



NEURO COVID-19: PATOGENIA, FISIOPATOLOGÍA Y SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Dra. Carolina Scasso
Dr. Julio Medina



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

NEURO COVID-19: PATOGENIA, FISIOPATOLOGÍA Y SÍNDROMES NEUROLÓGICOS.

Dra. Carolina Scasso

Dr. Julio Medina



NEURO COVID-19: PATOGENIA, FISIOPATOLOGÍA Y SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

.....



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Contenido

Introducción.....	5
Patogenia y fisiopatología	5
1. Neurotropismo y neurovirulencia	5
Rutas de acceso al encéfalo	6
2. Encefalopatía metabólica / tóxica.....	6
3. Encefalopatía inflamatoria	6
4. Hipertrombicidad	7
5. Afectación del Sistema nervioso periférico (SNP).....	7
Neuroepitelio olfatorio.....	7
Radiculopatías y neuropatías	7
6. Afectación del músculo esquelético	7
Síndromes neurológicos	8
1. Sistema nervioso central.....	8
Encefalopatía	8
Ataque cerebrovascular.....	9
Meningoencefalitis / encefalitis.....	9
Encefalopatía aguda necrótico hemorrágica	10
2. Sistema nervioso periférico	10
Disfunción del gusto y el olfato.....	10
Polirradiculpatías agudas	11
<i>Síndrome de Guillain Barré.....</i>	<i>11</i>
<i>Síndrome de Miller Fischer.....</i>	<i>11</i>
<i>Polineuritis craneal.....</i>	<i>11</i>

Introducción

El conocimiento científico se acrecienta día a día con respecto a los diversos aspectos de la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV2) y su rango de manifestaciones clínicas. Sin embargo, la evidencia científica acumulada con respecto a la clínica neurológica asociada a esta infección es de baja calidad.¹ Los estudios que abarcan un mayor número de casos, reportados al día de hoy, son observacionales, retrospectivos y no definen con precisión los síntomas descritos. Tampoco aportan un estudio detallado de los cuadros neurológicos desde el punto de vista clínico ni paraclínico, -por ejemplo, carecen de estudios sistematizados del líquido cefalorraquídeo (LCR), electroencefalográficos (EEG) o de neuroimagen (resonancia magnética [RM] o tomografía computada [TC]). El otro grupo de publicaciones disponibles se basa en reportes de casos. Por otro lado, existen muy escasos datos de necropsias con tejido encefálico.

Teniendo en cuenta lo antedicho, intentaremos poner al día lo que se conoce de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19).

Patogenia y fisiopatología

Sin intentar realizar una revisión acabada del tema, delinearemos las hipótesis planteadas, en un campo en el cual es mucho lo que resta por dilucidar.

Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV2 determinaría síndromes neurológicos son variados y se pueden dar de manera aislada o complementaria.

1. Neurotropismo y neurovirulencia

Existen escasas evidencias de la invasión directa del SARS-CoV2 al tejido encefálico, sin embargo, esto es biológicamente posible. Diversos virus respiratorios han demostrado neurotropismo y neurovirulencia (por ejemplo, influenza, VRS), incluyendo otros coronavirus, como el OC43, SARS-CoV, MERS-CoV.²

El SARS-CoV2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina2 (hECA2) para ingresar a la célula huésped. Se ha detectado la presencia de hECA2 en el tejido encefálico, pero sobre todo en la vasculatura encefálica, por lo que podría ser susceptible al SARS-CoV2.³ Existe un paso limitante para que se produzca efectivamente la internalización viral, que es la escisión de la proteína S (la que efectivamente se une al hECA2) por una proteasa de superficie de la célula huésped, que es la proteasa de serina transmembrana 2 (TMPRSS2). Esta enzima se encuentra escasamente expresada en el cerebro, y sólo en ciertas áreas, (en el tronco, el globo pálido, la ínsula, los lóbulos temporales y occipitales y en el giro postcentral). Sin embargo, se ha postulado que otro receptor podría unirse a la proteína S, el CD147, que sí se expresa ampliamente en el SNC y que otras proteasas podrían estar también involucradas (catepsina B and L).⁴

Rutas de acceso al encéfalo.

Básicamente se postulan dos posibles rutas de acceso al SNC, la diseminación hematológica y el transporte axonal retrógrado. ⁴

En la diseminación hematológica, el virus alcanza el tejido neuronal vulnerando la barrera hemato-encefálica (BHE) al infectar a las células endoteliales en los capilares, o mediante el uso de células inflamatorias como "caballo de Troya". ⁵

Paniz-Mondolfi et al., demostraron la presencia de partículas virales en las células endoteliales encefálicas y su pasaje al tejido encefálico en la necropsia de un paciente con COVID-19 grave que asoció un síndrome confusional florido. ⁵

El transporte axonal retrógrado se daría a través del nervio vago (a partir de su inervación del tejido pulmonar y también por sus terminales en el tubo digestivo, el plexo entérico).⁴ Otro candidato posible sería el nervio olfatorio, sin embargo, no se ha demostrado que el SARS-CoV2 infecte a las neuronas olfatorias maduras, si bien puede infectar a las células epiteliales de soporte de este neuroepitelio, que expresan hECA2 y la TMRPRSS2. ⁶

2. Encefalopatía metabólica / tóxica

Las manifestaciones encefalopáticas asociadas a COVID-19 pueden estar determinadas por la severidad de su afectación sistémica.^{7, 8} La encefalopatía resulta en estos casos de una compleja interacción entre varios factores: alteraciones metabólicas, hipoxia, toxemia, fármacos y alteración del flujo sanguíneo cerebral que determinarían un compromiso del metabolismo del tejido neuronal y glial que tienen muy altos requerimientos energéticos. La vía final común es el edema cerebral (vasodilatación de capilares, edema intersticial y citotóxico) con aumento de la presión intracraneana.⁹ Como diferencia fundamental con la encefalitis, el LCR de esta entidad no presenta pleocitosis. ⁷

3. Encefalopatía inflamatoria

La COVID-19 a nivel sistémico, puede determinar una desregulación inmunitaria con liberación masiva de citoquinas (IL-6, IL-2, IL-7, INF γ , y FNT α , entre otras) que es la llamada "tormenta de citoquinas" por el síndrome de activación macrofágica, y que tiene su correlato en el SNC con la disrupción de la BHE y activación de la glía (microglía y astrocitos), causando neuroinflamación. Esto es causa de encefalopatías severas. Se ha descrito un caso de encefalopatía necrótica aguda que obedece a esta causa.

4. Hipertrombicidad

Hay una predisposición a la trombosis tanto arterial como venosa en los pacientes con COVID-19, causada por el estado de hiperinflamación ya referido, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis.¹⁰ Se ha reportado un aumento en la incidencia de enfermedad cerebrovascular, de síndrome de anticuerpos antifosolípidos¹¹ y CID en estos pacientes.

5. Afectación del Sistema nervioso periférico (SNP)

Neuroepitelio olfatorio

El epitelio nasal se subdivide en epitelio respiratorio y epitelio sensorial olfatorio. Estudios en modelos animales y humanos de mucosa nasal sugieren que el SARS-CoV2 no infectaría a las neuronas de este epitelio en forma primaria, pero sí a su tejido epitelial de sostén. La afectación de este tejido de sostén interferiría con la función y/o dañaría en forma secundaria al neuroepitelio (epitelio sensorial olfatorio) por dos vías, por un lado, por la respuesta inflamatoria generada y por otro, por la alteración de la homeostasis local. Esta hipótesis se sustenta en que algunas de las células del epitelio respiratorio expresan el receptor hACE2, y la proteasa de la proteína S TMPRSS2, pero ninguna de estas dos proteínas se expresa en las neuronas olfatorias maduras.⁶

Otra hipótesis complementaria que explicaría estos síntomas postula que SARS-CoV2 afectaría la síntesis de neurotransmisores claves, ya que la hACE2 co-regula la DOPA-decarboxilasa, esencial en la síntesis de la dopamina y la serotonina. La serotonina es indispensable para la normal función del gusto.¹²

Radiculopatías y neuropatías

Si bien no puede descartarse en forma certera la afectación viral directa sobre el SNP, la evidencia sugeriría que el principal mecanismo neuropatogénico sería inmunomediado. Los síndromes polirradiculopáticos agudos post infecciosos descritos son similares a los observados para otras etiologías infecciosas. Se ha descrito algún caso para-infeccioso.

6. Afectación del músculo esquelético

La miositis con aumento serológico de los marcadores de lesión muscular es de las manifestaciones más frecuentemente referidas de la infección de SARS-CoV2. Si bien el miocito expresa la hACE, no está claro que su afectación sea por daño viral miopático directo, o por una combinación de factores (inflamación sistémica, alteración de la función hepática y / o renal).

Síndromes neurológicos

1. Sistema nervioso central

En la serie de casos más grande publicada a la fecha, de 214 pacientes de tres hospitales de Wuhan, un 25% tenía síntomas neurológicos atribuibles al SNC.¹³

Es de destacar, que un porcentaje considerable de estos síntomas neurológicos son inespecíficos y estén probablemente vinculados a infección sistémica (cefalea 13%, mareos 17%).¹³

Con un alto grado de incertidumbre podría decirse que el compromiso del SNC por SARS-CoV2 sería poco frecuente y estaría relacionado con cuadros más graves, en pacientes más añosos y con comorbilidades.

Encefalopatía

En la serie de casos ya mencionada, se describen síntomas como depresión de vigilia y/o síndrome confusional en un 8% de los pacientes, ataxia en un 3% y crisis epilépticas en un 0,5%.¹³ Todos estos síntomas pueden deberse a encefalopatía. Como ya fue referido, se trata de un estudio retrospectivo, en el cual carecemos de valoración neurológica clínica y paraclínica completa.

En otra serie de 58 pacientes críticos con síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19 confirmado por PCR, se constató síntomas neurológicos en el 84% de los casos. Al levantarse la sedación, el 69% estaba excitado, dentro de estos el 65% se debía a un síndrome confusional, 67% mostraba signos de liberación piramidal (hiperreflexia, Babinski). De los 45 casos dados de alta, el 33% (26% del total), presentaba signos de síndrome disejecutivo. En cuanto a la paraclínica realizada: la RM encefálica (13 casos) mostró realce leptomeníngeo en 8/13, en 3/13 se encontró pequeños ataques cerebrovasculares (ACV), 2 agudos y 1 subagudo, en la perfusión realizada en 11/13, todos mostraban hipoperfusión frontal. 8 casos se estudiaron con EEG, de los cuales sólo 1 mostró enlentecimiento frontal difuso. El estudio del LCR fue realizado en 7/58, en ninguno se detectó PCR para SARS-CoV2.¹⁴

La Sociedad Española de Neurología creó un registro de manifestaciones y complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. De 92 casos analizados (del 17 de marzo al 12 de abril) 28% presentaron síndrome confusional o encefalopatía leve a moderada, 8% una encefalopatía grave o coma, 12 % presentó crisis epilépticas, de los cuales 4% se presentó con un *status epilepticus*.¹⁵

Por último, cabe mencionar un reporte de caso, de una encefalopatía asociada a COVID-19 en un paciente de 74 años, con múltiples comorbilidades, que presentaba una secuela encefálica de un ACV cardioembólico y en cuyo EEG se evidenció enlentecimiento difuso del ritmo de fondo, enlentecimiento focal temporal izquierdo (coincidente con la secuela) y descargas epileptiformes temporales izquierdas. El estudio del LCR evidenció una leve hiperproteorraquia, con glucosa normal y número de células normales (4 glóbulos blancos).¹⁶ No se debe olvidar que una de las causas de fluctuaciones en la vigilia y el estado de la conciencia es el estado epiléptico no convulsivo.¹⁷

Ataque cerebrovascular

Es la segunda manifestación más frecuente en el registro español representando el 23% de las manifestaciones neurológicas.¹⁵

El 3% de los pacientes de la serie de casos de Mao, ya referida, presentó ACV, con respecto a su naturaleza en el 2% fue isquémico y en el 0,5% hemorrágico.¹³

En otra serie de casos de Wuhan publicada por Li, el 6% de 221 pacientes presentó un ACV, 5% isquémico, 0,5 % hemorrágico y 0,5% trombosis venosa cerebral.¹⁸ Los factores de ries-go reportados fueron la edad, el tener factores de riesgo cardiovasculares clásicos (FRCV), la presencia de un síndrome inflamatorio y la hipercoagulabilidad.¹⁸

En una comunicación, publicada en la *Neurology Today* el Dr Alessandro Pezzini, neurólogo de Brescia, Italia, refiere un aumento de los casos de ACV que les llega y lo vincula a la hiper-coagulabilidad asociada al COVID-19.¹⁹

La hipercoagulabilidad vinculada al SAAF fue la etiología propuesta en tres pacientes CO-VID-19 grave en UCI que presentaron ACV isquémicos agudos múltiples.¹¹

Recientemente se publicó una serie de 5 pacientes jóvenes (< 50 años) con ACV por oclusión trombótica de grandes vasos. En todos ellos se confirmó la infección por SARS-CoV2 por PCR, tres de ellos tenían FRCV: HTA, DM, DSL, un caso había tenido un ACV leve previo. Los tres casos con factores de riesgo vascular fueron quienes presentaron valores elevados de ferritina y D-Dímeros. Por otro lado, la clínica respiratoria para los 5 casos fue leve o nula.²⁰

Meningoencefalitis / encefalitis

Entidad muy poco frecuente, se encuentran 3 reportes de casos en la literatura.

Estos pacientes se presentaron con signos encefalíticos (fluctuaciones de vigilia, irritabilidad, signos de liberación piramidal) y signos de irritación meníngea (rigidez de nuca) en el contexto de una enfermedad tipo influenza con fiebre, que en dos de los casos asoció una neumonitis.²¹ El otro caso se presentó con crisis epilépticas que evolucionaron a un estado de mal epiléptico por lo que ingresó a UCI.²²

El estudio del LCR en todos los casos mostró un líquido claro, con aumento de la presión de apertura. En uno de ellos se evidenció una hiperproteíorraquia (275,5 mg/L), con el resto de los valores normales y PCR para SARS-CoV2 negativo.²¹ En otro caso, todos los valores analíticos fueron normales y el PCR fue igualmente negativo.²³ En el tercer caso, había una discreta pleocitosis 12/mm³ a predominio de linfo-mononucleares (10/ mm³)²¹ y el PCR para SARS-CoV2 fue positivo.²¹

En cuanto a la neuroimagen las tres TC de cráneo están referidas como normales, en el paciente con el estado de mal epiléptico se realizó una RM que mostró hiperintensidad en FLAIR en el lóbulo temporal mesial y el hipocampo homolateral y en difusión se encontró hiperintensidad en la pared del cuerno inferior del ventrículo lateral, (estos pueden ser signos de encefalitis, pero también se ven en los estados de mal epiléptico). Es de resaltar que dos de los tres pacientes mejoraron al mejorar la clínica pulmonar y fueron dados de alta.^{21, 23}

En el registro de casos españoles, existiría otro caso catalogado como encefalitis, pero carecemos de otros detalles.¹⁵

Encefalopatía aguda necrótico hemorrágica

Esta es una entidad rara en la población adulta, que está vinculada a desregulación de citoquinas en el SNC como respuesta a infecciones virales. Se ha reportado un caso, en una paciente que se presentó con fiebre y tos de tres días de evolución y depresión de vigilia. Se realizó diagnóstico de COVID-19 por PCR de muestra nasofaríngea. La RM encefálica fue compatible con una encefalopatía aguda necrótico hemorrágica. El estudio de LCR estuvo limitado por tratarse de una punción traumática y no se realizó la búsqueda de SARS-CoV2.²⁴

2. Sistema nervioso periférico

En la serie de Mao, los síntomas del SNP afectaron al 9% de 214 pacientes hospitalizados.¹³ No necesariamente estarían relacionados a una enfermedad más grave.

Disfunción del gusto y el olfato

Su incidencia varía dependiendo de que se trate de pacientes hospitalizados o ambulatorios. Entre los ambulatorios el 59–86% refiere anosmia, mientras que sólo un 5–35% de los pacientes hospitalizados lo hace.²⁵

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en 12 hospitales europeos que reclutó 417 pacientes con COVID-19 leve a moderada, el 86% presentó disfunción olfatoria (80% anosmia, 20% hiposmia, 13% fantosmia y 32% parosmia).²⁶ La disfunción gustativa, interpretada como la reducción, distorsión o desaparición de la capacidad de saborear los alimentos fue evidente en 82% del total de casos.²⁶ Se postula que esta última estaría relacionada con la hiposmia, ya que el sabor es una combinación entre las aferencias olfatorias y las gustativas.

En otro estudio realizado en San Diego, California sobre 59 pacientes con COVID-19 diagnosticado por PCR, el 68% presentó alteraciones del olfato y 71% del gusto.²⁷

Si bien, la anosmia y la alteración del gusto en un paciente con enfermedad tipo influenza serían marcadores independientes de COVID-19, (aumentan en 6 a 10 veces la probabilidad de ser positivo; anosmia: OR 10,9, 95% CI: 5,08- 23,5; alteración del gusto: OR 10,2 95% CI 4,74-22,1).²⁷ También, estarían relacionados con un mejor pronóstico. Los COVID-19 anósmicos tendrían 10 veces menos chances de progresar a una forma más grave, medido esto como necesidad de ser hospitalizado (OR: 0,09, 95% CI: 0,01-074).²⁵

Las manifestaciones nasales clásicas (rinorrea, obstrucción nasal) serían menos frecuentes e intensas en los pacientes con COVID-19,²⁸ sin embargo, 80% de los pacientes sin rinorrea ni obstrucción nasal presentaron hiposmia o anosmia.²⁶ Esto evidencia que se trata de una verdadera afectación neurosensorial. Por otro lado, en un mismo individuo los síntomas fluctúan a lo largo del tiempo, por lo que se piensa estarían determinados por una alteración en la neurotransmisión o en la función neuronal más que por la muerte de las neuronas sensoriales olfatorias.¹²

Teniendo en cuenta la relación temporal entre la aparición de la disfunción olfatoria/ gustativa y el resto de los síntomas, en el estudio europeo multicéntrico en el 12% de los casos esto sucedió antes y en el 65% concomitantemente o después. En cuanto a su resolución, los datos varían y estaría relacionada con la mejoría clínica de la enfermedad. En la serie de pacientes de Yan el 73% habían mejorado entre las 2 y 4 semanas del inicio de los síntomas.²⁷ Mientras que en la serie de casos europea el 63% de los casos estos síntomas persistían aún luego de la resolución de los otros síntomas respiratorios y generales.²⁶ De los pacientes que mejoraron, la mayoría lo hizo en los 8 días contados desde la desaparición de los otros síntomas.²⁶

Polirradiculpatías agudas

Síndrome de Guillain Barré

Reporte de 7 casos^{29 30 31 32}

Toscano et al. lo encontró en el 0,3 – 0,4% (4) de entre 1000 y 1200 pacientes ingresados en tres hospitales del norte de Italia entre el 28 de febrero y el 21 de marzo.³⁰

Los 7 pacientes presentaron la clínica clásica de paresia ascendente con arreflexia. En todos se confirmó la presencia de SARS-CoV2 por PCR mediante hisopado nasofaríngeo (6) o serología (1). La media entre el inicio de los síntomas respiratorios y la aparición del síndrome de Guillain Barré fue de 7,6 días (0- 14). El análisis del LCR mostró en 3 casos disociación albúmino citológica y en dos casos no se encontró aumento de proteínas, ni pleocitosis. El PCR para SARS-CoV2 en líquido fue negativo en 5 de ellos. (No se realizó el estudio del LCR en 2 casos). El estudio electrofisiológico fue compatible con una variante axonal en 3 y desmielinizante en 3 pacientes. (No se realizó en un caso)

Síndrome de Miller Fischer

Reporte de 2 casos^{30 33}, ambos con confirmación de COVID-19 por PCR. La media del inicio entre la infección respiratoria y la clínica neurológica fue de 7,5 días (5 a 10 días) El análisis del LCR presentó disociación albúmino citológica y PCR negativo para SARS-CoV2 en ambos. Estudio electrofisiológico mostró un patrón axonal en 1 caso.

Polineuritis craneal

Reporte de un paciente que tres días antes de la consulta comienza con diarrea, fiebre y ageusia. Agrega paresia bilateral del VI par craneal y arreflexia generalizada. Se confirma COVID-19 por PCR de muestra nasofaríngea. El estudio del LCR demostró disociación albúmino citológica y el PCR para SARS-CoV2 fue negativo.³³

Referencias bibliográficas

1. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020 Apr 11;413:116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832. Epub ahead of print. PMID: 32299017; PMCID: PMC7151535.
2. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of COVID-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 22. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00201. [Epub ahead of print]
3. Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., and Syeda, H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (7), 995–998.
4. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism”. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr 15;11(8):1192-1194. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00174. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32233443; PMCID: PMC7153046.
5. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25915. doi:10.1002/jmv.25915
6. Brann D H, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084> [preprint]
7. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020 May 1;70(9):311-322. doi: 10.33588/rn.7009.2020179. PMID: 32329044.
8. Martínez Hernández E, Velasco Fargas R. Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. En: Ezpeleta D, García Azorín D. *Manual COVID-19 para el neurólogo general.* Madrid. Ediciones SEN; 2020. 25-31.
9. Multifocal, Diffuse, and Metabolic Brain Diseases Causing Delirium, Stupor, or Coma in: Posner J, Saper C, Scheff N, Plum F. *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma.* New York: Oxford University Press; 2007. 179-296.
10. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 17. E-published DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.031
11. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17): e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268022; PMCID: PMC7161262.
12. Finsterer J, Stollberger C. Causes of hypogeusia/hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol.* 2020 Apr 20. doi: 10.1002/jmv.25903. Epub ahead of print. PMID: 32311107.
13. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
14. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2008597. [Epub ahead of print]
15. García-Moncó JC, Erro ME, García Azorín D, et al. Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2. En: Ezpeleta D, García Azorín D. *Manual COVID-19 para el neurólogo general.* Madrid. Ediciones SEN; 2020. 37-46.
16. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020 Mar 21;12(3):e7352. doi: 10.7759/cureus.7352. PMID: 32328364; PMCID: PMC7170017.
17. Mániz Miró JU, Díaz de Terán FJ, Alonso Singer P, et al. Uso de la electroencefalografía urgente por el neurólogo de guardia: utilidad en el diagnóstico del estatus epiléptico no convulsivo. *Neurología.* 2018 Mar;33(2):71-77. doi: 10.1016/j.nrl.2016.05.007. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27448521.
18. Li Y, Wang M, Yifan Z et al.,. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study (3/3/2020). Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>

19. Talan, J. COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly-Defined Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus. *Neurology today / American Academy of Neurology* 2020, Mar. <https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>
20. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 Apr 28. doi: 10.1056/NEJMc2009787. Epub ahead of print. PMID: 32343504.
21. Yin R, Feng W, Wang T, et al Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25888. Epub ahead of print. PMID: 32293714
22. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020; pii: S1201-9712(20)30195-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
23. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 10:S0889-1591(20)30465-7. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017. Epub ahead of print. PMID: 32283294; PMCID: PMC7146652.
24. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. 2020 Mar 31:201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187. [Epub ahead of print]
25. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in Covid-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 24. doi: 10.1002/alr.22592. Epub ahead of print. PMID: 32329222.
26. Lechien, J.R., Chiesa-Estomba, C.M., De Siati, D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
27. Yan CH, Faraji F, Prajapati D et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Apr 12. doi: 10.1002/alr.22579. Epub ahead of print. PMID: 32279441.
28. Xydakis MS, Dehghani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 15:S1473-3099(20)30293-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0. Epub ahead of print. PMID: 32304629; PMCID: PMC7159875.
29. Virani A, Rabold E, Hanson T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases.* 2020 Apr 18:e00771. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00771. Epub ahead of print. PMID: 32313807; PMCID: PMC7165113.
30. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17:NEJMc2009191. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub ahead of print. PMID: 32302082; PMCID: PMC7182017.
31. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Clin Neurosci.* 2020;S0967-5868(20)30882-1. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.062
32. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5. Epub 2020 Apr 1
33. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020, 10.1212/WNL.0000000000009619; DOI:10.1212/WNL.0000000000009619



Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

Dirección: Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela",
Piso 16. Av. Italia, S/N.

Montevideo, 11600. Uruguay.

Mail: clinfec@fmed.edu.uy

Tel/Fax: (+598 2) 4876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy