

Manifestaciones Neurológicas en COVID-19: estudio de revisión

Neurological Manifestations in COVID-19: review study
Alvarez Melissa¹, Córdoba Pamela¹, González-Hernández Jorge²

¹Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Chile

²Médico Neurólogo, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae; Hospital de Urgencia Asistencia Pública. Chile

Correspondencia Dra. Melissa Alvarez: ma312@uft.edu

Resumen

La infección por el nuevo SARS CoV 2 y su manifestación clínica, COVID-19, posterior a su brote en la ciudad de Wuhan, China, se ha convertido en una pandemia mundial, teniendo como consecuencia numerosas muertes y el colapso de los servicios de salud. Sus síntomas más comunes son los respiratorios, fiebre y mialgias, sin embargo, a medida que pasa el tiempo se han logrado identificar manifestaciones en otros sistemas. Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia respecto a las manifestaciones neurológicas, tanto del sistema nervioso central como periférico en pacientes cursando con la enfermedad COVID-19. La evidencia disponible hasta el momento consiste en reportes de casos, pequeñas series de pacientes y algunos estudios con autopsias, demostrando una importante frecuencia de síntomas neurológicos en pacientes críticos y con alta comorbilidad. Dentro de lo reportado está la cefalea, compromiso de conciencia, hiposmia e hipogeusia, y la asociación a cuadros de Accidente Cerebro Vascular, Guillain Barré y Encefalitis, entre otros. Sin embargo hasta ahora, no se ha logrado comprobar causalidad directa de estas manifestaciones por el virus.

Abstract

The infection with the new SARS CoV 2 and its clinical manifestation, COVID-19, after its outbreak in the city of Wuhan, China, has become a global pandemic, resulting in numerous deaths and the collapse of health services. Its most common symptoms are respiratory, fever and myalgia, however, as time goes by, manifestations in other systems have been identified. This paper aims to review the evidence regarding neurological manifestations of both the central and peripheral nervous system in patients with COVID-19 disease. The evidence available so far consists of case reports, small patient series and some studies with autopsies, showing a significant frequency of neurological symptoms in critical patients with high comorbidity. Among the reported symptoms are headache, consciousness impairment, hyposmia and hypogeusia, and the association with cerebrovascular accidents, Guillain Barré

and encephalitis, among others. However, until now, it has not been possible to prove direct causality of these manifestations by the virus.

Introducción

El virus SARS-Cov-2 corresponde a un virus ARN (ácido ribonucleico) de la familia de los Coronavirus, que característicamente generan enfermedad respiratoria o entérica en animales. Hasta diciembre del año 2019, solamente se habían detectado 4 tipos de coronavirus que podían causar enfermedad en seres humanos (Huang 2020). En enero del año 2020, se logra identificar este nuevo virus SARS CoV 2 en China, posterior a un brote de neumonía que estaba generando mortalidad, específicamente en la ciudad de Wuhan.

Actualmente, a la patología respiratoria inducida por éste virus se le denominó, por la Organización Mundial de la Salud, como “COVID-19” y puede ir desde un resfrío común, hasta ser potencialmente mortal (de Francisco 2020).

El método de transmisión del virus es a través de gotitas, las que se generan al toser, estornudar o hablar. Éstas gotitas tienen la capacidad de desplazamiento de hasta 1.5 metros, como también poseen la característica de contaminar superficies. Al tener contacto con el virus, éste puede ingresar a través de mucosa nasal, oral y/o ocular. Una vez que el virus ingresa al huésped, tiene un periodo de incubación variable, que va desde 2 a 14 días (Espeleta 2020).

Además, es importante destacar, que no todos los pacientes son sintomáticos, pero sí todos generan transmisión del virus, motivo por el cual resulta más compleja la prevención de la infección (Espeleta 2020).

Al 26 de junio a nivel mundial hay un total de 9.473.214 casos confirmados y 484.249 fallecidos (Organización mundial de la salud). En Chile, hay un total de 263.360 de contagiados y de estos 34.861 se encuentran activos, 1.772 en ventilación mecánica invasiva y 5.068 personas fallecidas (Ministerio de salud de Chile).

En un estudio con 32.583 casos confirmados de COVID-19, las mujeres tenían una tasa levemente más alta de casos en comparación con los hombres (51,6% vs 48,4%), pero estos tenían más probabilidades de tener una enfermedad grave o crítica (1.7% vs 2.8%) (Pan 2020).

La mayoría de los estudios sugieren que la edad media de inicio es de 55 años y se manifiesta con mayor frecuencia fiebre, tos y fatiga, que en algunos pacientes puede ir acompañada de secreción nasal, dolor de cabeza y otros síntomas (Huang 2020).

Se ha reportado que más de un tercio de los pacientes experimentaron varios síntomas neurológicos incluyendo la participación del sistema nervioso central, periférico y músculo esquelético (Jin 2020).

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia con respecto a las manifestaciones neurológicas en pacientes PCR (Reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction) COVID 19 positivos.

Metodología

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library y Scielo, utilizando las palabras claves “COVID” OR “Coronavirus” AND “Neurological” OR “Nervous System” OR “Hypogeusia” OR “Hyposmia”. Se incluyó las publicaciones consideradas relevantes para los objetivos del estudio.

Resultados

Pese al escaso tiempo transcurrido desde el inicio de la pandemia, contamos con amplia literatura respecto a las manifestaciones respiratorias del nuevo SARS CoV 2, como también múltiples publicaciones acerca de la posible asociación de este nuevo virus con alteraciones neurológicas.

En uno de los primeros reportes de manifestaciones neurológicas en pacientes COVID 19 en Wuhan, estudiando una muestra de 214 pacientes hospitalizados por neumonía, arrojó que un 36 % presentó síntomas neurológicos. Un 25% presentó síntomas del sistema nervioso central (mareos, cefalea, compromiso de conciencia), un 9% presentó síntomas del sistema nervioso periférico (hipogeusia, hiposmia, neuralgia) y un 11 % presentó daño musculoesquelético. Además, los síntomas neurológicos fueron significativamente más frecuentes en los casos severos comparados con los no severos (46% vs 30%) (neumonía severa definida por la organización mundial de la salud como fiebre o sospecha de infección respiratoria, más uno de los siguientes: FR>30 rpm; distrés respiratorio severo; o SpO₂ ≤ 93% ambiental) (Mao 2020).

En Estados Unidos se reportaron 4 casos de pacientes COVID 19 positivos, adultos mayores (83 +/- 10 años) que cursaron con alteración del estado mental como síntoma inicial de la enfermedad. Todos los pacientes tenían comorbilidades, demencia y habitaban en centros de acogida. El cuadro se caracterizó por confusión, agitación psicomotora y pérdida de apetito, en ausencia de fiebre, tos o dificultad respiratoria, por lo que fueron trasladados a centros de urgencias testeando positivo en PCR para SARS CoV 2, además de radiografías compatibles con neumonía. Dos de los pacientes fueron hospitalizados y se encuentran en condiciones críticas, mientras que los otros dos están en rehabilitación, pero continúan dependientes de oxígeno (Ward 2020).

En Francia se contactó a 259 pacientes ambulatorios testeados por SARS COV 2, de los que un 26% resultaron positivos. De estos, 24% refirió hipogeusia, un 20% hiposmia y un 17% ambos. En base a eso se postula el uso de estos síntomas como método de screening en pacientes con sospecha de infección por este virus (Bénézit 2020).

También existe el reporte de una paciente de 50 años COVID 19, que presentó una rara enfermedad llamada Encefalopatía Hemorrágica Necrotizante, la cual está asociada a otras

infecciones virales como la influenza y se manifiesta generalmente en población pediátrica. El cuadro inició con tos, fiebre y posteriormente alteración del estado mental. El laboratorio resultó negativo para influenza y positivo para SARS CoV 2 en PCR nasofaríngea, el LCR (líquido cefalorraquídeo) resultó negativo para virus Herpes Simplex 1 y 2, Varicela Zoster y Nilo occidental. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que realizaba tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétricas, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales (Poyiadji 2020).

En un estudio observacional de 58 pacientes con distrés respiratorio agudo por COVID-19, hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos en Estrasburgo Francia, se reportó agitación en un 69% al suspender el bloqueo neuromuscular, confusión según CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit) en 65% y alteración corticoespinal, como hiperreflexia, clonus de tobillo y reflejo extensor plantar en un 67% (Helms 2020).

En Italia se reportaron 5 casos de Guillain Barré en distintos centros, posterior a cuadro infeccioso por SARS CoV 2. Los síntomas neurológicos iniciaron después de 5 a 10 días, cursando con tetraplejía flácida arrefléxica, parestesia de extremidades, diplejía facial y, en tres de los casos, falla respiratoria. La punción lumbar mostró disociación albumino-citológica y PCR para SARS CoV 2 negativa. El screening para *Campylobacter Jejuni*, Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Virus Herpes Simple, Varicela Zoster, Influenza y VIH fue negativo en uno de los pacientes (en los otros no aparece detallado). En los tres pacientes que se midió anticuerpo antigangliósido, estos estaban ausentes. En los estudios electrofisiológicos la amplitud del potencial de acción compuesto estaba bajo, se observó potenciales de fibrilación y, en dos pacientes, latencias prolongadas. En la resonancia magnética se vió realce en las raíces nerviosas caudales en dos pacientes, en nervios faciales en uno y el resto sin alteraciones. Todos los pacientes fueron tratados con inmunoglobulina endovenosa y uno con plasmaféresis. Al momento de la publicación dos pacientes continuaban en ventilación mecánica, dos en terapia de rehabilitación por paraplejía y uno de alta con marcha normal (Toscano 2020).

En España se reportó, en pacientes infectados por COVID 19 diagnosticados por PCR SARS CoV 2 positiva en muestra nasofaríngea, un caso de síndrome de Miller Fisher, cursando con diplopía vertical, parestesias periorales e inestabilidad de la marcha y otro de polineuritis craneal con parálisis del sexto par y nistagmo, ambos presuntamente debido a una respuesta inmune aberrante al COVID-19. El LCR de ambos con presión de apertura normales, conteo celular normal, proteínas entre 60-80 mg/dl, glucosa normal, cultivos negativos y serología negativa incluyendo PCR para SARS CoV 2 (Gutiérrez 2020).

En Japón se reportó un caso de encefalitis asociada a COVID 19; fue un paciente de 24 años llevado a urgencias por convulsiones, compromiso de conciencia, rigidez de nuca y fiebre. Se manejó con intubación endotraqueal, ventilación mecánica y se trató con antibióticos, Aciclovir y corticoides endovenosos. Además con Levetiracetam y Favipiravir. El ARN SARS CoV 2 no fue detectado en el hisopado nasofaríngeo pero sí en el LCR. Los test para Anticuerpos IgM anti virus Herpes Simple y Virus varicela Zoster resultaron negativos en el suero. La RM

(Resonancia magnética) cerebral mostró hiperintensidad periventricular y en el lóbulo temporal medial derecho. Al momento del reporte el paciente continúa en cuidados intensivos recibiendo tratamiento (Moriguchi 2020).

En Madrid, España, se reportó la aparición de mioclono generalizado en 3 pacientes infectados por SARS CoV 2, dos hombres y una mujer entre 63 y 88 años, posterior a la fase inflamatoria del COVID 19. Estos mioclonos fueron desencadenados por estímulos táctiles, auditivos y al movimiento voluntario, de predominio en extremidades superiores, nasofaríngeos y faciales, con respuesta exagerada al sobresalto, en los 3 casos precedidos por anosmia e hipersomnia. Se sugiere su asociación con el virus por el aumento de su expresión y severidad en estos pacientes, descartando otras potenciales causas como alteraciones metabólicas importantes, hipoxia severa, efecto de medicamentos o presencia de anticuerpos. Las punción lumbar y neuroimágenes también resultaron normales. Los pacientes respondieron de manera favorable al tratamiento con metilprednisolona (Rabano 2020).

Avula et al, reportaron una serie de 4 pacientes COVID 19 verificados por PCR nasofaríngea en USA, con accidente cerebrovascular isquémico en etapas tempranas de la enfermedad y confirmados con neuroimagen. La edad promedio de los casos fue de 81 años, con factores de riesgo en común como hipertensión arterial y dislipidemia. Todos ingresaron con focalidad neurológica y síntomas respiratorios. En los hallazgos de neuroimagen se observaron infartos en territorio de la arteria cerebral media en todos los casos. Dentro del estudio etiológico se descartaron arritmias y se detectó la presencia de estenosis moderada en arteria cerebral media y oclusión de arteria carótida interna en su origen en un caso. En los que se pidió dímero D, este se encontraba elevado. Tres de los pacientes reportados requirieron intubación endotraqueal y los familiares decidieron limitar esfuerzo terapéutico (Avula 2020).

En Nueva York se presentaron 5 casos de infarto cerebral de grandes vasos en pacientes menores de 50 años, con diagnóstico por PCR de infección por SARS CoV 2. Tres de los cinco tenían factores de riesgo como hipertensión, dislipidemia y diabetes. Al ingreso todos presentaron focalidad neurológica con una media de NIHSS (National institute of Health Stroke Scale) de 17 puntos, sin síntomas respiratorios o muy leves. En la angiotomografía se observaron trombos en la arteria carótida interna a nivel de la bifurcación cervical, en la arteria cerebral media y arteria cerebral posterior. El estudio etiológico con ecocardiograma y resonancia magnética de cabeza y cuello no revelaron la fuente del trombo (Oxley 2020).

Se reportó el caso de una trabajadora del área de la salud de 36 años, con antecedente de tabaquismo activo, que cursó con hemiplejia braquio crural derecha y afasia global. La tomografía cerebral mostró un infarto en territorio de arteria cerebral media izquierda con leve desviación de la línea media. La angiotomografía evidenció la oclusión de la arteria carótida interna, cerebral media y cerebral anterior izquierdas, con un trombo libre en la aorta ascendente, sin signos de ateromatosis. La tomografía torácica mostró una neumonía bilateral y signos de embolismo pulmonar agudo bilateral. La PCR para SARS CoV 2 resultó positiva. Por el tiempo transcurrido se descartó craniectomía y la paciente falleció a las 72 hrs desde el ingreso (González 2020).

En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, 5% presentaron ictus isquémico, 0,5% trombosis de seno venoso cerebral y 0,5% una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer COVID-19 grave, tener una historia previa de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D) (Bender 2020).

En cuanto a estudios de autopsias, los resultados son controvertidos. En Alemania se realizaron autopsias a 6 pacientes con COVID-19 grave, entre 58-82 años, que fallecieron a causa de herniación cerebral posterior a hemorragia masiva, tromboembolismo pulmonar o falla cardiorrespiratoria. Dentro de los hallazgos en tejido de parénquima y tronco cerebral, se encontró que todos presentaron meningitis linfocítica y en 5 de los individuos se reportó encefalitis; otras alteraciones fueron hemorragias petequiales difusas y degeneración axonal (von Weyhern 2020). Por otra parte en un hospital de Boston, Estados Unidos, se realizaron autopsias a 18 pacientes con edad media de 62 años, también infectados por SARS CoV 2 y que murieron a causa del virus. Dentro de los síntomas neurológicos se observó mialgia, cefalea e hipogeusia. Los resultados histopatológicos mostraron daño hipóxico isquémico agudo en tejido cerebral y cerebelar en todos los pacientes, sin presencia de trombos o vasculitis; el bulbo olfatorio tampoco presentó anormalidades y no se observó encefalitis (Solomon 2020).

Discusión

A pesar de contar con múltiples reportes de casos con manifestaciones neurológicas asociados a infección por SARS CoV 2, aun no se cuenta con datos de la evolución a mediano y largo plazo de estas (Espeleta 2020).

Los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones neurológicas aún no están completamente dilucidados, así como su relación causal a la infección por el virus, a reacción autoinmune, por azar o por el contexto de un paciente crítico.

En etapas prodrómicas, pareciera que la hiposmia e hipogeusia tienen una mayor incidencia. Algunos estudios han demostrado la capacidad del SARS CoV de causar muerte neuronal en ratas, invadiendo el cerebro vía nasal a través del epitelio olfatorio. Esta ruta transcribrial podría explicar la aparición de hiposmia en este tipo de pacientes (Mannan 2020).

El compromiso de conciencia, es frecuente en pacientes graves y con comorbilidades, en especial hipertensos; sin embargo, la fisiopatología y la relación de estos síntomas con la infección viral no está clara. De acuerdo a la evidencia disponible, parece ser que en la mayoría de los casos los factores tóxico-metabólicos son los más comunes, siendo la infección viral directa del SNC dudosa (Michalicová 2017). Los pacientes con infección con COVID-19 severa, que cursan con hipoxia y shock, están más expuestos a tener compromiso de conciencia de origen tóxico metabólico (Abdenmour 2012). Existe además, un probable daño neuronal

como consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que genera daño multiorgánico y en casos severos edema cerebral (Fu 2020).

Respecto al accidente cerebrovascular asociado a Covid, parece ser un hallazgo más frecuente que lo esperable por azar. En cuanto a la fisiopatogénesis, es conocido que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de la ECA2 en las células del endotelio, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial. Esto, junto con la presencia de trombocitopenia, tormenta de citoquinas, aumento del dímero D, microangiopatía y trastornos de la coagulación, son factores que pueden contribuir al aumento del riesgo de ictus, tanto isquémico como hemorrágico (Carod 2020, Wang 2019)

En algunas manifestaciones neurológicas, como la aparición de mioclonías, Guillain Barré y encefalopatía hemorrágica necrotizante, se postula que el daño podría estar mediado por el sistema inmune. Los coronavirus tienen capacidad para infectar los macrófagos, la astrogliá y la microglía, y experimentos en líneas celulares han mostrado que las células gliales son capaces de secretar factores proinflamatorios, como interleucina 6, interleucina 12, interleucina 15 y factor de necrosis tumoral alfa, tras la infección por coronavirus (Carod 2020).

Actualmente no se cuenta con estudios sistemáticos de resultados en análisis de líquido cefalorraquídeo ni de neuroimágenes en los casos de sospecha de alteración neurológica por COVID 19. Probablemente, el número acotado de publicaciones con estudio exhaustivo de los casos se deba a la falta de seguridad por parte del personal médico por el riesgo latente de infección y la saturación de los sistemas sanitarios en el contexto de la pandemia. (Hanley 2020)

En base a datos de epidemias previas, algunos expertos han postulado que en adición al estrés psicológico asociado a la pandemia, los efectos directos del virus y la subsecuente respuesta inmunológica del huésped sobre el sistema nervioso central, podrían causar alteraciones neuropsiquiátricas a largo plazo, como encefalopatías, cambios de personalidad, psicosis o disfunción neuromuscular (Troyer 2020). Sin embargo, aún no existen estudios de seguimiento a pacientes por el nuevo SARS CoV 2, para demostrar tal asociación.

Hasta ahora, no es posible estimar la proporción de pacientes con COVID 19 que presentan síntomas o síndromes neurológicos. En general los trabajos publicados son anecdóticos o son series de pacientes graves, donde las manifestaciones y complicaciones neurológicas fueron un objetivo secundario o pasaron desapercibidas (Espeleta 2020).

Sugerencias

Debido a la falta de exámenes de apoyo en los casos reportados, sugerimos instaurar un protocolo de estudio sistemático en pacientes COVID 19 que presenten alguna manifestación neurológica, para constatar relación y causalidad.

En pacientes que cursan con delirium de causa desconocida, sugerimos realizar PCR para SARS CoV 2, ya que ha sido reportado como síntoma inicial.

Cuando hay debut de un cuadro con compromiso de conciencia y convulsiones compatible con encefalitis, en tiempos de pandemia recomendamos el estudio habitual, incluyendo PCR para SARS CoV 2.

Los pacientes con mioclonías durante la fase inflamatoria de la enfermedad por COVID 19, en que se descarten otras causas, se pueden beneficiar del uso de terapia esteroideal.

Realizar PCR nasofaríngea a pacientes con hiposmia o hipogeusia aguda, podría mejorar la detección temprana de SARS CoV 2, ya que estas manifestaciones se han observado en gran porcentaje de pacientes que aún no presentan otros síntomas respiratorios.

En pacientes cursando con cuadro de accidente cerebrovascular recomendamos realizar PCR para SARS CoV 2 y la protección del personal de la salud mientras no se descarte. (Sonepsyn 2020)

Debido a que la causalidad de las manifestaciones neurológicas por el virus SARS CoV 2 aún no está completamente definida, recomendamos siempre realizar un estudio completo descartando otras etiologías.

Se sugiere protocolizar la PCR para SARS CoV 2 en LCR, lo que permitiría mejorar los estudios etiológicos.

Resulta interesante además, dejar planteado que sería de utilidad clínica poder realizar estudios de seguimiento a pacientes con patologías neurológicas y sus complicaciones específicas posteriores por infección SARS CoV 2.

Referencias

1. Abdenmour L, Zeghal C, Dème M, et al. Interaction brain - lungs. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31:e101-7.
2. Andreu D., Guerrero R., Navia V. Orientaciones para la atención de las personas con Ataque Cerebrovascular durante la pandemia SARS CoV 2. *Sonepsyn*. 2020 https://www.sonepsyn.cl/web/covid19/orientacion_sars_cov.pdf
3. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020; 87: 115-119.
4. Bender J, Castellón R, Mendieta M. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* 2020; 10(2).
5. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *Lancet Infect Dis* 2020; S1473-3099(20)30297-8.
6. Carod F. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70:311-322.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507-513.
8. Craen A, Logan G, Ganti L. Novel Coronavirus Disease 2019 and Subarachnoid Hemorrhage: A Case Report. *Cureus* 2020; 12(4): e7846.
9. De Francisco ALM, Pérez JL. Coronavirus y Riñón. Actualización completa al 25 de mayo 2020. Hospital Universidad de Valdecilla. Santander. 2020
10. Ezpeleta D., Garcís D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ediciones SEN. 2020
11. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2 Mediated Inflammatory Responses: From mechanisms to potencial therapeutic tools. *Virol Sin*. 2020; 1-6.
12. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202:415-424.
13. Wei G, Zheng N, Yu H, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720.
14. González T, Luna A, Moreno A, et al. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020; [published online ahead of print, 2020 Apr 30] 10.1111/ene.14286.
15. Gutiérrez C, Méndez A, Rodrigo S, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. 10.1212/WNL.0000000000009619.
16. Hanley B, Lucas S, Youd E, et al. Autopsy in suspect COVID-19 cases. *J Clin Pathol* 2020; 73:239-242.
17. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268-2270.
18. Huang X, Wei F, Hu L, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med* 2020; 23:268-271.

19. Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020; 5:146-151.
20. Li YC., Bai WZ., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of Covid - 19 patients. *J Med Virol* 2020; 92: 552-555.
21. Mannan A, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience* 2020; 11: 995-998.
22. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020; 77:683-690.
23. Michalíková A., Bhide K., Kovac A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol* 2017; 61: 393 – 400.
24. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Plan de acción coronavirus, COVID 19. Revisado en: https://www.gob.cl/coronavirus/?gclid=Cj0KCCQjw0YD4BRD2ARIsAHwmKVnrzGQzgXGEc10AodJsc-GtJbNQSs6yDRIOwa4JDjc_HWNhzsvSRiEaAs0pEALw_wcB
25. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 94: 55-58.
26. Oxley T, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N ENGL J MED* 2020; 382:e60.
27. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1915–1923.
28. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020; [published online ahead of print, 2020 Mar 31];201187. doi:10.1148/radiol.2020201187.
29. Rábano P, Bermejo L, Méndez A, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology* 2020; {Published Ahead of Print on May 21, 2020 as 10.1212/WNL.0000000000009829}
30. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer S. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front CellNeurosci.* 2015; 9: 28.
31. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574-2576.
32. Troyer E, Kohn J, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020; 87: 34-39.
33. Von C, Kaufmann I, Neff F, et al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *The Lancet* 2020; 395(10241):e109.
34. Wang H, Li X, Yan Z, et al. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: 1-2.

35. Ward C ,Figiel G, McDonald W. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020; [published online ahead of print, 2020 May 15]. 10.1016/j.jagp.2020.05.013. doi:10.1016/j.jagp.2020.05.013.
36. Wu Y, Xu C , Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity* 2020; 87: 18-22.
37. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol* 2020; 19:383-384.