

Recibido: 19 de enero de 2021.

Aceptado: 21 de marzo de 2021.

Actualizado al 7 de abril de 2021.

¹ Médico del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Fundación Barceló, CABA.

² Técnica en análisis clínicos, diplomada en didáctica y pedagogía de ciencias de la salud del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Fundación Barceló, CABA.

³ Doctor en medicina, especialista en neurología del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Fundación Barceló, CABA.

⁴ Doctor en medicina, especialista en medicina del trabajo del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Fundación Barceló, CABA.

Fernando Graton Alves y Marcos Roberto Polasso participaron en la búsqueda bibliográfica, el relevamiento de datos y la elaboración del manuscrito; Carolina Belén Leiva Alza participó en la dirección y la coordinación generales de los trabajos; Miguel Ángel Pagano colaboró en el asesoramiento general y la corrección del manuscrito, y Belisario Enrique Fernández participó en la dirección general del trabajo y en el asesoramiento y la corrección del manuscrito.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Fernando Graton Alves. Correo electrónico: doutograton@hotmail.com.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA COVID-19. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19. BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Fernando Graton Alves,¹ Marcos Roberto Polasso,¹ Carolina Belén Leiva Alza,² Miguel Ángel Pagano,³ Belisario Enrique Fernández⁴

RESUMEN

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se inició un brote epidémico de neumonía viral asociado a un tipo de coronavirus desconocido que se llamó “nuevo coronavirus” y que, posteriormente, se expandió como pandemia. En febrero de 2020 se establecieron las denominaciones taxonómicas de SARS-CoV-2 (sigla en inglés de coronavirus tipo 2 que causa síndrome respiratorio agudo grave) para el virus y covid-19 (sigla en inglés de enfermedad por coronavirus de 2019) para la enfermedad. Para este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PubMed en la que se detectaron 157 artículos sobre el tema, de los cuales se seleccionaron 40. El presente artículo describe y analiza la presencia de numerosas anomalías neurológicas que afectan el sistema nervioso central y el periférico en pacientes con covid-19 (en aquellos con infección grave y en los asintomáticos); entre estas se destacan la anosmia y la ageusia, cuya detección temprana puede encauzar el tratamiento y evitar la evolución de la enfermedad a su forma grave.

PALABRAS CLAVE. Covid-19, sistema nervioso, neurología, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

In December 2019 in the city of Wuhan, China, an epidemic outbreak of viral pneumonia associated with an unknown type of coronavirus began, which was called the new coronavirus and later spread as a pandemic. In February 2020, the taxonomic designation of SARS-CoV-2 for the virus and covid-19 for the disease was established. A bibliographic search was carried out in the PubMed database, detecting 157 articles on the subject, of which 40 were selected. This article describes and analyzes the presence of several neurological abnormalities in patients with covid-19 that affect the central and peripheral nervous systems, both in patients with severe and asymptomatic infection. These include anosmia and ageusia, the early detection of which can direct treatment and prevent progression to the severe form of the disease.

KEY WORDS. Covid-19, nervous system, neurology, SARS-CoV-2.

Introducción

En diciembre de 2019 se inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en la ciudad china de Wuhan que fue asociado a un nuevo coronavirus, que inicialmente se conoció como “virus de Wuhan” o “nuevo coronavirus” (1). Lo que en un principio fue un brote epidémico local se transformó en una pandemia global de consecuencias inciertas y trágicas (2). En febrero de 2020 se estableció una denominación oficial para el nuevo virus, SARS-CoV-2 (sigla en inglés de coronavirus tipo 2 que causa síndrome respiratorio agudo grave) para el virus y covid-19 (sigla en inglés de enfermedad por coronavirus de 2019) para la enfermedad (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020 y, posteriormente, como pandemia global (3).

El término “coronavirus” se debe al peculiar aspecto de corona de su envoltura, visible por microscopía electrónica, que está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula. Los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. La familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, denominados alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus (4), que son agentes causales de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y, ocasionalmente, neurológicas (4).

Desde que se produjo la explosión de la pandemia de covid-19 se ha registrado en el mundo un número cada vez mayor de infectados y fallecidos. Al mismo tiempo, proliferaron de forma inusitada las investigaciones y las publicaciones científicas relacionadas a esta enfermedad, lo que permitió ampliar considerablemente el conocimiento de sus diferentes complicaciones: cardiovasculares, hepáticas, renales, cerebrales y, sobre todo, pulmonares.

Las manifestaciones neurológicas asociadas a la covid-19, tanto directas como indirectas, son numerosas; a veces, mortales, y, en general, poco comprendidas. Entendemos que un mayor conocimiento de ellas permitirá seguramente una mejor comprensión de los principales mecanismos subyacentes a la acción de este virus sobre el sistema nervioso, lo que contribuirá a un manejo clínico más adecuado y orientado hacia las mejores opciones terapéuticas tanto en la fase del tratamiento como en la prevención de las complicaciones neurológicas.

Estos antecedentes nos motivaron para realizar una puesta al día mediante una actualización bibliográfica sistemática de las complicaciones neurológicas asociadas a la covid-19, con el objetivo de poder analizar de forma unificada –a partir de las fuentes informáticas– las principales novedades que se comunican en relación con el tema y, así, contribuir a la inducción de pautas para un adecuado manejo clínico de los pacientes y a la selección de las mejores opciones terapéuticas.

Metodología

Se realizó inicialmente una lectura exploratoria de todo el material publicado hasta la fecha. La búsqueda bibliográfica se efectuó en la base de datos de PubMed (al 7 de abril de 2021) con los descriptores “COVID-19 and nervous system” y “SARS-CoV-2 and complications”, y se seleccionaron ensayos clínicos, metanálisis, artículos de revisión y revisiones sistemáticas de artículos publicados en el último año.

Se seleccionaron 157 artículos que incluían pacientes mayores de 12 años, sintomáticos, internados o en tratamiento domiciliario, infectados por el SARS-CoV-2, de ambos sexos, con uno o más síntomas de la enfermedad, fuera esta leve, moderada o grave. De estas publicaciones se incorporaron los trabajos que contaban con una descripción de síntomas, signos o problemas neurológicos, y quedaron seleccionados 40 artículos. Se excluyeron los artículos que estudiaban pacientes con un diagnóstico de covid-19 no comprobado.

Aspectos éticos y legales

Se respetaron todos los aspectos éticos y legales establecidos en la resolución n.º 1480/2011 de aprobación de la Guía para Investigaciones con Seres Humanos del Ministerio de Salud de la República Argentina.

Resultados: manifestaciones y complicaciones neurológicas relacionadas a la covid-19

Mecanismo de invasión y daño neuropatológico del sistema nervioso central. Se describe la presencia de numerosas anomalías neurológicas en pacientes con covid-19 que afectan el sistema nervioso central (SNC) y el periférico, que varían de leves a mortales y que aparecen tanto en pacientes con infección grave por el SARS-CoV-2 como en aquellos con infección asintomática (5).

Se ha sugerido que el SARS-CoV-2 ingresa al SNC mediante dos mecanismos: en primer lugar, por diseminación vascular sistémica, y en segundo lugar, a través de la placa cribiforme del hueso etmoides, lo que puede tener implicaciones con respecto a la reconocida anosmia que experimentan los pacientes con SARS-CoV-2 (5). Baig y colaboradores (6) proponen que, desde la circulación sistémica, el virus invade el tejido neural debido a sus propiedades de neurotropismo e interactúa con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, su sigla en inglés) en el endotelio capilar.

Al igual que el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-CoV, su sigla en inglés), responsable de un brote en 2003, el SARS-CoV-2 ingresa a las células mediante

la ACE2, que se une a través de proteínas de pico (6). Se informó previamente que la ACE2 se expresa en el epitelio de las vías respiratorias superiores e inferiores y en el endotelio capilar del SNC (7).

Es probable que la covid-19 produzca daño neurológico en el SNC por dos mecanismos: provocando una lesión cerebral hipóxica y mediante una reacción inmunomediada (8). Para la producción de la lesión cerebral hipóxica se debe considerar que la neumonía grave causada por la covid-19 puede inducir hipoxia sistémica, que conduce al daño cerebral. Los factores que contribuyen a ella incluyen la vasodilatación periférica, la hipercapnia, la hipoxia y el metabolismo anaeróbico, con acumulación de compuestos tóxicos. Estos pueden provocar edemas neuronal y cerebral, que conducen al daño neurológico (9).

Por otra parte, la lesión inmunomediada se debe principalmente a las tormentas de citocinas con niveles aumentados de citocinas inflamatorias y activación de linfocitos T, macrófagos y células endoteliales. Además, la liberación de la interleucina 6 provoca inflamación vascular y activación del complemento y de la cascada de la coagulación, hechos que desencadenan la coagulación intravascular diseminada (CID) y el daño neurológico (10).

La incidencia de las complicaciones neurológicas por el SARS-CoV-2 es desconocida hasta la fecha, pues, debido al corto plazo desde la aparición de la enfermedad, la recolección y la estadística de los datos permanecen inconclusos. Se ha reportado que los pacientes que cursan con covid-19 grave tienen mayores probabilidades de presentar síntomas neurológicos que aquellos con formas leves de la enfermedad. Estudios de necropsias han demostrado la presencia de edemas cerebrales y degeneración neuronal en pacientes con covid-19 fallecidos (11).

Síntomas neurológicos. Según un estudio de revisión comparativa de Sharifian-Dorche y colaboradores (12) realizado en 25 países, los síntomas neurológicos más comunes en la covid-19 son las cefaleas, los mareos, la anosmia y la ageusia. Los hallazgos neurológicos más graves incluyen el accidente cerebrovascular, el deterioro de la conciencia, las convulsiones y el coma como expresiones de la neuropatía y la encefalopatía.

Durante la fase aguda de la infección por covid-19, alrededor del 36% de los pacientes desarrollan síntomas neurológicos, de los cuales el 25% puede atribuirse a la participación directa del SNC (13). Según un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Taquet y colaboradores (14) sobre 236.379 pacientes, el riesgo de eventos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular isquémico y hemorragia intracraneal) se elevó después de la covid-19, con una incidencia de entre el 3% y el 10% en pacientes con encefalopatía (14). Curiosamente, la mayoría de los trabajos señalaron que varias de estas manifestaciones neurológicas ocurrieron al principio de la enfermedad, lo que puede convertirlas en un importante predictor temprano de deterioro clínico futuro (15).

En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Lechien y colaboradores (16) se señaló que pacientes con enfermedad leve o moderada presentaron disfunciones olfativas en el 85,6% de los casos y gustativas en el 88%. Es importante destacar que en aproximadamente el 11% de los pacientes la anosmia se produjo antes que cualquier otro síntoma clínico. Mientras estaban internados en unidades de cuidados intensivos, los pacientes mostraban agitación, confusión y signos de disfunción en el tracto corticoespinal como reflejos tendinosos exacerbados y clono.

La covid-19 puede conducir, además, a alteraciones en la coagulación; entre ellas, la CID inducida por la inflamación. Junto con la disfunción endotelial, la CID puede ser origen de isquemia cerebrovascular incluso en pacientes jóvenes, muchos de los cuales sufrieron ictus isquémico de los grandes vasos (17). Esta sintomatología puede relacionarse con la gravedad de la infección, pues el 5,7% de los casos graves sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico (18).

Los síntomas inespecíficos descritos con mayor frecuencia son cefaleas, mialgias, mareos y fatiga (1). Además, como signos subagudos producidos de tres a diez días después del desarrollo de los síntomas de covid-19, se han notificado casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) (19) y de síndrome de Miller Fisher (20). El SGB representa la causa más común de parálisis flácida aguda. Su forma clásica es una polirradiculoneuropatía desmielinizante de inicio agudo inmunomediada (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda) que típicamente se presenta con debilidad ascendente, pérdida de reflejos tendinosos profundos y déficits sensoriales (21). El síndrome de Miller Fisher, también conocido como variante de Miller Fisher del SGB, es una neuropatía periférica aguda que puede desarrollarse después de la exposición a diversos patógenos virales, bacterianos y fúngicos y se caracteriza por una tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia (22).

Cefaleas y mareos. Se observó que la cefalea y el mareo son dos de los síntomas iniciales de mayor frecuencia en los pacientes con covid-19, referidos en 2073 pacientes, y la intensidad de ellos varió de moderada a grave (12). Se sugirieron varios posibles mecanismos fisiopatológicos para explicar el origen y el desarrollo de las cefaleas; en particular, de las cefaleas frontales y periorbitarias, que podrían ser causadas por la invasión directa del SARS-CoV-2 de las terminaciones del nervio trigémino en la cavidad nasal. Otro mecanismo subyacente propuesto es la interacción trigémino-vascular debida a la participación de las células endoteliales de las paredes de los vasos con alta expresión de la ACE2. Un tercer mecanismo propuesto es el aumento de la liberación de mediadores proinflamatorios y citocinas durante el curso de la covid-19, que podrían estimular las terminaciones del nervio trigémino perivascular (23).

Por otra parte, 11 estudios informaron de la presencia de mareos –con ausencia de vértigo– como uno de los sín-

tomas de presentación de la covid-19 en 173 pacientes (24). Se propuso la aparición de mareos como consecuencia del potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2. Baig y colaboradores (6) postularon que el virus ingresa al tejido neural desde la circulación y se une a los receptores de la ACE2 que se encuentran en el endotelio capilar. Aparte, se suman la invasión directa, la hipoxia, la hipercoagulopatía y la agresión inmunomediada entre los mecanismos postulados de neuroinvasión que provocan los mareos (25).

Anosmia y ageusia. La anosmia y la ageusia son las manifestaciones de alteración del sistema nervioso más frecuentes en la covid-19, aunque estos síntomas también se encontraron antes en infecciones por otros coronavirus (26). Estos síntomas suelen presentarse de forma repentina y acompañados –aunque con menor frecuencia– de síntomas nasales como la obstrucción o la secreción nasal excesiva (27). La anosmia y la ageusia aparecen principalmente en individuos asintomáticos o como presentación inicial de la enfermedad –con frecuencia, sin acompañarse de otros síntomas (28)–, por lo tanto, algunos investigadores sugirieron que las personas con anosmia o ageusia podrían ser portadoras y deberían aislarse de los demás. La mayoría de los pacientes recuperan el sentido del gusto y el olfato a medida que se recuperan de la infección por el SARS-CoV-2 (29).

Los mecanismos fisiopatológicos asociados con la anosmia por el SARS-CoV-2 aún no están esclarecidos por completo; sin embargo, se han propuesto varias hipótesis para explicarla. Según un estudio efectuado en modelos animales, el coronavirus puede diseminarse transneuroalmente al cerebro a través de vías olfativas e invadir la integridad del neuroepitelio olfatorio mediante la expresión del gen TMPRSS2 y la ACE2 en células sustentaculares (30,31). En consecuencia, la alteración del neuroepitelio olfatorio conduce a la anosmia; sin embargo, algunos autores creen que esta afección se debe más a la inflamación de los nervios olfatorios que a un daño en la estructura de los receptores (31).

Encefalopatía. Se informó que las alteraciones del estado mental (confusión, desorientación, agitación y somnolencia), definidas colectivamente como “encefalopatía”, fueron encontradas en los infectados con covid-19 (13). La encefalopatía asociada a la covid-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, como también al efecto de la hipoxia o de los fármacos administrados. Las personas mayores –en especial, aquellas portadoras de patologías crónicas preexistentes– tienen un riesgo elevado de alteración de la conciencia o delirio en el contexto de infecciones agudas. Estos pacientes, propensos a experimentar covid-19 de forma grave, pueden presentar encefalopatía y confusión (32), como también un aumento de los factores de riesgo cardiovasculares (como la hipertensión arterial) y de padecer comorbilidades previas (2,18,32).

El estado mental alterado de manera aislada ocurre raramente (en menos del 5% de los casos), e incluso es poco

frecuente en pacientes con covid-19 que requieren hospitalización por una enfermedad respiratoria (18); en cambio, es más común y aqueja a la mayoría de los pacientes con covid-19 grave afectados con neumopatías como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (33). Una cuestión clave por dilucidar es si esta alteración en el estado mental representa una encefalopatía causada por una enfermedad sistémica o es una encefalitis provocada de manera directa por el propio virus SARS-CoV-2 (13).

Accidente cerebrovascular isquémico. El accidente cerebrovascular no es infrecuente en los pacientes hospitalizados con covid-19, con tasas notificadas que oscilan entre el 1% y el 3% de los pacientes hospitalizados y hasta el 6% de los pacientes en estado crítico (18). Se podría esperar que la hipercoagulabilidad relacionada con la covid-19 aumentase la susceptibilidad a padecer eventos cerebrovasculares, tal como se comprobó en autopsias de pacientes fallecidos por covid-19, en las que se observaron microtrombos generalizados y signos de infarto cerebral (34).

Los pacientes ancianos y con altos factores de riesgo cardiovascular parecen tener también mayor riesgo de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan covid-19 que las personas jóvenes y sin comorbilidades.

En un estudio retrospectivo efectuado en 221 pacientes con covid-19 de Wuhan, 11 de ellos (5%) tuvieron ictus isquémico, sólo uno (0,5%) sufrió una trombosis cerebral en los senos venosos cerebrales y otro (0,5%) tuvo una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron la edad avanzada (media de edad: 71,6 años), padecer covid-19 grave y contar con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes o enfermedad cerebrovascular o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente) (35).

Complicaciones neurológicas postinfecciosas. Los casos notificados de covid-19 con afectación del SNC presentaron semejanzas con afecciones inflamatorias postinfecciosas clásicas tales como la encefalomielitis diseminada aguda (36) y la encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda (37). Se informó, en pacientes con covid-19, de la presencia de alteraciones en el sistema nervioso periférico tales como el SGB, una neuropatía causada por una reacción inmunológica que afecta los nervios periféricos. En los casos reportados se describen características clásicas de este síndrome, como debilidad generalizada, evidencia de desmielinización en estudios de conducción nerviosa y cantidad elevada de proteínas en el líquido cefalorraquídeo con ausencia de leucocitosis. El virus SARS-CoV-2 no fue detectado en ninguna de las muestras de líquido cefalorraquídeo (19), lo que respalda la presunción de la existencia de un mecanismo inmunomediado antes que una infección directa del sistema nervioso.

Polineuropatía y miopatía. La internación prolongada de pacientes afectados con covid-19 en unidades de terapia

intensiva agrega otras complicaciones: el síndrome postintensivo de cuidados y, en particular, la neuropatía y la miopatía del paciente crítico (5,38). Se cree que el mecanismo subyacente que causa estos síndromes está relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resultante, en el que se destaca la liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres que afectan la microcirculación del SNC y del periférico al reducir el suministro de oxígeno y nutrientes (5,39).

Consideraciones finales

Se necesitan más estudios para determinar si los síntomas neurológicos son consecuencia de la infección directa del sistema nervioso por el virus, si son secundarios a un síndrome inflamatorio o si se producen como resultado de la mayor prevalencia de comorbilidades cardiovasculares (40). En una evaluación prospectiva y estructurada con mayor tiempo de experiencia será posible analizar la probabilidad de incidencia, el curso temporal y la gravedad del deterioro cognitivo después de la pandemia de covid-19.

Conclusión

La pandemia de covid-19 es uno de los mayores desafíos de la medicina en este siglo, pues hasta la fecha (7 de abril de 2021), según el Panel de Control de la OMS sobre la

covid-19, se notificaron en el mundo 131.837.512 casos de personas infectadas, 2.862.664 muertes y 602.032.357 dosis aplicadas de vacuna. Aún no se ha podido determinar epidemiológicamente cuál es la incidencia de las complicaciones neurológicas generadas por el SARS-CoV-2, como tampoco se ha podido aclarar el mecanismo de la neuropatogenicidad. A partir de la evidencia científica disponible en las publicaciones efectuadas hasta hoy se puede observar dos hechos relevantes:

1. La anosmia y la ageusia son síntomas neurológicos importantes en la detección temprana de la enfermedad, pues aparecen cuando los pacientes no desarrollaron aún síntomas clásicos como tos, fatiga, fiebre, cansancio y disnea (27). Esto permitiría el aislamiento temprano de los individuos afectados, lo que evitaría la posible diseminación y transmisión del virus. También se podría controlar más estrechamente cada caso proveyendo los medios necesarios para una intervención temprana y, así, evitar la evolución de la enfermedad hacia sus formas graves.
2. Las complicaciones neurológicas graves de la covid-19 ocurren fundamentalmente en aquellos pacientes que tienen comorbilidades previas, aunque también aparecen en quienes no poseen comorbilidades, por eso es importante el reconocimiento temprano de la infección por medio de los síntomas de inicio –como la anosmia o la ageusia– para poder tomar medidas de medicina preventiva y, asimismo, de promoción de los conocimientos sobre la covid-19 con extensión a la medicina traslacional. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33
2. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol* 2020;70(9):311-22
3. World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic* [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020. [Último acceso: 8 de abril de 2020.] Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-92
5. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and current update. *Acta Neurol Scand* 2020;142(1):14-22
6. Baig AM, 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 Chem Neurosci* 2020;11(7):995-8
7. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92(6):552-5
8. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *J Clin Neurosci* 2020;77:8-12
9. Tu H, Tu S, Gao S, et al. Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *J Infect* 2020;81(1):1-9
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-4
11. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420-2
12. Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero M, et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;417:117085
13. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12(1):69
14. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8(5):416-27
15. 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(10223):507-13

16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61
17. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, et al. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol* 2020;27(9):e35-e36
18. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90
19. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382(26):2574-6
20. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95(5):e601-e605
21. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019;15(11):671-83
22. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41(7):1184-6
23. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache! *Headache* 2020;60(7):1415-21
24. Kong Z, Wang J, Li T, et al. 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of dizziness: a case report. *Ann Transl Med* 2020;8(7):506
25. Saniasiaya J, Kulasegarah J. Dizziness and COVID-19. *Ear Nose Throat J* 2021;100(1):29-30
26. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, et al. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci* 2020;41(7):1667-71
27. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, et al. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020;130(7):1787
28. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;58(3):299-301
29. Ovesen T. COVID-19 anosmia. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020;140(7)
30. Xydakis MS, Dehghani-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(9):1015-6
31. Lorenzo Villalba N, Maoche Y, Alonso Ortiz MB, et al. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7(4):001641
32. Filatov A, Sharma P, Hindi F, et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020;12(3):e7352
33. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268-70
34. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.05.18.20099960
35. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5(3):279-84
36. Parsons T, Banks S, Bae C, et al. COVID-19-associated acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol* 2020;267(10):2799-802
37. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features. *Radiology* 2020;296(2):E119-E120
38. Tsai LK, Hsieh ST, Chao CC, et al. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 2004;61(11):1669-73
39. Zhou C, Wu L, Ni F, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res* 2014;9(1):101-10
40. Chen X, Laurent S, Onur OA, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol* 2021;268(2):392-402