectado en la aparición de nuevas crisis, los cuales tienen mayor riesgo de secuelas neurológicas y complicaciones sistémicas, presentando un riesgo elevado de mortalidad.[67, 68] Existen agravantes como la fiebre que genera crisis febriles, asimismo los trastornos pulmonares precipitan las crisis.[69] Estos pacientes pueden desarrollar convulsiones clínicas o subclínicas, así como estado epiléptico, estados que requieren tratamiento.[70]

3.1.6 Encefalopatía

Es otra manifestación neurológica con mayor aparición en los pacientes infectados, que se caracteriza por una disfunción cerebral transitoria con alteración del estado de conciencia, déficits focales agudos o cuadros confusionales. Puede estar ocasionada por estados hipóxicos, tóxicos o metabólicos, y se presenta más frecuentemente en personas con deterioro cognitivo previo, edad avanzada y las que presentan riesgos vasculares.[71, 72]

Se ha comprobado que su aparición se da aproximadamente a los 8 días del inicio de la infección. La confusión ligera o moderada se presenta mayormente y algunas veces se asocia a crisis epilépticas, raramente evolucionan a confusión grave o coma. Algunos pacientes mejoran al brindarles tratamiento con antiepilépticos y corticosteroides.[72]

3.1.7 Encefalitis

Es una afectación neurológica focal que puede comprometer o no a las meninges, ocasionada por la infección por el SARS-CoV-2, otras causas son los estados inflamatorios o reacciones autoinmunes. Se comprueba el diagnóstico en estudios histológicos o en el LCR, con presencia de abundantes células inflamatorias, y en los estudios de imágenes, como en la resonancia magnética cerebral (RMN), se ha evidenciado hiperintensidad en el ventrículo lateral derecho y en lóbulo temporal mesial derecho e hipocampo.[71, 72, 73]

Está asociada a varios síntomas como cefalea, fiebre, vértigo, alteración conductual o conciencia y crisis epilépticas. Al igual que la encefalopatía, su inicio se da aproximadamente a los 8 a 10 días del inicio de la infección y se asocia a enfermedad severa, lo cual indica deterioro funcional y aumento en la tasa de mortalidad. [71, 72, 74]

3.1.8 Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda

Es una rara complicación neurológica caracterizada por necrosis tisular que se manifiesta durante la infección por SARS-CoV-2 y se origina por el estado inflamatorio ocasionado por la tormenta de citoquinas. En los estudios de imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC), se evidencia en el núcleo talámico medial áreas hipodensas simétricas, y en la RMN lesiones hemorrágicas simétricas y multifocales en el tálamo y lóbulos temporales, lo cual se asocia a mayor mortalidad y secuelas neurológicas graves.[71] Aun así, el pronóstico es variable, desde la recuperación hasta la muerte.[75]

Su aparición es aguda, manifestando depresión del sensorio y un cuadro de encefalopatía aguda que se da en el inicio del cuadro febril, estos malestares presentan alteración rápida del estado de conciencia que podría llegar a coma, seguido de crisis convulsivas o estatus epiléptico de difícil manejo. En la evaluación se observan posturas de decorticación o descerebración constante, así como signos piramidales y miosis.[75]

3.1.9 Mielitis transversa aguda

Afección neurológica poco común en la cual existe inflamación de la médula espinal, en la cual se manifiesta un síndrome motor, sensitivo y autonómico bilateral. Puede progresar entre 4 horas a 21 días, hasta llegar a discapacidad por el grado de inflamación, lo cual produce aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y en citoquinas, lo que ocasiona edema y daño medular inmunomediado. También se cree que puede ser daño directo del virus,

ya que los antígenos virales pueden dirigirse hacia la médula y posteriormente dañarla.[76] En algunos casos se ha visto que la lesión puede extenderse al tronco encefálico, ocasionando romboencefalitis.[77] Entre las manifestaciones que pueden aparecer se encuentra cuadriplejía y paraplejía. Pueden aparecer desde los 5 días a 6 semanas a partir de la infección por SARS-CoV-2.[77]

3.1.10 Disartria

Es un trastorno motor del habla que se presenta en los pacientes infectados en baja frecuencia, teniendo mayor incidencia en casos graves, y se cree que es una manifestación de varias afecciones nerviosas ocasionadas por el SARS-CoV.2, como en el ECV, parálisis facial del nervio hipogloso y polineuropatías. Los pacientes con afecciones respiratorias por el virus, y que presentan antecedente de intubación, están más expuestos a presentar disartria.[78, 79]

3.1.11 Meningitis

Se trata de una infección en las meninges y médula espinal que puede ser ocasionada por varios factores como virus y bacterias. Aparece con más frecuencia en los casos graves y edades avanzadas.[80]

El diagnóstico se basa en detección de cambios inflamatorios y el ARN del SARS-CoV-2 en el examen de LCR, el cual demuestra pleocitosis linfocítica y aumento de proteínas. En el examen sanguíneo se evidencia elevación de PCr y dímero D. En los estudios de imagen se observa daño en los lóbulos temporales y frontal, cuerpo calloso, tálamo y médula espinal cervical. Esta manifestación puede ocasionar daño directo en el centro respiratorio ubicado en el tronco encefálico, lo cual eleva la mortalidad en estos pacientes.[80, 81]

La aparición de los síntomas se da aproximadamente a los 8 días del inicio de la infección, estos pueden ser cefalea, fiebre, vómitos, alteración de conciencia, crisis epilépticas, delirio, rigidez de nuca, ataxia y fotofobia.[80]

3.1.12 Hemorragia intracerebral (HIC)

Aparece en una muy pequeña parte de los pacientes infectados. Se presenta mayormente en hombres y edad avanzada, así como en pacientes con antecedente de HTA, DM, dislipidemias, cardiopatía crónica, obesidad, Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y en pacientes

con tratamiento anticoagulante. Previamente también se ha documentado que puede ocurrir sin la presencia de todos estos factores. Existen varios mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 ocasiona esta manifestación, uno de ellos explica la entrada e invasión del virus en los vasos sanguíneos cerebrales, ocasionando lesiones endoteliales y resultando en endotelitis con infiltración mononuclear. Otro mecanismo es el estado hiperinflamatorio sistémico con la tormenta de citoquinas, las cuales activan a las metaloproteinasas de matriz que degradan elastina y colágeno, lo que da como resultado pérdida de la integridad del vaso, aumentando riesgo de ruptura que lleva a HIC. Esto predispone a una alta tasa de mortalidad y mal pronóstico.[82, 83, 84]

Puede aparecer como hemorragia en múltiples compartimentos o en compartimentos únicos como la hemorragia intraparenquimatosa (la más frecuente; se ve en lóbulos, ganglios basales y cerebelo), subaracnoidea, subdural e intraventricular. Los síntomas neurológicos pueden aparecer entre 2 a 25 días después del inicio de los síntomas respiratorios.[82] Estos mayormente son focales, según la región que fue afectada, o pueden ser inespecíficos, como cefalea intensa, desviación ocular, hemiparesias y alteración de conciencia.[83]

3.1.13 Síndrome de encefalopatía hemorragia posterior reversible

Es un trastorno agudo del SNC en el que existe ruptura de la barrera hematoencefálica por el daño endotelial debido a la respuesta inflamatoria del SARS-CoV-2, en el que también se manifiesta hipoperfusión cerebral y edema vasogénico parietooccipital. Se asocia a varios factores de riesgo como las infecciones, fármacos citotóxicos y HTA mal controlada. La minoría de casos presentan complicaciones hemorrágicas intracerebrales como petequias hasta hematomas intraparenquimatosos.[85] Clínicamente se presenta con alteración de conciencia, cefalea, hipotonía, crisis convulsivas focales o generalizadas y alteraciones visuales, estos pueden tener un inicio agudo o subagudo.[86, 87] La gravedad de este trastorno está ligada a la severidad de la COVID-19. [85]

3.2 Manifestaciones neurológicas en el sistema nervioso periférico

A continuación, se desarrolla todo lo concerniente a este tema.

3.2.1 Trastornos olfatorios: anosmia, hiposmia

Los trastornos olfatorios tienen una incidencia y prevalencia alta entre los positivos para la COVID-19, y, a pesar de no ser un síntoma tan alarmante, influyen negativamente en la calidad de vida de los pacientes.[17]

La anosmia puede ser la presentación inicial de los pacientes con la COVID-19, e incluso ser la única forma de presentación, por lo que durante el transcurso de la pandemia se ha utilizado como herramienta para la búsqueda temprana de casos de la COVID-19.[17]

Las alteraciones del olfato vinculadas a la COVID-19 no suelen estar relacionadas con obstrucción nasal o rinorrea, en cambio, la anosmia por la COVID-19 es de tipo neurosensorial, establecida por afectación directa del virus a quimiorreceptores y su propagación al bulbo olfatorio. La hiposmia y la anosmia se manifiestan súbitamente y son autolimitadas por la característica del epitelio olfatorio de regenerarse. El tiempo que le toma al epitelio regenerarse es de 6 a 8 semanas, por lo que pacientes pueden persistir con trastornos olfatorios incluso después de finalizar la enfermedad aguda.[52, 53]

3.2.2 Trastornos del gusto: hipogeusia, ageusia, disgeusia

Al igual que los trastornos olfatorios, la alteración del gusto puede ser el síntoma inicial, e incluso el único, en pacientes con la COVID-19. Las alteraciones gustativas reportadas hasta el momento son hipogeusia, ageusia y disgeusia. Aún se sigue indagando sobre la causa etiológica de esta manifestación, pero se cree que puede ser producto de un daño directo del virus sobre el epitelio oral, ya que en él se expresa el receptor ECA II, el cual es parte fundamental de los mecanismos neuropatogénicos. Así mismo, también se cree que la mayor parte de trastornos del gusto pueden ser secundarios a la presencia de trastornos olfatorios, aunque se han reportado casos aislados de ageusia en ausencia de alteraciones del olfato.[22]

Un estudio que investigó la sensibilidad de las mucosas a determinados compuestos químicos demostró que el 60 % de los pacientes presentaron una baja sensibilidad a variantes específicas del gusto, la modalidad más afectada fue una disminución de la percepción del sabor salado.[87]

3.2.3 Síndrome de Guillain Barré (SGB)

Como ya se mencionó anteriormente, el SGB es una polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda, que se presenta clásicamente mediante una parálisis flácida aguda distal, ascendente, bilateral y progresiva, asociada a hiporreflexia/arreflexia y parestesias.[24, 26] Es conocido como un síndrome postinfeccioso vinculado típicamente a infecciones del tracto gastrointestinal, 25–50 % de los casos.[53] Se cree que es debido a una respuesta autoinmune aberrante por mimetismo molecular, aunque aún no está claro el mecanismo fisiopatológico.[24, 26]

Al inicio de la pandemia, durante el 2020 se reportaron casos de SGB asociados cronológicamente con la infección con la COVID-19, siguieron surgiendo casos alrededor del mundo de pacientes que 1 a 4 semanas posteriores a la infección con la COVID-19 iniciaron con sintomatología clásica del SGB, muchos de estos casos se confirmaron clínica y electrofisiológicamente.[26, 53] Algunos artículos reportan la presencia de disociación albúmino-citológica, característica del SGB.[53]

La presencia del SGB asociado a la COVID-19 puede presentarse con poca o inexistente sintomatología respiratoria, por lo que, debido al contexto epidemiológico actual, se debe tomar en cuenta la infección por SARS-CoV-2 como causa del SGB y sus variantes, incluso en ausencia de otras manifestaciones.[26]

3.2.4 Mialgias y artralgias

Los síntomas musculoesqueléticos tienen una incidencia alta dentro de las manifestaciones de la COVID-19, se han reportado en varios estudios y los más observados son: mialgias, artralgias, lumbalgia y fatiga muscular. Existen informes de presencia de miositis y rabdomiositis asociados a la infección por SARS-CoV-2.[27] Se ha visto miopatía del enfermo crítico como cuadro clínico de la COVID-19.[52]

El músculo esquelético posee receptores ECA II, lo que lo hace susceptible a la invasión por SARS-CoV-2. La disfunción y lesión muscular podrían estar vinculadas a este mecanismo fisiopatológico, se necesitan más investigaciones para esclarecer los mecanismos exactos.[52, 53]

3.3 Secuelas neurológicas

Como se mencionó anteriormente, las manifestaciones neurológicas se pueden extender más allá de la presentación aguda de la COVID-19, 80 % de los pacientes sintomáticos pueden

persistir con síntomas después de un mes de la infección.[28, 30] Así mismo, se han reportado síntomas de nueva aparición, que no se pueden atribuir a otra causa después de la infección por SARS-CoV-2. Las secuelas de origen neurológico son las más frecuentes dentro de las complicaciones por la COVID-19.[28]

3.3.1 Síntomas neurológicos

De las secuelas neurológicas presentadas por los pacientes con la COVID-19, la cefalea mostró una prevalencia del 44 %.[30] La presentación clínica que distingue a la cefalea post-COVID-19 se puede dividir en dos tipos, una cefalea que se manifiesta de forma similar a la cefalea tensional, la cual se refiere como temporoparietal bilateral o frontal, de tipo opresivo, de intensidad moderada a severa; y la otra presentación, en menor frecuencia, cefalea de características migrañosas, periorbitaria o frontal, intensa, pulsátil, asociada a fotofobia y fonofobia.[32] Se ha observado que algunos de los pacientes con cefalea post-COVID-19 refieren tener cefalea por antecedente, lo que hace pensar que la COVID-19 podría ser un factor que agrava o cronifica dicho síntoma previo. La cefalea es una manifestación post-COVID-19 frecuentemente referida por los pacientes desde los casos leves, hasta los casos graves.[30, 31]

Otros síntomas neurológicos persistentes son los trastornos olfatorios y gustativos. Los mecanismos de las manifestaciones post-virales a nivel del olfato y el gusto son complicados, son una mezcla de distintos insultos a nivel de la vía olfativa y el epitelio oral.[89] Se ha reportado una prevalencia de estos síntomas incluso después de 12 semanas de la infección aguda, lo cual afecta la calidad de vida de los que lo presentan.[32] La resolución de estas complicaciones se puede adjudicar a la propiedad del epitelio de regenerarse.[52]

Actualmente se sabe que la COVID-19 tiene complicaciones sustanciales a nivel muscular, las cuales son aún mayores en pacientes que han sido ingresados a unidades de cuidado intensivo en una etapa severa de la enfermedad, debido a múltiples factores como la inmovilización prolongada del paciente en un estado de inactividad muscular, lo que lleva a disminución de la velocidad de síntesis de proteínas musculares que se traduce en atrofia, que provoca una disminución de la capacidad de ejercicio, fatiga muscular generalizada, mialgia, artralgia y otras alteraciones a nivel muscular.[90] Además de factores indirectos de la hospitalización, se cree que el virus tiene un efecto directo de agresión a células musculares y neuronas periféricas, ya que incluso en casos leves a moderados se han observado secuelas a nivel musculoesquelético.[91]

Dentro de la musculatura afectada más reportada están los músculos de la espalda y gastrocnemios, en cuanto a las articulaciones se ha observado mayor afección en articulaciones de cadera y rodilla.[91]

3.3.2 Síntomas neurocognitivos

La evidencia de que la enfermedad por la COVID-19 puede provocar secuelas a nivel neurocognitivo está en aumento, hay reportes en múltiples estudios de pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV-2 que presentaron déficits cognitivos importantes.[33]

Un estudio en Londres, realizado mediante una extensa encuesta a pacientes recuperados de la COVID-19, mostró un patrón de problemas en la realización de tareas complejas de razonamiento, planificación y resolución de problemas, particularmente en la función cognitiva o ejecutiva. Así mismo, la mediana de tiempo de resolución de problemas, planificación espacial y detección de objetivos se vio afectada con un enlentecimiento significativo.[33,34]

A pesar de que las funciones cognitivas se ven mayormente afectadas en pacientes que requirieron hospitalización y estuvieron en cuidados críticos, existen reportes de secuelas neurocognitivas en casos leves a moderados.[35]

3.3.3 Síntomas neuropsiquiátricos

La pandemia ha tenido un impacto a nivel de la salud mental. De los síntomas neuropsiquiátricos, los trastornos de depresión y ansiedad han sido mayormente reportados como secuelas de la infección por SARS-Cov-2 y su manifestación es multifactorial, intervienen factores sociales como el aislamiento social y poco acceso a servicios de salud; también psicológicos, tales como miedo al contagio, sentimientos de soledad y discriminación, y biológicos, en los cuales participan trastornos psiquiátricos previos y el papel que tiene el virus de afección directa a nivel neuronal, así como el estado inflamatorio crónico y estrés oxidativo.[36, 92]

Los trastornos neuropsiquiátricos pueden afectar a cualquier grupo etario, aunque se ha observado mayor vulnerabilidad en el adulto mayor, pacientes con un trastorno psiquiátrico previo y pacientes graves que necesitaron hospitalización.[92]

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

El 26 de marzo del año 2020, en la provincia de Wuhan, China, la OMS declaró una pandemia por el nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, que provoca la enfermedad de la COVID-19. Hasta la actualidad se han reportado 532 millones de casos confirmados y alrededor de 6.3 millones de muertes en el mundo, específicamente en Guatemala se han registrado 864 652 casos confirmados y 18 219 personas fallecidas.[1,2]

Al inicio de la pandemia el personal de salud se enfocaba en las manifestaciones pulmonares de la enfermedad, debido a que la mayoría de infectados se presentaban con un cuadro clínico respiratorio, sin embargo, a medida que fue avanzando la pandemia se tuvo conocimiento sobre la gran variabilidad de presentaciones de la enfermedad, entre ellas las presentaciones de origen neurológico. Se ha reportado en diversos estudios un aumento de la incidencia en las manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19.[1,2]

Las manifestaciones neurológicas presentadas por los pacientes con la COVID-19 se pueden englobar en dos grupos: 1) manifestaciones neurológicas del SNC, y 2) manifestaciones neurológicas del SNP. Estas manifestaciones neurológicas pueden extenderse y provocar secuelas persistentes en el sistema nervioso central y periférico, complicando la rehabilitación de los pacientes.[3,2]

En cuanto a las manifestaciones neurológicas del SNC reportadas hasta la actualidad, se encuentran cefalea, vértigo, alteración del estado de conciencia, ECV, encefalopatía, encefalitis, encefalopatía necrotizante aguda, mielitis transversa aguda, disartria, meningitis, hemorragia intracerebral, crisis epilépticas y síndrome de encefalopatía hemorrágica posterior reversible, entre otras. Entre las manifestaciones neurológicas a nivel del SNP evidenciadas están los trastornos olfatorios como la anosmia e hiposmia, trastornos gustativos como hipogeusia, ageusia y disgeusia, SGB y afecciones musculoesqueléticas.[5,6] La incidencia en cada una de las manifestaciones neurológicas varía de estudio a estudio.

Por otra parte, dichos signos pueden extenderse más allá de la infección aguda o pueden surgir nuevos síntomas que no pueden atribuirse a otro diagnóstico. El 80 % de los pacientes sintomáticos pueden persistir con síntomas después de un mes de la infección.[28,30] Entre las secuelas neurológicas frecuentes están: cefalea, mareos acúfenos, anosmia, ageusia, trastornos del sueño, parestesias, mialgias, niebla mental, problemas de memoria y concentración, ansiedad y depresión. Incluso los pacientes con COVID-19 leve pueden presentar estas secuelas neurológicas.[7,8] De igual manera, la incidencia de las secuelas neurológicas varía según la fuente consultada.

El aumento de la incidencia de las manifestaciones y secuelas neurológicas ha despertado el interés de los investigadores para conocer los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la génesis del cuadro clínico neurológico. Aún no se conoce la etiología exacta, sin embargo, debido a la similitud genómica entre el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1, han logrado establecer vías comunes implicadas en el desarrollo de la presentación neurológica de la enfermedad.[5]

Los mecanismos involucrados se pueden dividir en directos del virus contra las células del hospedero, e indirectos como resultado de procesos paralelos a la infección, como un sistema inmune alterado.[57] La estructura viral del SARS-CoV-2 es de vital importancia para comprender los mecanismos directos que conducen a la patología neurológica. La envoltura lipídica del virus contiene tres estructuras, de las cuales la proteína S es la que ha sido vinculada con el desarrollo de múltiples presentaciones de la enfermedad, ya que esta se une al receptor ECA II, el cual es un receptor expresado en diferentes órganos incluido a nivel neuronal.

La presencia de ese receptor hace susceptibles a las células del sistema nervioso a ser invadidas por el virus, permitiendo su entrada por medio de endocitosis, lo cual es facilitado por la proteasa TMPRSS2, la proteína estructural clatrina y otras estructuras.[5,4] Se ignora la ruta precisa por medio de la cual ingresa el virus al sistema nervioso. Las rutas de invasión estudiadas al momento son la vía hematógena, linfática o por diseminación retrógrada, a través de las terminaciones nerviosas periféricas durante cualquier punto de la enfermedad.[53]

Con respecto a las rutas de invasión directa del virus al sistema nervioso, diversos estudios han analizado el papel del receptor ECA II en ratones, los cuales contrajeron la infección por medio la inoculación nasal del virus.[5] Estos modelos en ratones reportaron que el virus accede al SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides, donde se encuentran neuronas sensitivas olfatorias, desde ese punto, por medio de propagación transneuronal, llegan al bulbo raquídeo, a partir de ese punto el virus tiene la capacidad de invadir cualquier área del SNC por medio de transporte axonal.[52,53] La irrupción de las neuronas olfatorias explicaría los trastornos a nivel del olfato presentados por los pacientes.

La invasión del sistema nervioso mediante la vía hematógena puede ser explicada por una perturbación a nivel de la barrera hematoencefálica (BHE) y su posterior propagación al SNC.[5, 52, 53] En relación con la vía indirecta de afectación neuronal, está relacionada principalmente con procesos indirectos como la alteración del sistema inmune, desregularización del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y daño endotelial e hipercoagulabilidad. El estado de inflamación prolongada y la tormenta de citoquinas asociadas a la infección viral son los factores indirectos de mayor importancia en el desarrollo del cuadro clínico neuronal.[57]

En lo que concierne a la forma de presentación de las manifestaciones y secuelas neurológicas, cada una de ellas varía dependiendo de la gravedad del cuadro clínico de la enfermedad, los factores de riesgo que pudieran presentar los pacientes o factores indirectos de la enfermedad. Cabe resaltar que los pacientes con presencia de factores como edad avanzada, comorbilidades asociadas como HTA, DM, obesidad, entre otros, muestran una mayor incidencia de sintomatología y complicaciones neurológicas, así como una mayor mortalidad.[53]

Por lo anterior, los clínicos deben tomar en cuenta que la presentación clínica de la COVID-19 es variable, ya que la incidencia reportada de las manifestaciones y secuelas neurológicas hasta la actualidad va en aumento, por lo que es de vital importancia correlacionar dicha sintomatología con la enfermedad de la COVID-19 para otorgar el tratamiento oportuno y así limitar las complicaciones de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La literatura encontrada de la incidencia de las manifestaciones y secuelas neurológicas varía de estudio a estudio, no existe uniformidad en los datos estadísticos reportados, probablemente como consecuencia del infradiagnóstico de la infección y la baja de notificación de sintomatología de origen neurológico. En Guatemala no existen datos sobre incidencia y factores de riesgo de las manifestaciones y secuelas neurológicas, lo que obstaculiza identificar la magnitud que representa este problema.

En base a los estudios consultados se concluyó que existe una asociación directa entre la presentación de trastornos y secuelas neurológicas y la infección por la COVID-19. Las vías de invasión por las cuales se produce daño a nivel neuronal aún no están claras, la similitud genómica entre el SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 reportada en estudios anteriores ha permitido establecer posibles mecanismos que expliquen la presencia de estas manifestaciones. Se necesitan futuras investigaciones que logren esclarecer los procesos neuropatogénicos del virus de la COVID-19.

Las manifestaciones y secuelas neurológicas se dividen en las que afectan a nivel del SNC y SNP. Dichas manifestaciones pueden presentarse a lo largo de la enfermedad o incluso ser la presentación inicial o única del cuadro clínico. Su aparición varía de acuerdo con la gravedad de la infección. Los datos en la literatura consultada permiten describir algunos de los síntomas neurológicos reportados hasta la actualidad, sin embargo, la información aún es escaza a pesar de la alta incidencia de las manifestaciones. Es necesario un seguimiento estrecho de los casos para poder tener información más precisa y se pueda correlacionar epidemiológicamente.

RECOMENDACIONES

En la presentación de datos y reportes de casos se encuentran brechas y sesgos generados por la incapacidad de comunicar y reportar datos certeros y precisos. Por lo que el llevar un seguimiento estricto de los casos de los pacientes con la COVID-19 por parte de los diferentes países reducirá la variabilidad en las incidencias de las manifestaciones y secuelas neurológicas evitando la inexactitud de los datos y la falta de uniformidad en reportes.

Los mecanismos por los que se originan las manifestaciones y secuelas neurológicas no han sido clasificados detalladamente por lo que el acceso a la información es laborioso por tanto se considera útil la categorización y el consenso de los datos lo que cooperará en un realizar un análisis profundo de la información.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harapan B, Yoo H. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). J Neurol [en línea] 2021 Sept [citado 28 Ago 2022]; 268(9): 3059-3071. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486564/

2. Arriola Torres L, Palomino Taype K. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: una revisión de la literatura. Neurol Arg [en línea]. 2020 Sept [citado 06 Jun 2022]; 12(4): 271-274. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1853002820300689?via%3Dihub

3. Carrillo Esper R, Melgar Bieberach R, Tapia Salazar M, Jacinto Flores S, Campa Mendoza Á, Pérez Calatayud Á, et al. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2. Cir Cir [en línea]. 2020 [citado 15 Jun 2022]; 88(5): 654-663. Disponible en: https://doi.org/10.24875/ciru.20000363

4. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequén Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Rev Med Hered [en línea]. 2020 [citado 8 Jun 2022]; 31: 125-131. Disponible en: https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3776

5. Johansson A, Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. J Neuro immunol [en línea]. 2021 Jul [citado 06 Jun 2022]; 358(1): 1-13. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577658

6. Díaz Castrillón FJ, Toro Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med Lab [en línea]. 2020 Mayo [citado 06 Jun 2022]; 24(3): 183-205. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf

7. Carod F. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. Rev Neurol [en línea]. 2021 Jun [citado 09 Jun 2022]; 72 (11): 384-396. Disponible en: http://dx.doi.org/10.33588/rn.7211.2021230

8. Hernando J. Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19. FCM [en línea]. 2021 Feb [citado 09 Jun 2022]; 28(2): 81-89. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2020.11.004

9. Mena J, Peña S, Polanco S, Rosario J, Ureña S, Villegas F, et al. Evaluación de las manifestaciones neurológicas en pacientes diagnosticados con COVID-19. Una revisión sistemática. Cysa [en línea]. 2021 Dic [citado 19 Ago 2022]; 5(3): 69-80. Disponible en: https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2306/2699

10. Ortíz Prado E, Escobar Espinosa C, Paz C, Vásconez González E, Espinosa P. Complicaciones neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2). Revisión de la literatura. Rev Ecuat Neurol [en línea]. 2020 Ago [citado 19 Ago 2022]; 29(2): 78-82. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?pid=S2631-25812020000200078&script=sci_arttext

11. Sáenz J, Tatis K, Bohórquez J, Guzmán R. Aspectos fisiopatológicos y manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2/COVID19. Rev Cienc Biomed [en línea]. 2021 Ene [citado 20 Ago 2022]; 10(1): 39-54. Disponible en: https://repositorio.unicartagena.edu.co/bitstream/handle/11227/11700/4.-jos-senz.pdf?sequence=1&isAllowed=y

12. Arriola Torresa L, Palomino Taype K. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: una revisión de la literatura. Neurol Arg [en línea]. 2020 Dic [citado 20 Ago 2022]; 12(4): 271-274. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-manifestaciones-neurologicas-covid-19-una-revision-S1853002820300689

13. Peña S, Bello M, Segura V. Manifestaciones neurológicas y COVID-19. Alerta (San Salvador) [en línea]. 2021 Mayo [citado 19 Jun 2022]; 4(2): 69-80. Disponible en: https://www.camjol.info/index.php/alerta/article/view/9772

14. Céspedes H, Rodríguez D, Céspedes H, Céspedes R. Manifestaciones neurológicas en la COVID-19. Revneuro [en línea]. 2021 Abr [citado 20 Jun 2022]; 11(1): 424. Disponible en: http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/424/621

15. Lancheros Pineda L, Yasno Arias D, Zea Rojas D, Torres Ballesteros V, Bernal Pacheco O. Manifestaciones neurológicas por COVID-19. Reporte de casos en Hospital Militar Central Bogotá, Colombia y revisión de la literatura. Rev Fac Med [en línea]. 2021 Jun [citado 21 Ago 2022]; 29(1): 57-76. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562021000100057

16. Carod Artal F. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Rev Neurol [en línea]. 2020 Mayo [citado 21 Ago 2022]; 70(9): 311-322. Disponible en: https://neurologia.com/articulo/2020179/esp

17. Ahmed A, Sayad R, Mahmoud I, Abd EL-Monem A, Badry S, Islam H, et al. Anosmia. the mysterious collateral damage of COVID-19. J. Neurovirol [en línea]. 2022 Mar [citado 21 Ago 2022]; 28(1): 189-200. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s13365-022-01

18. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. Rhinology [en línea] 2020 Oct [citado 22 Ago 2022]; 58(5): 430-436. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32626853/

19. Beltrán Corbellini Á, Chico-García J, Martínez Poles J, Rodríguez F, Natera Villalba E, Gómez Corral J. et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. Eur J Neurol [en línea]. 2020 Sept [citado 22 Ago 2022]; 27(9): 1738-1741. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320508/

20. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, Khamushian P, Ansari R, Mohammadi Ardehali M, et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. Rhinology [en línea] 2020 Jun [citado 22 Ago 2022]; 58(3): 302-303. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32319971/

21. Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg [en línea]. 2022 Feb [citado 22 Ago 2022]; 30(1): 19-25. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8711304/

22. Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. Rev Med Virol [en línea] 2021 Mayo [citado 23 Ago 2022]; 32(1): e22. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/rmv.2248

23. Borja Villanueva C, Gómez Carrión C, Bernuy Torres L, Barzola Loayza M, Huauya Leuyacc M. Prevalencia de trastornos del gusto en pacientes con infección por COVID-19 en el centro urbano san Luis Grande. Universidad y Sociedad [en línea] 2022 Jun [citado 23 Ago 2022]; 14(S3): 19-26. Disponible en: https://bit.ly/3rfywto

24. García Vargas A, Areces López A, Viton Moreno R. Síndrome de Guillain-Barré asociado a infección por COVID-19. Univ Med pinareña. [en línea]. 2022 Ago [citado 24 Ago 2022]; 1(1): e836. Disponible en: http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/836

25. Miraval Márquez F, Vera Chaupijulca S, Sánchez Sanguinetti M, Lazo Velásquez J, Castillo Kohatsu G, Bujaico Ascona M, et al. Síndrome de Guillain Barré relacionados a

infección por SARS–CoV 2 en Lima, Perú. Reporte de casos. Rev Med Hered [en línea]. 2022 [citado 24 Ago 2022]; 33(1): 47-50. Disponible en: https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/4168/4716

26. Villarreal O, Belmonte Cerezo A, Comerma Méndez A. Guillain–Barré syndrome associated with COVID-19 infection without typical respiratory symptoms. J Semergen [en línea] 2022 Abr [citado 25 Ago 2022]; 48(3): 17-19. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359321002707?via%3Dihub#bibl0005

27. Chelala Friman C, Legrá Chelala A, Legrá Chelala L. Afecciones musculoesqueléticas y otros signos y síntomas posteriores a la infección por COVID-19. [en línea]. En: Jornada científica virtual de COVID-19 en Cienfuegos; Cienfuegos 2022 Ene 5-30; Cienfuegos: Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos; 2022. p. 1-5. [citado 25 Ago 2022]. Disponible en: https://covidcien2022.sld.cu/index.php/covidcien/2022/paper/viewFile/197/139

28. Peramo Álvarez F, López Zúñiga M, López Ruz M. Secuelas médicas de la COVID-19. Med Clin [en línea]. 2021 Oct [citado 25 Ago 2022]; 157(8): 388-394. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002577532100289X

29. Davisa H, Assafa G, McCorkella L, Weia H, Lowa R, Re'ema Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. Eclinical Medicine [en línea]. 2021 Ago [citado 25 Ago 2022]; 38(1): 1-19. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00299-6/fulltext#seccesectitle0012

30. Fernández Garza V, Marfil A, Fernández Garza L. Cefalea post COVID-19: una nueva entidad a considerar en la consulta diaria. Rev Ecuat Neurol [en línea]. 2022 Jul [citado 25 Ago 2022]; 31(1): 17-19. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812022000100017&lng=es

31. Fernández de las Peñas C, Navarro Santana M, Gómez Mayordomo V, Cuadrado M, García Azorín D, Arendt Nielsen L, et al. Dolor de cabeza como agudo y post-COVID-19-19 síntoma en COVID-19 sobrevivientes: un meta-análisis de la literatura actual. Eur J Neurol [en línea]. 2021 Jul [citado 25 Ago 2022]; 28(1): 3820-3825. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.15040

32. Mirofsky M, Salomón S. Síndrome post-COVID: respondiendo a 10 preguntas claves. RMU [en línea]. 2021 Jun [citado 25 Ago 2022] 17(1): 1-12. Disponible: https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/16325/finalisimo-sme-postcovid-paginado-1-1.pdf

33. Hampshire A, Trender G, Chamberlain S, Jolly A, Subvención J, Fiona P, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. Eclinical Medicine. [en línea]. 2021 Sept [citado 25 Ago 2022]; 39(1): 1-10. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00324-2/fulltext#

34. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infect [en línea]. 2020 Dic [citado 25 Ago 2022]; 81(6): e4-e6. Disponible: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853602/

35. Bombón Albán P. Síndrome COVID prolongado asociado a «niebla cerebral». Neurol Arg [en línea]. 2021 Dic [citado 25 Ago 2022]; 13(4): 262-264. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8289728/

36. Castillo Álvarez F, Fernández Infante E, Campos M, García Mozún B. Sintomatología neuropsiquiátrica en el síndrome post-COVID. Propuesta de manejo y derivación desde atención primaria. Medicina de Familia. J SEMERGEN [en línea]. 2022 Jun [citado 25 Ago 2022]; 48(4): 263-274. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359321003476#bib0100

37. Rodríguez Tort A, Alonso Montelongo E, Martínez-Cuazitl A, Puente Nieto A, Reyes Pérez R. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Rev Sanid Milit Mex [en línea]. 2020 Abr [citado 25 Ago 2022]; 74(1-2): 106-113. Disponible en: https://revistasanidadmilitar.org/index.php/rsm/article/view/1/2

38. Meléndez K, Vilcarromero A, Pillaca Pullo O. La estratificación de la información por sexo en la COVID-19: un eslabón importante en la identificación de riesgos. Gac Sanit [en línea]. 2022 Ene [citado 26 Ago 2022]; 36(1): 91-92. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831459/#!po=62.5000

39. Petrova D, Salamanca Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón J, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. Aten Prim [en línea]. 2020 Sept [citado 26 Ago 2022]; 52(7): 496-500. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656720301657

40. Yupari Azabache I, Bardales Aguirre L, Rodríguez Azabache J, Barros Sevillano S, Rodríguez Díaz Á. Factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados: un modelo de regresión logística. Rev Fac Med Hum [en línea]. 2021 Ene [citado 26 Ago 2022]; 21(1): 19-27. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100019&lng=es

41. Águila Gordo D, Martínez del Río J, Mazoteras Muñoz V, Negreira Caamaño M, Nieto Sandoval P, Piqueras Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. Rev Esp Geriatr Gerontol [en línea]. 2021 Oct [citado 26 Ago 2022]; 56(5): 259-267. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656995/

42. Rodríguez Chiliquinga N, Padilla Mina L, Jarro Villavicencio I, Suárez Rolando B, Robles Urgilez M. Factores de riesgo asociados a depresión y ansiedad por covid-19 (SARS-Cov-2). JAH [en línea]. 2021 Ene [citado 26 Ago 2022]; 4(1): 64-72. Disponible en: https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/64/149

43. Villanueva Bendek I, Ramírez Marmolejo R, Montejo J, Ceballos J, Puello González L, Vélez Verbel M, et al. COVID-19 e hipertensión arterial: ¿existe evidencia para suspender antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona? Rev Colom Nefrol [en línea]. 2020 Dic [citado 26 Ago 2022]; 7(2): 211-220. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2500-50062020000300211&lng=en

44. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Hipertens Riesgo Vasc [en línea] 2020 Dic [citado 27 Ago 2022]; 37(4): 176-180. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300659

45. Giralt Herrera A, Rojas Velázquez J, Leiva Enríquez J. Relationship between COVID-19 and Hypertension. Rev Haban Cienc Med [en línea]. 2020 Abr [citado 27 Ago 2022]; 19(2): e3246. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200004&lng=es

46. Bellido V, Pérez A. Consecuencias de la COVID-19 sobre las personas con diabetes. Endocrinol Diabetes Nutr [en línea]. 2020 Jul [citado 27 Ago 2022]; 67(6): 355-356. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-consecuencias-covid-19-sobre-personas-con-S253001642030104X

47. Lima Martínez M, Carrera Boada C, Madera Silva M, Marín W, Contreras M. COVID-19 y diabetes: una relación bidireccional. Clin Investig Arterioscler [en línea]. 2021 Jun [consultado 27 Ago 2022]; 33(3): 151-157. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598432/

48. Torres Tamayo M, Caracas Portillo N, Peña Aparicio B, Juárez Rojas J, Medina Urrutia A, Martínez Alvarado M. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. Arch Cardiol Mex [en línea]. 2020 Mayo [citado 28 Ago 2022]; 90(1): 67-76. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402020000500067&lng=es

49. Rubio M, Bretón I. Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. Endocrinol Diabetes Nutr [en línea]. 2021 Feb [citado 15 Jul 2022]; 68(2):123–9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2530016420302123

50. Rico J, Daza R, Pájaro N, Leal V, Abuabara E, Sáenz J, et al. Obesidad y Covid-19. IMedPub [en línea]. 2020 Sept [citado 15 Jul 2022]; 16(4). Disponible en: https://www.itmedicalteam.pl/articles/obesidad-y-covid19-103481.html

51. Mansur J, Tajer C, Mariani J, Inserra F, Ferder L, Manucha W. Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. Clin Investig Arterioscler [en línea]. 2020 Dic [citado 15 Jul 2022]; 32(6):267-277. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256522/#:~:text=El%20suplemento%20con%20altas%20dosis,infecci%C3%B3n%20por%20COVID%2D19%20%2D%20PMC&text=The%20.

52. Ezpeleta D, García D. Manual COVID-19 para el neurólogo general [en línea]. España: Sociedad Española de Neurología [en línea]. Madrid: Ediciones SEN; 2020 [citado 16 Jul 2022]. Disponible en: https://www.comcantabria.es/wp-content/uploads/2020/04/Manual_neuroCOVID-19_SEN_w.pdf

53. García J, Valencia V. Aspectos neuropatológicos y manifestaciones clínicas asociadas al covid-19: Una revisión de la literatura. Salutem Scientia Spiritus [en línea]. Jul 2020 [citado 15 Jul 2022]; 6(1): 76-87. Disponible en: https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/download/2336/2891/

54. Yan L, Wan B, Tsutomu H. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol [en línea]. 2020 Feb [citado 16 Jul Jul 2022]; 92:552–555. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104915/

55. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. J Exp Med [en línea]. 2005 Ago [citado 16 Jul 2022]; 202 (3): 415–424. Disponible en: https://doi.org/10.1084/jem.20050828

56. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake J, Schröder A, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol [en línea]. 2020 Nov [citado 20 Jul 2022]; 19(11):919-929. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031735/

57. Johansson A, Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. J Neuroimmunol [en línea]. 2021 Sept [citado 20 Jul 2022]; 15; 358:577658. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304141/

58. Villalobos L. Impacto del eje angiotensina-(1-7)/receptor Mas en la inflamación y senescencia vasculares. [tesis Farmacóloga en línea]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina; 2013 [citado 30 Jul 2022]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/14181/66393_villalobos%20rodriguez%20alicia.pdf?sequence=1

59. Ospina C, Volcy M. Enfoque del paciente con cefalea en tiempos de covid-19. Acta Neurol Colomb. [en línea]. 2020 Ago [citado 30 Jul 2022]; 36(2): 27-38. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482020000300027

60. Magraner X. El 20 % de pacientes Covid con dolor de cabeza desarrolla cefalea crónica. Redacción Médica [en línea]. 23 Feb 2022 [citado 30 Jul 2022]; Neurología: [aprox. 3 pant.]. Disponible en: https://www.redaccionmedica.com/secciones/neurologia/el-20-de-pacientes-covid-con-dolor-de-cabeza-desarrolla-cefalea-cronica-5639

61. Escobar L, Bombón P. Mareo, vértigo y COVID-19. Rev Ecuat Neurol [en línea]. 2021 [citado 01 Ago 2022]; 30(3): 16-17. Disponible en: http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2022/01/10.46997revecuatneurol30300016.pdf

62. Korres G, Kitsos D, Kaski D, Tsogka A, Giannopoulos S, Giannopapas V, et al. The prevalence of dizziness and vertigo in COVID-19 patients: A systematic review. Brain Sci

[en línea]. 2022 Jul [citado 01 Ago 2022]; 12(7):948. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9313303/

63. Castro P. de. Paciente con alteración de conciencia en urgencias. Anales Sis San Navarra [en línea]. 2008 [citado 01 Ago 2022]; 31(1): 87-97. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000200008

64. Rodríguez L, Vences M, Failoc V. Eventos cerebro vasculares en pacientes Covid-19: experiencia en un hospital de referencia nacional del Perú. Rev Cuerpo Med HNAAA [en línea]. 2021 Jul [citado 05 Ago 2022]; 14(3): 357-361. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rcmhnaaa/v14n3/2227-4731-rcmhnaaa-14-03-357.pdf

65. González S, Garófalo N, González A, Mezquia P. Infección por COVID-19 y accidente cerebrovascular. Rev Cubana Invest Biomed [en línea]. 2021 Mar [citado 05 Ago 2022]; 40(1): 884. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100014

66. Mariños E, Barreto E, Espino P. Accidente cerebrovascular isquémico asociado a COVID-19: primer reporte de casos en Perú. Rev Neuropsiquiatr [en línea]. 2020 Abr [citado 05 Ago 2022]; 83(2): 127-133. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v83n2/0034-8597-rnp-83-02-127.pdf

67. Brauser D. COVID-19 se vincula con nuevas crisis epilépticas. Medscape [en línea]. 29 Abr 2021 [citado 06 Ago 2022]. [aprox. 2 pant.]. Disponible en: https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906944#vp_2

68. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, Bhimraj A, et al. Acute symptomatic seizures in critically ill patients with COVID-19: Is There an Association? Neurocrit Care [en línea]. 2021 Feb [citado 06 Ago 2022]; 34(1):139-143. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s12028-020-01006-1

69. Vohora D, Jain S, Tripathi M, Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? Epilepsia Open [en línea]. 2020 Sept [citado 06 Ago 2022]; 61(9):1840-1853. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32944929/#:~:text=Moreover%2C%20a%20severe%20disease%20course,seizures%20in%20COVID%2D19%20patients.

70. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. Seizure [en línea]. 2020 Jul [citado 06 Ago 2022]; 79:49-52. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105913112030128X

71. Vergara J, Tolosa C, Gómez B, Lizcano A, Gaona I. Covid-19 y epilepsia. Acta Neurol Colomb [en línea]. 2020 Ago [citado 10 Ago 2022]; 36(2): 11-15. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v36s1/2422-4022-anco-36-s1-11.pdf

72. Abenza M, Carvalho M, Erro M, Imaz A, Freire E, García D, et al. Encefalopatías y encefalitis durante la infección aguda por SARS-CoV2. Registro de la Sociedad Española de Neurología SEN COVID-19. Neurología [en línea]. 2021 Mar [citado 10 Ago 2022]; 36(2): 127–134. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485321000013

73. Molano D, Valencia A, Nieto V, Robayo I, Osorio D. Encefalitis viral por COVID-19: reporte de caso. Acta Colom Cuid Int [en línea]. 2022 Mar [citado 10 Ago 2022]; 22(1):66–71. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680041/

74. Mateo A, Santana D, Iriondo E, Tovar D, Carlos M, Martínez M, Medina A. Encefalitis como complicación neurológica de COVID-19: a propósito de un caso con síntomas neurológicos en pandemia del COVID-19. Rev Electr [en línea]. 2021 Jul [citado 13 Ago 2022]; 16(13): 705. Disponible en: https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/encefalitis-como-complicacion-neurologica-de-covid-19-a-proposito-de-un-caso-con-sintomas-neurologicos-en-pandemia-del-covid-19/

75. Sánchez A, Gutiérres B, Sartí M, Pedersoli M, Lucero M, Sarisjuli N. Encefalopatía necrotizante aguda (ENA): reporte de casos. Rev Ludov Pediatr [en línea]. 2019 Sept [citado 13 Ago 2022]; 22 (3): 11-17. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046980/caso-clinicos_lp_03_2019.pdf#:~:text=La%20encefalopat%C3%ADa%20necrotizante%20aguda%20

76. Jáuregui C, Ostolaza A, Martín M. Mielitis transversa aguda asociada a infección por SARS-CoV-2. Neurología [en línea]. 2021 Sept [citado 13 Ago 2022]; 36(7):572-574. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485321001006?via%3Dihub

77. Román G, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute transverse Myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). Front Immunol [en línea]. 2021 Abr [citado 15 Ago 2022]; 26; 12:653786. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8107358/

78. Madrigal N. Efectos de la COVID-19 y su relación con la logopedia [tesis Logopedia en línea]. Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina; 2021 [citado 15 Ago

2022]. Disponible en: https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/48149/TFG-M-L2365.pdf?sequence=1&isAllowed=y

79. Casas E, Barbosa A, Rubio-García E, Cebrián J, Díaz-Pérez C, De la Fuente E, et al. Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19. Rev Neurol [en línea]. 2020 [citado 15 Ago 2022]; 71 (01):40-41. Disponible en: https://neurologia.com/articulo/2020229/esp

80. Huo L, Xu KL, Wang H. Clinical features of SARS-CoV-2-associated encephalitis and meningitis amid COVID-19 pandemic. World J Clin Cases [en línea]. 2021 Feb [citado 18 Ago 2022]. 16;9(5):1058-1078. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7896657/

81. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. J Neurovirol [en línea]. 2021 Feb [citado 18 Ago 2022]; 27(1):12-25. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s13365-020-00923-3

82. Cheruiyot I, Sehmi P, Ominde B, Bundi P, Mislani M, Ngure B, et al. Intracranial hemorrhage in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. Neurol Sci [en línea]. 2021 Ene [citado 20 Ago 2022]; 42(1):25-33. Disponible en: https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04870-z

83. Margos N, Meintanopoulos A, Filioglou D, Ellul J. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. J Clin Neurosci [en línea]. 2021 Jul [citado 20 Ago 2022]; 89:271-278. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096758682100237X

84. Abbas R, El K, Sweid A, Schaefer J, Bekelis K, Sourour N, et al. Intracranial Hemorrhage in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case series. World Neurosurg [en línea]. 2021 Oct [citado 22 Ago 2022]; 154: 473-480. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875021010743

85. Iftikhar S, Rehman A, Ameer M, Nawaz A, Maz M, Farooq H, et al. The association of posterior reversible encephalopathy syndrome with COVID-19: A systematic review. Ann Med Surg [en línea]. 2021 Dic [citado 22 Ago 2022]; 72:103080. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S204908012101030X

86. Tortajada-Soler JJ, Tauler Redondo MP, Garví López M, Lozano Serrano MB, López-Torres López J, Sánchez López ML. Síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes críticos COVID-19: reporte de dos casos. Rev Esp Anestesiol Reanim [en línea].

2021 Jul [citado 25 Ago 2022]. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935621002073

87. Ordóñez L, Torres C, Ortíz M. Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) asociado a SARS-CoV-2. Reporte de caso. Neurología [en línea]. 2020 Dic [citado 26 Ago 2022]; 35(9):696–8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7416704/

88. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. Neurosci Lett [en línea]. 2021 Mar [citado 25 Ago 2022]; 23;748:135694. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600902/

89. Lee J, Nallani R, Cass L, Bhalla V, Chiu A, Villwock J. A Systematic Review of the Neuropathologic Findings of Post-Viral Olfactory Dysfunction: Implications and Novel Insight for the COVID-19 Pandemic. Am J Rhinol [en línea]. 2021 Mayo [citado 5 Sept 2022]; 2021; 35(3):323-333. Disponible en: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1945892420957853

90. Greve J, Guilherme C, Quintana M, Seixas A, Castilho A. Impacts of covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. Rev Bras de Med Esporte [en línea]. 2020 Ago [citado 7 Sept 2022]; 26(4): 285-288. Disponible en: https://www.scielo.br/j/rbme/a/BFf6PYVqkSc3cbNvXg9cG4j/?lang=en

91. Márquez Y, Machado E, Montes J. Comportamiento del Síndrome Post- COVID en el sistema osteomioarticular. Puerto Padre, Las Tunas 2022. En: Convención Nacional de Salud Cuba Salud 2022 [en línea]. Cuba. 2022 [citado 15 Sept 2022]. Disponible en: https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/download/833/284

92. Bombón P, Suárez J. Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de COVID-19 en el adulto mayor con y sin demencia: Revisión de la literatura. Rev Neuro Psiquiat [en línea]. 2022 Jun [citado 15 Sept 2022]; 85(2):117-26. Disponible en: https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RNP/article/view/4229

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de términos de búsqueda para manifestaciones y secuelas neurológicas en la COVID-19

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"Manifestaciones neurológicas" "Secuelas neurológicas" "Infección por la COVID-19" "Neuroinvasión" "Neurotropismo" "SARS-CoV-2" "Daño neuronal"	*"Neurological manifestations"* *"Neurological sequelae"* *"COVID-19 infection"* *"Neuroinvasion"* *"Neurological tropism"* *"SARS-CoV-2"* *"Neuronal damage"*	Manifestaciones, secuelas neurológicas, infección, COVID-19, SARS-CoV-2, Tropismo.	"Neuropatogenia" "Neurodegeneración" "Tormenta de citoquinas" "Sistema nervioso"	**AND**
				"manifestation" AND *"infection"* *"neurological tropism"* AND *"neuronal damage"* *"SARS-Cov-2"* AND *"sequelae"* *"neuronal damage*
				NOT
				"lung damage" *"lung manifestation"* *"lung sequelae"* *"SARS-Cov-1"* *"MERS-Cov"*
				OR
				OR *"neurodegeneration"* OR *"neuropathy"* OR *"SNC invasion"*

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Matriz del tipo de artículos utilizados y tipo de estudio

TIPO DE ARTÍCULO (MeSH)	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Todos los artículos	No filtrados	92
Revisión sistemática de estudios de cohorte	"Neurological manifestations" "Neurological sequelae" "COVID-19 infection" "Neuroinvasion" "Neurological tropism" "SARS-CoV-2" "Neuronal damage"	3
Revisión sistemática de casos y controles		3
Estudios de revisión de literatura		56
Tesis, manuales y libros		4
Series de casos		12
Longitudinal descriptivo		1
Metaanálisis		1
Transversal descriptivo		1

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Matriz consolidada de buscadores, descriptores y operadores lógicos

Buscadores	Términos y operadores lógicos	
	Español (DeCS)	**Inglés (MeSH)**
Scielo	Manifestaciones neurológicas AND COVID-19 Secuelas neurológicas AND COVID-19 Anosmia AND SARS-CoV-2 Sistema nervioso AND	Neurological manifestations AND COVID-19 Neurological sequelae AND SARS-CoV-2 Neurodegeneration OR Neuronal damage
NIH	Neuropatogenia OR neuroinvasión Neurodegeneración AND Infección por la COVID-19 SARS-CoV-2 AND Sistema nervioso	Neuropathogenesis OR Neuroinvasion Neurodegeneration AND COVID-19 infection SARS-CoV-2 AND Nervous system
PubMed	Neuroinvasión AND COVID-19 Neurotropismo AND SARS-CoV-2 Daño neurológico AND Tormenta de citoquinas	Neuroinvasion AND COVID-19 Neurotropism AND SARS-CoV-2 Neurological damage AND Cytokine storm
HINARI	----------	Neurodegeneration OR Neuropathy SNC invasion ADN Neurological damage Headache AND COVID-19
UptoDate	----------	COVID-19 infection AND Neuroinvasion Neurological tropism AND SARS-CoV-2” Neuronal damage AND Sequelae
Cochrane	----------	Neurological manifestation AND infection COVID-19 AND Seizures Neurological tropism AND Cytokine storm
Publindex	Hipogeusia AND SARS-CoV-2 Anosmia AND COVID-19 Manifestaciones neurológicas	----------

	AND COVID-19 Tormenta de citoquinas AND neuroinvasión Trastornos de coagulación AND SARS-CoV-2	
JAMA	----------	Coagulopathy AND Neuroinvasion Invasion mechanism AND Neurological damage
Google académico	Evento cerebrovascular AND COVID-19 Sistema nervioso central AND COVID-19 Sistema nervioso periférico AND COVID-19 Sintomatología neurológica AND infección por COVID-19 Manifestaciones musculoesqueléticas AND Invasión neurológica por COVID-19	Cerebrovascular event AND COVID-19 Central nervous system AND COVID-19 Peripheral nervous system AND COVID-19 Neurological symptomatology AND COVID-19 infection Musculoskeletal manifestations AND Neurological invasion by COVID-19 Neurological tropism AND Cytokine storm
MD consult	----------	SARS-CoV-2 AND Diabetes Arterial hypertension AND COVID-19 Neurological tropism AND Cytokine storm Risk factor's AND Sequelae

Fuente: elaboración propia.

Anexo 4. Siglario

ANG I y II: angiotensina I y II

ANG 1-9: angiotensina 1-9

ANG 1-7: angiotensina 1-7

AT1: receptor de angiotensina I

BHE: barrera hematoencefálica

CD14+: cluster of difference 14+ (grupo de diferenciación)

CD160: cluster of difference 160 (grupo de diferenciación)

COVID-19: Coronavirus 2019

ECA I y II: enzima convertidora de angiotensina I y II

ECV: evento cerebrovascular

ENA: encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda

GFAp: proteína ácida fibrilar glial

HTA: hipertensión arterial

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IL-17: interleucina 17

LCR: líquido cefalorraquídeo

Nf-kB: factor nuclear kB

NfL: proteína de cadena ligera de microfilamentos

PCr: proteína C reactiva

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

RRP: receptores de reconocimiento de patrones

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2

SGB: síndrome Guillain Barré

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso periférico

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TAG: trastornos de ansiedad generalizada

TDM: trastorno de depresión mayor

TEPT: trastorno de estrés post traumático

Th1: linfocitos T *helper* 1

TLRs: receptores tipo Toll

TMPRSS2: proteasa serina proteasa celular de transmembrana 2

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa

TOC: trastorno obsesivo compulsivo

VPPB: vértigo posicional paroxístico benigno