

Secuelas neurológicas crónicas post-sars-cov-2

Karen Estefany Tite Landa

ktite2371@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-9089-5674>

Facultad de ciencias de la Salud
Universidad Técnica de Ambato
Ambato – Ecuador

Yessenia Magaly Cruz Castillo

ym.cruz@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-4642-885X>

Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Técnica de Ambato
Ambato – Ecuador

RESUMEN

El SARS-CoV-2 provoca secuelas neurológicas como las disfunciones del olfato y/o gusto generadas por la estancia de los pacientes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), existen reportes en los que se detalla la presencia de la anosmia, accidentes cerebrovasculares (ECV) puede ser consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad relacionado con la infección viral o con la respuesta del huésped, alteración de la conciencia, Síndrome de Guillain-Barré (SGB), estado epiléptico de novo y encefalopatía por lo que requieren de una neurorrehabilitación para intentar recuperar la capacidad funcional perdida. Determinar las secuelas neurológicas crónicas desarrolladas por SARS-CoV-2. Se utilizó una revisión bibliográfica en la literatura existente asociada con las secuelas neurológicas provocadas Post-SARS-CoV-2 de revistas científicas de las bases de datos de PubMed, SciELO, Springer, Elsevier, Science Direct y otros repositorios digitales. Las complicaciones del sistema nervioso central post-SARS-CoV-2 diagnosticadas con gran frecuencia son: encefalitis, meningitis, encefalomiелitis diseminada aguda, mielitis y encefalopatía acompañada de mialgias, mareo o fatiga. Se debe mantener un registro detallado de los pacientes que poseen complicaciones neurológicas ocasionadas por el SARS-CoV-2, para determinar las lesiones que aparecen y tratar de prevenirlas empleando fármacos para evitar la incapacidad o la muerte de otros pacientes.

Palabras clave: *neurológicas; complicaciones; infección; crónicas; prevención.*

Correspondencia: ktite2371@uta.edu.ec

Artículo recibido 05 enero 2023 Aceptado para publicación: 26 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Tite Landa, K. E., & Cruz Castillo, Y. M. (2023). Secuelas neurológicas crónicas post-sars-cov-2. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 5626-5646. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4849

Post-sars-cov-2 chronic neurological sequelae

ABSTRACT

SARS-CoV-2 causes neurological sequelae such as smell and/or taste dysfunctions generated by the stay of patients in the Intensive Care Units (ICU), there are reports detailing the presence of anosmia, Cerebrovascular accidents (CVD) can result from a hypercoagulable state related to viral infection or host response, altered consciousness, Guillain-Barré Syndrome (GBS), de novo status epilepticus, and encephalopathy, which requires a neurorehabilitation to try to recover the lost functional capacity. To determine the chronic neurological sequelae developed by SARS-CoV-2. A bibliographic review was used in the existing literature associated with Post-SARS-CoV-2 neurological sequelae from scientific journals from the databases of PubMed, SciELO, Springer, Elsevier, Science Direct and other digital repositories. The most frequently diagnosed post-SARS-CoV-2 central nervous system complications are encephalitis, meningitis, acute disseminated encephalomyelitis, myelitis and encephalopathy accompanied by myalgia, dizziness or fatigue. A detailed record of patients with neurological complications caused by SARS-CoV-2 should be kept, to determine the lesions that appear and try to prevent them using drugs to prevent the disability or death of other patients.

Keywords: *neurological; complications; infection; chronic; prevention.*

INTRODUCCIÓN

El brote de Wuhan se extendió a través de Europa y las Américas, las cuales emplearon estrategias de control de infecciones como el distanciamiento social, la falta de contacto personal, el cierre de negocios y servicios no esenciales, la cantidad de pacientes afectados por el Covid-19 exige un alto nivel de atención, lo que obliga a reasignar los recursos sanitarios y frenar las emergencias (Poyiadji et al., 2020)

El primer caso del nuevo Coronavirus SARS-CoV-2 en Ecuador se dio en los días finales febrero del 2020 en la ciudad de Guayaquil y de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ecuador presenta 564.238 casos confirmados mediante la prueba reacción en cadena de la polimerasa (PCR) por Covid-19 con 33.706 muertes hasta el 7 de enero de 2022, siendo el epicentro de la pandemia las provincias de la costa ecuatoriana, lo cual coincide con algunos indicadores reciente de la pobreza y salud emitidas por el instituto nacional de estadísticas y censos (INEC), es importante estudiar las secuelas neurológicas a largo plazo provocadas por la infección por SARS-CoV-2, para proporcionar conocimientos que facilite el manejo de los pacientes por parte de los galenos, previniendo el colapso de los sistemas de salud pública y se garantice el acceso a un tratamiento médico de calidad para los sectores urbanos y rurales, debido a que las secuelas neurológicas por el SARS-CoV-2 provocará en varios pacientes síntomas asociados con la encefalitis, crisis epilépticas, encefalopatías, mielitis, neuropatías, este tipo de conocimientos permite que se establezcan las estrategias para crear tratamientos médicos accesibles para toda la población, especialmente en aquellos sectores de creciente de pobreza (South et al., 2020)

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo principal analizar las secuelas neurológicas post-SARS-CoV-2, para ello, se emplearon revisiones sistemáticas empleando bases de datos consultadas como: PubMed, Sopas, UpToDate, Embase y Cochrane Library. La búsqueda de bibliografía no publicada incluyó: sitios como la Organización Mundial de la Salud. Se toman en cuenta únicamente a los artículos que cumplieron con una serie de parámetros para la obtención de información y que fueron emitidos desde diciembre de 2019, para lo cual se consideraron todos los estudios de investigación primarios, revisiones bibliográficas, guías y texto publicados en sitios web confiables sin tomar en cuenta el idioma de origen de estos documentos.

METODOLOGÍA

Para desarrollar el presente artículo, fue necesario realizar una revisión bibliográfica utilizando la literatura existente con información actualizada asociada con las secuelas neurológicas provocadas Post-SARS-CoV-2, almacenada en las bases de datos de PubMed, SciELO, Springer, Elsevier, Science Direct y otras revistas y repositorios digitales, los cuales son avalados por profesionales en las Ciencias de la Salud, además deben presentar una buena evidencia científica de los últimos 3 años, información que ha sido encontrada en inglés y español que servirán de soporte para realizar este tipo de estudios (Alejandro et al., 2021).

Las fuentes primarias de información empleadas en la revisión bibliográfica son aquellos documentos creados en base a una serie de eventos los cuales proporcionan una impresión personal sobre cualquier tipo de eventos durante un determinado lapso de tiempo, frecuentemente este tipo de información proporciona las bases para elaborar estudios investigativos más avanzados debido al tipo de datos que proporciona a la comunidad científica (Houvèssou et al., 2022).

RESULTADOS

Estructura y vías de replicación

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus que contiene una sola cadena positiva de ARN. Su capa exterior, que oscila entre los 60 y los 140 nm de diámetro, le confiere una morfología redonda u ovalada, su genoma contiene elementos específicos que favorecen la replicación viral y la producción de proteínas estructurales básicas (Mehta et al., 2020; Nepal et al., 2020). Se han aislado genomas completos que consisten en 29,903 pares de bases de ARN monocatenario de nueve pacientes en Wuhan, que están estrechamente relacionados (88%) con dos betas coronavirus aislados de murciélagos, los estudios filogenéticos han demostrado que los murciélagos son el huésped original y los huéspedes (J. de las M. S. Piedra et al., 2020) La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 detalló una semejanza entre el coronavirus del murciélago RaTG13 y ZXC21 entre el 96,2% y el 89% respectivamente, además, ese virus guarda una igualdad del 82% con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 se propaga por medio del uso de un huésped intermediario, el cual probablemente fue un Pangolín (Poyiadji et al., 2020). El genoma del SARS-CoV-2 posee en su estructura de composición interna un número variable de lecturas abiertas (ORF), las cuales son secuencias de ácido ribonucleico compuestas por 30000

nucleótidos, estos ORF se clasifican de acuerdo con su función, la 11/b codifica la estructura de las dos poliproteínas conocidas como pp1a y pp1b, la restantes utilizan otras proteínas accesorias y estructurales para codificarles de acuerdo con las necesidades de este virus. (Kotfis et al., 2020). El último genoma se encarga de establecer las condiciones con las cuales se codifican 4 proteínas estructurales empleadas en la infección y la estructura de la infección provocada por el SARS-CoV-2, las cuales son: la proteína M de membrana, la glicoproteína S de superficie, la proteína N de la nucleocápside, la proteína E de la cubierta, además este virus posee otras proteínas que son necesarias para interferir en las acciones utilizadas con las defensas del organismo, la superficie exterior de la envoltura y la formación tridimensional depende de la glicoproteína S que se encarga del dominio entre la unión con el receptor debido a que facilita la unión con la célula huésped, esta proteína cuenta con dos subunidades, la primera se encarga del tropismo por un receptor, y la segunda colabora con la fusión de la membrana viral y celular (Lancheros Pineda et al., 2021).

El SARS-CoV-2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) e invade las células que expresan este receptor. Los receptores ACE2 están ubicados en las células pulmonares de las vías respiratorias inferiores, donde son objetivos principales, las células endoteliales vasculares, los riñones y el músculo liso (Peramo-Álvarez et al., 2021). Al efectuarse la unión entre el receptor de la glutamina el cual genera un residuo de 394 es conocido como residuo de lisina 31 con el receptor de ACE2, después de la unión de la proteína S, se experimenta un cambio en la estructura con la cual la envoltura puede unirse con mayor facilidad del SARS-CoV-2 utilizando la membrana que poseen otras células infectadas, para ello, se utiliza el ARN genómico, debido a que la estructura es similar entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 el dominio es similar en comparación con el receptor (Leonardi et al., 2020).

Una vez dentro de la célula, se activa el proceso de traducción de poliproteínas, que a su vez se escinde proteolíticamente en proteínas más pequeñas y forma una serie de proteínas no estructurales por el complejo viral transcriptasa-replicasa. Este es un proceso altamente dinámico en el que la ARN polimerasa luego sintetiza el ARN mensajero subgenómico, que luego se traduce en proteínas virales (Yamakawa et al., 2020). El aparato de Golgi y el retículo endoplasmático son proteínas virales que intervienen en la composición estructural final del ARN genómico, estas partículas

virales son transportadas por medio de vesículas, las cuales tienen la misión de liberarlas e infectar a nuevas células generando un nuevo ciclo viral (Silva and Rapini 2022).

Complicaciones neurológicas asociadas al SARS-COV-2

Las múltiples manifestaciones neurológicas de SARS-COV-2 ocurren en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Las complicaciones del sistema nervioso central incluyen encefalitis, meningitis, encefalomiелitis diseminada aguda (AMDE), mielitis y encefalopatía, los informes de meningitis/encefalitis asociadas con Covid-19 se incrementaron desde el mes de abril de 2020 en un paciente japonés cuya muestra de líquido cefalorraquídeo fue positiva para SARS-CoV-2 (26), este hallazgo sugiere que los síntomas neurológicos en las autopsias cerebrales de pacientes con SARS-COV-2 pueden ser el resultado de la entrada directa del virus en el sistema nervioso central (LI 2020). Los informes de mielitis establecen la hipótesis de que la médula espinal es un órgano diana para el SARS-CoV-2; pero esta afirmación, no se ha demostrado, el ingreso directo del virus hacia las neuronas de esta región, puede ser posible porque, la médula espinal expresa manifestaciones como encefalopatía, que es el resultado directo del daño colateral de la infección viral, los cuales posee mecanismos encargados de establecer una respuesta inmunitaria alterada que produce una tormenta de citoquinas, este resultado fue obtenido por medio de las observaciones realizadas con consientes en estado crítico con síntomas como la torticolis, dolor de cabeza y sobre todo alteración en su estado de conciencia irritabilidad y sobre todo letargo, varios de estos síntomas no son específicos, son reconocidos como síntomas neurológicos los cuales aparecen en lapsos de tiempo corto y largos después del paso de la enfermedad por el cuerpo humano (Abu-Rumeileh et al., 2021).

Síntomas neurológicos inespecíficos y posiblemente de carácter sistémico

Cefalea, mialgias, mareo y fatiga son los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con SARS-COV-2 en un hospital de Wuhan, el 36,4% prestaron varios tipos de manifestaciones neurológicas, que fueron asociadas y categorizadas con una afección del sistema nervioso central (24,8%), periférico (10,7%) y musculoesquelético (10,7%), se detectaron síntomas neurológicos, los cuales, los más comunes fueron: hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos), mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hiposmia (5 casos) y la cefalea (28 casos) (Gutiérrez-Ortiz et al., 2020). La cefalea es el síntoma más común en personas afectadas

con SARS-COV-2 en China. De más de 1.000 enfermos, el 13,6% relataba cefalea (el 15% en las formas graves), la intensidad de la cefalea se describe como leve, aun cuando los detalles clínicos son incompletos (Fiani et al., 2020). Los estudios no se mencionan si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos, el 15% de los pacientes relataba mialgias, un 13,7% presentaba niveles elevados de creatincinasa (el 19% en los casos graves), y se citan dos casos de rabdomiólisis (0,2%) en pacientes con COVID-19 no grave. También se ha descrito rabdomiólisis, aumento de la creatincinasa y fallo múltiple de órganos como complicación tardía (Iqbal et al., 2021).

Trastornos del olfato y del gusto la anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes, incluso en ausencia de síntomas nasales, y pueden aparecer de modo súbito, la prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de casos de 12 hospitales europeos (Carranza León & Mendoza Zaga, 2022). Un estudio recopila datos de un total de 417 pacientes, con el fin de conocer las complicaciones neurológicas en base a un cuestionario para determinar cuáles son las alteraciones experimentadas por los pacientes en el gusto y el olfato, además se empleó un examen nutricional y de la salud para determinar los trastornos olfativos (25). Del 100% de la población encuestada, se establece que el 85,6% experimentaron tos, mialgia y la pérdida del apetito, mientras que un 88% poseyeron trastornos con el olfato y el gusto, finalmente, se estableció un subgrupo compuesto por el 18% de los pacientes, de los cuales, se detalla que el 80% posee anosmia o hiposmia (Otte et al., 2020).

Encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia, el riesgo de padecer un estado mental alterado asociado al SARS-COV-2, es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas ("Covid-19 a Largo Plazo, Consecuencias Musculares, Neurológicas y Respiratorias," 2022). Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial. Varios Pacientes sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía (Casas et al., 2020). En el estudio de Mao et al, el 15% de los pacientes con SARS-COV-2 presentaron alteraciones del nivel de consciencia, y tan sólo un 2,4% en las formas leves, la encefalopatía asociada a este virus puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos, otro mecanismo indirecto asociado

es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales, el electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral, los hallazgos patológicos son edema cerebral en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Se ha detectado edema cerebral en necropsias de pacientes fallecidos por SARS-COV-2, el tratamiento es sintomático e incluye control de la fiebre, tratamiento de la hipoxia o el uso de medicación antiepiléptica (López Álvarez et al., 2021).

La Encefalitis provocada por el SARS-COV-2 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurótrofos, como la familia del herpes simple, el de la varicela zóster o el virus del Nilo occidental, entre otros, los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia, un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia, ya que estos síntomas pueden también suceder en pacientes con COVID-19 con neumonía e hipoxia grave (Kosugi et al., 2020). Un caso de encefalitis fue publicado en Wuhan, el paciente fue diagnosticado con SARS-Cov-2 en un paciente con la edad de 56 años, el cual, fue ingresado en una UCI debido a que experimento una reducción en su nivel de conciencia, debido a este detalle se practicó una TC en el cerebro, el cual arrojó un resultado normal en su diagnóstico, después se aisló el líquido cefalorraquídeo para establecer la presencia del virus SARS-COV-2 (Steardo et al., 2020). Se ha descrito un segundo caso de meningoencefalitis en un varón japonés de 24 años, que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia, el ARN del SARS-CoV-2 no se detectó en la nasofaringe, pero sí en el líquido cefalorraquídeo mediante PCR-TR. El análisis del líquido cefalorraquídeo evidenció 12 células/ μ L (10 mononucleares y dos polimorfonucleares). En la resonancia de encéfalo se observaron áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, la región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo, el paciente precisó ventilación mecánica invasiva debido a la neumonía y a las múltiples crisis generalizadas que presentó Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica (Fieiras et al., 2020). Se ha publicado un caso de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica en una paciente afecta con el virus SARS-CoV-2 presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental, el diagnóstico se realizó mediante detección de SARS-CoV-2 por PCR-TR en una muestra nasofaríngea, la TC cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial, la resonancia mostró lesiones

hemorrágicas que realizaban 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, la encefalopatía necrotizante aguda, aun cuando es relativamente rara, es una complicación descrita en algunas infecciones víricas, incluyendo el virus de la gripe, los autores postulan que su patogénesis guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citocinas que se ha descrito por la COVID-19 (Daza-Latorre et al., 2021).

Síndrome de Guillain-Barré se ha descrito un caso de SGB asociado con la infección por SARS-CoV-2 en una paciente de 62 años que presentó debilidad motora en las extremidades inferiores, y síntomas clínicos asociados con SARS-CoV-2 se presentan con fiebre y tos seca una semana después, el estudio del líquido cefalorraquídeo evidenció aumento de proteínas (124 mg/dL) y ausencia de células, el examen neurofisiológico reveló un aumento de las latencias distales y ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB desmielinizante(34). Los autores sugieren que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombocitopenia. Sin embargo, no puede excluirse que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB (Carranza León & Mendoza Zaga, 2022; Gopalsatheeskumar et al., 2023).

Complicaciones cerebrovasculares en los pacientes ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando se contagian de SARS-CoV-2 que las personas más jóvenes sin complicaciones de su estado de salud, en un estudio retrospectivo de 221 pacientes con SARS-CoV-2 de Wuhan, 11 (5%) presentaron ictus isquémico; uno (0,5%), trombosis cerebral de los senos venosos; y uno (0,5%), una hemorragia cerebral. los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer SARS-CoV-2 y presentar síntomas de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente) (Lu et al., 2020).

La mortalidad fue del 38%, en la serie de Mao et. al, se describen cinco pacientes con ictus (80% isquemia) con trombocitopenia y afectación multiorgánica. En términos de patogénesis fisiológica, se sabe que el SARSCoV-2 se une a los receptores ACE2 en las células endoteliales. Causa presión arterial alta, presión arterial alta y trombocitopenia, y los trastornos de la coagulación son un factor que puede contribuir al aumento del riesgo

de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico en pacientes con SARS-CoV-2, el síndrome de tormenta de citoquinas puede ser cerebrovascular. factor de riesgo de enfermedad (Ayala Durán, 2022; Mariños Sánchez et al., 2021).

Las Vías de transmisión detectados son hematológica y transináptica, la invasión directa del sistema nervioso central por vías hematológicas o linfáticas y la transmisión retrógrada, se desconoce la ruta exacta por la cual el SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso central, los coronavirus pueden causar la destrucción de las células epiteliales nasales y, en algunos casos que no se comprenden del todo, pueden atravesar la barrera epitelial y llegar al torrente sanguíneo o al sistema linfático y diseminarse a otros tejidos, incluido el sistema nervioso central (“Covid-19 a Largo Plazo, Consecuencias Musculares, Neurológicas y Respiratorias,” 2022; Zhang et al., 2020). Las vías transináptica retrógrada de las terminaciones nerviosas periféricas son biológicamente plausibles. Aunque el bulbo olfativo es muy eficaz para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ingresar al sistema nervioso central a través de la lámina cribosa del hueso etmoides, y la transmisión sináptica del coronavirus de la encefalomiелitis por hemaglutinación porcina y el virus de la bronquitis aviaria ha sido bien documentada, lo que plantea la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede regresar a través de mecanorreceptores y quimiorreceptores ubicados en los pulmones y las vías respiratorias, ya que el tracto del núcleo accumbens recibe información sensorial de este sitio, la disfunción del centro de control cardiorrespiratorio medular puede exacerbar el SARS y posiblemente provocar la muerte (Carda et al., 2020; Daza-Latorre et al., 2021). Turtle no apoya la hipótesis de la insuficiencia respiratoria neurogénica y argumenta que los pacientes con el virus SARS-CoV-2 desarrollan hipoxia e insuficiencia respiratoria tipo 1 con bajo nivel de CO₂ y aumento de la frecuencia respiratoria, estos pacientes pueden respirar por sí mismos, pero tienen dificultad para respirar y mayor esfuerzo respiratorio, por el contrario, la insuficiencia respiratoria neurogénica se manifiesta como una disminución de la frecuencia respiratoria, niveles bajos de oxígeno y altos de dióxido de carbono (insuficiencia respiratoria tipo 2) y la presencia de otros síntomas neurológicos, por tanto, se necesitan estudios histopatológicos, virológicos e inmunohistoquímicos para demostrar si el SARS-CoV-2 tiene un tropismo específico y daño neurológico en el centro de control respiratorio del cerebro, la regulación al alza del receptor de la enzima

convertidora de angiotensina II ACE2 promueve la invasión celular y la rápida replicación del SARS-CoV-2 (Ferrarese et al., 2020; Zhang et al., 2020).

La reducción de los receptores ACE2 en la membrana celular conduce a un aumento de los efectos nocivos de la angiotensina II, lo que provoca una disminución drástica de la función pulmonar, las personas con presión arterial alta y diabetes pueden estar en riesgo de COVID-19 debido a la regulación a la baja de los receptores ACE2 debido al aumento de la angiotensina II, una hipótesis, aún no confirmada, sugiere que los inhibidores de la ECA comúnmente utilizados en estos pacientes aumentan la expresión de ACE2, lo que haría que las células fueran más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 (J. Piedra et al., 2020). En un estudio de factores de riesgo de muerte por Covid-19, el 40% de los fallecidos presentaba algún tipo de comorbilidad, siendo la más frecuente la hipertensión arterial (30%), seguida de la diabetes (19%) y la enfermedad arterial. Enfermedad coronaria (8%), la neurovirulencia del SARS-CoV2 puede estar relacionada con el grado de expresión del receptor ACE2 en el sistema nervioso central, el receptor ACE2 se expresa en las células endoteliales, por lo que su papel en la patogénesis del SARS-CoV. accidente cerebrovascular relacionado el papel de Virussens -2 necesita más investigación, el virus puede interactuar con el receptor ACE2 expresado por el endotelio capilar a través de la proteína S en la microcirculación cerebral, infectar y multiplicarse en las células endoteliales, cuando causa daño endotelial, se propaga a las neuronas (Chary et al., 2020; Halpin et al., 2021).

Otros factores como la hipoxia, daño nervioso mediado por el sistema inmunitario el SARS-CoV-2 se replica y prolifera en las células pulmonares, lo que da como resultado exudados inflamatorios intersticiales y alveolares difusos, con formación de membrana en la forma más grave; por lo tanto, el intercambio de gases en los alvéolos se ve seriamente afectado, la hipoxia provoca metabolismo anaeróbico de las células del SNC, edema celular e intersticial, así como isquemia y vasodilatación cerebral (Soltaní et al., 2023). En tales casos, pueden ocurrir desmayos, crisis hipóxicas y accidentes cerebrovasculares, la respuesta inmunitaria del huésped también puede desempeñar un papel, algunos pacientes mueren a causa del síndrome hiperinflamatorio (tormenta de citocinas) y falla multiorgánica, el coronavirus es capaz de infectar macrófagos, astrocitos y microglia, y los experimentos con líneas celulares muestran que las células gliales pueden secretar factores proinflamatorios como la interleucina 6, la interleucina 12 y la

interleucina 15 posterior a la infección por coronavirus y el factor de necrosis tumoral alfa(Águila-Gordo et al., 2021; Ferrarese et al., 2020).

Se han identificado diferentes coronavirus por métodos serológicos en varias neuropatologías como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y la neuritis óptica., los coronavirus 229E, 293 y OC43 se han aislado del líquido cefalorraquídeo y del cerebro de pacientes con esclerosis múltiple, la prevalencia del coronavirus OC43 fue significativamente mayor en los cerebros de pacientes con esclerosis múltiple en comparación con los controles, como resultado de estos hallazgos, se ha sugerido que la infección persistente por coronavirus puede ser la causa de ciertos trastornos neurológicos(Álvarez et al., 2021). Las respuestas inmunitarias posteriores a la infección pueden participar en el desencadenamiento o la exacerbación de los brotes de esclerosis múltiple en personas susceptibles, la exposición humana a los coronavirus puede ser un factor de riesgo para ciertas enfermedades mentales, un estudio de casos y controles mostró que los pacientes con síntomas psicóticos recientes tenían mayores respuestas inmunitarias a los coronavirus HKU1 y NL63 que los controles, las implicaciones de estos hallazgos están lejos de ser claras, ya que la exposición a estos virus respiratorios es muy común a lo largo de la vida de un individuo y se desconoce su verdadero papel en la patogénesis de estas enfermedades(Fuentes et al., 2021).

Las implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento, así como los problemas relacionados con el grado de respuesta inmunitaria, el diagnóstico y el tratamiento contra el SARS-CoV-2, deben evaluarse más a fondo en estudios futuros, las respuestas de anticuerpos siguen un patrón típico de anticuerpos IgM que desaparecen 12 semanas después. infección, mientras que los anticuerpos IgG específicos de S, los anticuerpos contra las proteínas virales N y N, duran más y son protectores. El diagnóstico clínico de SARS-CoV-2 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas y la confirmación de la exposición al SARS-CoV-2. En el entorno actual, cualquier persona con fiebre, tos seca, fatiga y dificultad para respirar debe ser considerada portadora del SARS-CoV-2, y la tecnología de RT-PCR en tiempo real y la tecnología de secuenciación del genoma son dos pruebas que se utilizan para confirmar el resultado positivo o la falta de aire. de aliento diagnóstico negativo de la presencia del virus(Halpin et al., 2021; Matar-Khalil, 2022).

Actualmente se están desarrollando sistemas para la detección de antígenos y anticuerpos virales, la tecnología ELISA antiproteína N IgG tiene una sensibilidad del 94,7 % para el SARS-CoV-2, que es más alta que la tecnología ELISA anti-S IgG (59,9 %). Actualmente, no existe una terapia antiviral que pueda tratar eficazmente el COVID-19, y la adenosina, como los análogos de remdesivir, actúan sobre las polimerasas dependientes de ARN y bloquean la síntesis de ARN viral y son agentes prometedores para el tratamiento de infecciones por virus ARN, se están evaluando otros análogos de nucleótidos. , incluido favipiravir, ribavirina, cloroquina e hidroxiclороquina pueden inhibir eficazmente el SARS-CoV-2 in vitro, se investiga con eficacia del tratamiento con sueros enriquecidos con anticuerpos anti-SARS-CoV-2 convalecientes, otras opciones de tratamiento, incluidos anticuerpos monoclonales específicos que se unen al dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 y bloquean la acción de los anticuerpos contra las interleucinas inflamatorias. (Matías-Guiu et al., 2020; Soltaní et al., 2023).

Secuelas neurológicas Post COVID-19

Finalmente, el síndrome post COVID-19 deja varias secuelas neurológicas, de las cuales se destaca la pérdida de la concentración, problemas con el almacenamiento a corto y largo plazo de la información, también experimentan varios trastornos relacionados con la ansiedad y sobre todo la dificultad para ejecutar movimientos corporales (Li, Bai, and Hashikawa 2020). Debido a la dificultad para ejecutar movimientos varios casos reportados con esta enfermedad requirieron asistencia mecánica para suministrar aire al cuerpo humano, de momento, se desconoce si este tipo de afecciones son transitorias o progresivas (Baig et al. 2020). En pacientes con COVID-19 grave, se observa que las consecuencias se asocian a un proceso inflamatorio intenso conocido como el síndrome de Guillain-Barré, enfermedad en la que nuestro propio sistema inmunitario ataca a los componentes axonales, provocando debilidad muscular y puede causar parálisis o afectar la médula, que integra importantes procesos como el ritmo cardíaco y el control de la respiración. Debido a que esta enfermedad es relativamente nueva, por lo cual no se ha podido dar el seguimiento en aquellos casos en los cuales los pacientes experimentan graves secuelas, por tanto, no se sabe si el daño neurológico experimentado es permanente o transitorio (Baig et al. 2020).

DISCUSIÓN

La presente investigación bibliográfica, tiene como propósito identificar las principales manifestaciones neurológicas del SARSCoV-2 y su afectación al SNC y SNP. Las principales limitaciones del estudio son la cantidad de artículos científicos que informan sobre la detección in situ del virus y el tamaño de la población que describe el virus, en su mayoría series de casos que brindan evidencia de tales lesiones directas, un posible mecanismo por el cual el SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso central y causa daño cerebral es la invasión olfativa transmucosa mediada por neuronas olfatorias, como lo muestran los estudios in vitro y de autopsia, donde NRP1 es un factor de entrada importante, este hecho se ha observado previamente en otras infecciones por HCoV, como SARS-CoV y OC43, donde se aisló el virus del tejido cerebral, donde se sugirió que el transporte axonal (neurona-neurona) es el medio por el cual el virus ingresa y se propaga en el sistema nervioso central, la naturaleza neurotrópica de HCoV sugiere que el mecanismo de invasión del SNC por SARS-CoV-2 es una vía neuronal; sin embargo, estos resultados deben ser confirmados por estudios adicionales, principalmente en modelos animales, estudios in vitro y autopsias de pacientes. (Li, Bai, and Hashikawa 2020).

Se sabe que los herpes virus pueden persistir en el sistema nervioso central, aunque esto es menos común en los virus de ARN, se sabe por estudios en ratones infectados con OC que se observó ARN viral después de la infección en la Esclerosis Múltiple (EM), por lo tanto, la infección por SARS-CoV-2 es un factor a tener en cuenta, considerando la capacidad latente de este virus para “recuperar” el sistema nervioso central del paciente, por lo que puede provocar diversas complicaciones neurológicas y neurodegenerativas tardías, como la esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, o causar una recaída en individuos susceptibles, las disfunciones del olfato y el gusto son cada vez más comunes entre los pacientes con COVID-19, e incluso algunos las consideran síntomas característicos de la enfermedad. La anosmia es un problema clínico complejo con pocas opciones de diagnóstico validadas, algunos estudios recomiendan una prueba rápida de anosmia usando inhalación de ácido acético, incluso antes de otras evaluaciones como hipertermia, tos y dolor de cabeza. Si bien esta manifestación no se ha encontrado en todos los casos reportados de Covid-19, es importante esclarecer completamente la presencia de esta variable y su posible relación con el pronóstico y posterior desarrollo de manifestaciones neurológicas severas en los pacientes afectados, aunque la mayor

parte de la evidencia actual apunta al daño directo o a la acumulación de trombos en los alvéolos como la causa de la insuficiencia y dificultad respiratoria, cabe señalar que esto puede deberse en parte al daño viral en el centro respiratorio del cerebro causado por el SARS- CoV-2. transmisión en el cerebro, especialmente al tronco encefálico, porque esta estructura contiene los núcleos que regulan la frecuencia respiratoria, y los cambios en estos componentes aumentan o disminuyen el esfuerzo respiratorio(Fuentes et al., 2021; Matías-Guiu et al., 2020).

Pero si bien esta es una hipótesis plausible, es importante considerar otros signos de disfunción cerebral, que es otra razón para estudiar más a fondo la posible gravedad del daño causado por el COVID-19. La evidencia clínica de trastornos neurológicos en pacientes con SARS- CoV-2 se encuentra principalmente en Asia, Europa y América del Norte, lo que también sugiere la necesidad de documentarlos en América del Sur, por lo que en muchos casos puede considerarse como una señal de alerta temprana, que puede motivar a evitar un desenlace fatal. Desarrollo de estrategias de base, particularmente en contextos de aislamiento o restricción social donde pueden ser rechazadas por manifestaciones respiratorias conocidas(J. S. Piedra et al., 2020).

CONCLUSIONES

La rápida propagación del Covid-19 en el mundo incremento el número de pacientes con afecciones neurológicas lo que desencadenará en el colapso de los sistemas de salud públicos generando una crisis socioeconómica de grandes proporciones en la clase media y baja de la sociedad ecuatoriana.

La evidencia documentada y almacenada acerca de las manifestaciones neurológicas sugiere que la infección por SARS-CoV-2 no se limita al sistema respiratorio debido a que el virus puede migrar al tejido neural y causar daño.

Es fundamental documentar las complicaciones neurológicas que puede ocurrir en pacientes que poseen SARS- CoV-2 para evaluar el número de muertes reportadas mediante un registro de las lesiones neurológicas que experimentan y tratar de prevenir este tipo de lesiones por medio de fármacos que eviten la incapacidad o la muerte en otros pacientes.

LISTA DE REFERENCIAS

- Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., Tumani, H., & Otto, M. (2021). Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *Journal of Neurology*, 268(4), 1133–1170. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-10124-X>
- Águila-Gordo, D., Martínez-del Río, J., Mazoterías-Muñoz, V., Negreira-Caamaño, M., Nieto-Sandoval Martín de la Sierra, P., & Piqueras-Flores, J. (2021). Mortality and associated prognostic factors in elderly and very elderly hospitalized patients with respiratory disease COVID-19. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 56(5), 259–267. <https://doi.org/10.1016/J.REGG.2020.09.006>
- Alejandro, M. D. los S. C., Luisa, M. C., & Jorge, M. M. (2021). Síntomas Neurológicos por Covid-19, ¿en realidad son frecuentes? *Archivos de Neurociencias*, 26(01), undefined-undefined. <https://doi.org/10.31157/ARCHNEUROSCIENCESMEX.V26I01.269>
- Álvarez, J. M. L., Castillo, J. Q., Quevedo, O. P., García, J. R., González, C. P., & Villegas, D. L. L. (2021). *Fracaso multiorgánico secundario a infección por coronavirus no COVID-19 TT - Multiple-organ failure as a result of non-COVID-19 coronavirus infection*. 119(3), undefined-undefined. <https://www.mendeley.com/catalogue/1e50010d-4db1-3f40-95ba-b76eba345ce3/>
- Ayala Durán, C. (2022). Effects of the COVID-19 pandemic on food insecurity in El Salvador during 2020. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.209>
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020a). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(7), 995–998. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.0C00122>
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020b). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(7), 995–998. <https://doi.org/10.1021/ACSCHEMNEURO.0C00122>
- Carda, S., Invernizzi, M., Bavikatte, G., Bensmaïl, D., Bianchi, F., Deltombe, T., Draulans, N., Esquenazi, A., Francisco, G. E., Gross, R., Jacinto, L. J., Moraleda Pérez, S., O’Dell,

- M. W., Reebye, R., Verduzco-Gutierrez, M., Wissel, J., & Molteni, F. (2020). The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 63(6), 554–556. <https://doi.org/10.1016/J.REHAB.2020.04.001>
- Carranza León, G. E., & Mendoza Zaga, C. P. (2022). *Síndrome de burnout en personal de salud en América Latina en el contexto del COVID-19: Una revisión narrativa*. <https://repositorio.upeu.edu.pe/handle/20.500.12840/6062>
- Casas, E., Barbosa, A., Rubio-García, E., Cebrián, J., Díaz-Pérez, C., de la Fuente, E., Vivancos, J., & Lopez-Manzanares, L. (2020). Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19. *Revista de Neurología*, 71(1), 40–41. <https://doi.org/10.33588/RN.7101.2020229>
- Chary, E., Carsuzaa, F., Trijolet, J. P., Capitaine, A. L., Roncato-Saberan, M., Fouet, K., Cazenave-Roblot, F., Catroux, M., Allix-Beguec, C., & Dufour, X. (2020). Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 34(5), 686–693. <https://doi.org/10.1177/1945892420930954>
- Covid-19 a largo plazo, consecuencias musculares, neurológicas y respiratorias. (2022). *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(2), 4298–4311. https://doi.org/10.37811/CL_RCM.V6I1.1800
- Daza-Latorre, M. A., Echeverria-Palacio, C. M., Albornoz, S., Argothy, J., Ballesteros-Egurrola, L., Ocampo, M. C., & Vera, J. F. (2021). Perfil de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19: Revisión de la literatura publicada durante los primeros seis meses de pandemia. *Revista de La Facultad de Medicina*, 70(4), undefined-undefined. <https://doi.org/10.15446/REVFACMED.V70N4.94550>
- Ferrarese, C., Silani, V., Priori, A., Galimberti, S., Agostoni, E., Monaco, S., Padovani, A., & Tedeschi, G. (2020). An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurological Sciences*, 41(6), 1355–1359. <https://doi.org/10.1007/S10072-020-04450-1>
- Fiani, B., Covarrubias, C., Desai, A., Sekhon, M., & Jarrah, R. (2020). A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Frontiers in Neurology*, 11. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2020.00640>

- Feiras, C., Carrasco, C. N. P., Rosell, C. I., & Franco, J. V. A. (2020). Manejo de los síntomas persistentes de COVID-19 en atención primaria. *Evidencia, Actualizacion En La Práctica Ambulatoria*, 23(4), undefined-undefined. <https://doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V23I4.6895>
- Fuentes, B., de Leciñana, M. A., García-Madrona, S., Díaz-Otero, F., Aguirre, C., Calleja, P., Egado, J. A., Carneado-Ruiz, J., Ruiz-Ares, G., Rodríguez-Pardo, J., Rodríguez-López, Á., Ximénez-Carrillo, Á., de Felipe, A., Ostos, F., González-Ortega, G., Simal, P., Gómez Escalonilla, C. I., Gómez-Porro-Sánchez, P., Desanvicente, Z., ... Díez-Tejedor, E. (2021). Stroke acute management and outcomes during the COVID-19 outbreak: A cohort study from the madrid stroke network. *Stroke*, 52(2), 552–562. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031769>
- Gopalsatheeskumar, K., Anguraj, M., Karthikeyan, L., & Kaliyamoorthi, K. (2023). Molecular Docking Approach in Screening of Ayurvedic Phytoconstituent Leads Against COVID-19. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(2). <https://doi.org/10.33263/BRIAC132.108>
- Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez-Guerrero, A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro-Murillo, E., Bermejo-Guerrero, L., Gordo-Mañas, R., de Aragón-Gómez, F., & Benito-León, J. (2020). Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 95(5), E601–E605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
- Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/JMV.26368>
- Houvèssou, G. M., Vargas, P. C. G., Jacques, N., & Leventhal, D. G. P. (2022). Risk factors for intensive care unit admission and death from COVID-19 in fully vaccinated patients hospitalized for severe COVID-19, Brazil, 2021–2022. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.203>
- Iqbal, A., Iqbal, K., Arshad Ali, S., Azim, D., Farid, E., Baig, M. D., bin Arif, T., & Raza, M. (2021). The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.13080>

- Kosugi, E. M., Lavinsky, J., Romano, F. R., Fornazieri, M. A., Luz-Matsumoto, G. R., Lessa, M. M., Piltcher, O. B., & Sant'Anna, G. D. (2020). Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 86(4), 490–496. <https://doi.org/10.1016/J.BJORL.2020.05.001>
- Kotfis, K., Williams Roberson, S., Wilson, J. E., Dabrowski, W., Pun, B. T., & Ely, E. W. (2020). COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-020-02882-X>
- Lancheros Pineda, L. M., Yasno Arias, D. A., Zea Rojas, D. I., Torres Ballesteros, V., & Bernal Pacheco, O. (2021). Manifestaciones neurológicas por COVID-19. Reporte de casos en Hospital Militar Central Bogotá, Colombia, y revisión de la literatura. *Revista Med*, 29(1), 57–76. <https://doi.org/10.18359/RMED.5144>
- Leonardi, M., Padovani, A., & McArthur, J. C. (2020). Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of Neurology*, 267(6), 1573–1576. <https://doi.org/10.1007/S00415-020-09896-Z>
- Li, J. (2020). Rehabilitation management of patients with COVID-19: Lessons learned from the first experience in China. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(3), 335–338. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06292-9>
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020a). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/JMV.25728>
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020b). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/JMV.25728>
- López Álvarez, J. M., Castillo, J. Q., Quevedo, O. P., García, J. R., González, C. P., & Lorenzo Villegas, D. L. (2021). Fracaso multiorgánico secundario a infección por coronavirus no COVID-19. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 119(3), undefined-undefined. <https://doi.org/10.5546/AAP.2021.E252>
- Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., Jia, T., Zhao, Y., Wang, D., Xiao, A., & Yin, B. (2020). Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine*, 25. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2020.100484>

- Mariños Sánchez, E., Espino Alvarado, P., Rodriguez, L., & Barreto Acevedo, E. (2021). Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 83(4), 243–256. <https://doi.org/10.20453/RNP.V83I4.3890>
- Matar-Khalil, S. (2022). Respuesta a la carta: Neuro-COVID is a serious complication of SARS-CoV-2 infections and can determine the long-term outcome of COVID-19. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.192>
- Matías-Guiu, J., Matias-Guiu, J. A., Alvarez-Sabin, J., Ramon Ara, J., Arenillas, J., Casado-Naranjo, I., Castellanos, M., Jimenez-Hernandez, M. D., Lainez-Andres, J. M., Moral, E., Morales, A., Rodriguez-Antigüedad, A., Segura, T., Serrano-Castro, P., & Diez-Tejedor, E. (2020). Will neurological care change over the next 5 years due to the COVID-19 pandemic? Key informant consensus survey. *Neurologia*, 35(4), 252–257. <https://doi.org/10.1016/J.NRL.2020.04.006>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Nepal, G., Rehrig, J. H., Shrestha, G. S., Shing, Y. K., Yadav, J. K., Ojha, R., Pokhrel, G., Tu, Z. L., & Huang, D. Y. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-020-03121-Z>
- Otte, M. S., Klusmann, J. P., & Luers, J. C. (2020). Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *Journal of Infection*, 81(3), e58. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.06.054>
- Peramo-Álvarez, F. P., López-Zúñiga, M. Á., & López-Ruz, M. Á. (2021). Medical sequels of COVID-19. *Medicina Clínica (English Edition)*, 157(8), 388–394. <https://doi.org/10.1016/J.MEDCLE.2021.04.008>
- Piedra, J. de las M. S., Hernández, E. I. I. R., Cuellar, C. T., & Machado, V. D. T. (2020). *Instrumentos evaluadores de secuelas en pacientes posinfección a la COVID-19. Su utilidad en rehabilitación*. 12(3), undefined-undefined. <https://www.mendeley.com/catalogue/49fa7ac9-7e42-3be6-ae6e-2b3b87516180/>

- Piedra, J., Rodríguez, E., Cuellar, C., & García, A. (2020). *Protocolo de rehabilitación integral para pacientes posinfección al virus SARS-CoV-2 COVID-19*. 3(2), 1–22. <https://www.mendeley.com/catalogue/bd6156d6-f088-3a04-ae6f-1eb726e02f22/>
- Piedra, J. S., Isabel, E., Hernández, R., Cuellar, C. T., Libia, A., & López, G. (2020). *Protocolo de rehabilitación integral para pacientes posinfección al virus Comprehensive rehabilitation protocol for patients post-infection with SARS- CoV-2 virus from COVID-19*. undefined-undefined. <https://www.mendeley.com/catalogue/53e74df2-2db3-3d0e-9cba-978340381deb/>
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging features. *Radiology*, 296(2), E119–E120. <https://doi.org/10.1148/RADIOL.2020201187>
- Silva, L. P. A. da, & Rapini, M. S. (2022). Suitability of two WHO research and development initiatives for COVID-19 to promote equitable innovation: the Access to COVID-19 Tools Accelerator and COVID-19 Technology Access Pool. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.194>
- Soltani, M., Sardari, S., Sabzyan, H., & Ghasemi, F. (2023). Towards Screening and Repurposing of Approved Drugs for the Treatment of COVID-19 Using Molecular Docking. *Physical Chemistry Research*, 11(4), 707–723. <https://doi.org/10.22036/PCR.2022.353920.2192>
- South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 318(5), H1084–H1090. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00217.2020>
- Steardo, L., Steardo, L., Zorec, R., & Verkhatsky, A. (2020). Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiologica*, 229(3). <https://doi.org/10.1111/APHA.13473>
- Yamakawa, M., Kuno, T., Mikami, T., Takagi, H., & Gronseth, G. (2020). Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(12). <https://doi.org/10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2020.105288>
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346-1351.e2. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2020.03.022>