

■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manifestaciones neurológicas en pacientes con diagnóstico de COVID-19

Neurological manifestations in patients diagnosed with COVID-19

Byron René Maldonado Cabrera¹ , Ana Lorena Ortiz Benavides¹ ,
Italo Ismael Ortega Niveló¹ 

¹Universidad de Cuenca, Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, Ecuador

RESUMEN

Introducción: La aparición de una nueva variante de coronavirus ha desatado en una pandemia relacionada con un síndrome de distrés respiratorio severo por SARS-CoV-2. Las primeras manifestaciones asociadas a este nuevo síndrome eran netamente respiratorias. Sin embargo, con los diferentes estudios se evidenció no solo afectación pulmonar, si no sistémica especialmente a nivel neurológico en donde los pacientes presentan síntomas centrales y periféricos de afectación por coronavirus.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión utilizando base de datos como: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Scielo, incluyendo estudios de tipo observacionales, artículos de revisión, guías clínicas, que evaluarán la presencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con diagnóstico de del 2019 al 2021.

Resultados: Se incluyeron 26 artículos donde se observó que las manifestaciones neurológicas inespecíficas tal como la cefalea fue la más común con una presentación de 30%. Las manifestaciones neurológicas específicas se presentan con una frecuencia alrededor de 3% pero con mayor gravedad, incluyendo convulsiones e ictus.

Conclusiones: es una patología donde su principal característica es la sintomatología pulmonar. Sin embargo, algunos pacientes presentan manifestaciones neurológicas específicas las cuales son menos frecuentes, pero tienen un carácter más grave y en contraste las manifestaciones neurológicas inespecíficas que son más frecuentes pero no ponen en riesgo la vida del paciente. Tal sintomatología es crucial al momento de abordar a un paciente con COVID-19 y se debe tener presente las mismas en la atención médica oportuna.

Palabras claves: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, manifestaciones neurológicas.

ABSTRACT

Introduction: The appearance of a new variant of coronavirus has unleashed a pandemic related to a severe respiratory distress syndrome due to SARS-CoV-2. The first manifestations associated with this new syndrome were purely respiratory. However, with the different studies it was evidenced not only

Artículo recibido: 10 octubre 2022 **Artículo aceptado:** 23 noviembre 2022

Autor correspondiente:

Dr. Byron René Maldonado Cabrera

Correo electrónico: byron.maldonadoc@ucuenca.edu.ec

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

pulmonary involvement, but also systemic especially at the neurological level where patients present central and peripheral symptoms of coronavirus involvement.

Materials and Methods: A review was conducted using databases such as: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, SciELO, including observational studies, review articles, clinical guidelines, which evaluated the presence of neurological manifestations in patients diagnosed from 2019 to 2021.

Results: Twenty-six articles were included in which it was observed that nonspecific neurological manifestations such as headache was the most common with a presentation of 30%. Specific neurological manifestations occur with a frequency of about 3% but with greater severity, including seizures and stroke.

Conclusions: It is a pathology where its main characteristic is pulmonary symptomatology. However, some patients have specific neurological manifestations which are less frequent but have a more severe character and in contrast the nonspecific neurological manifestations are more frequent but do not endanger the patient's life. Such symptomatology is crucial when approaching a patient with COVID-19 and should be kept in mind in timely medical care.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, neurological manifestations.

INTRODUCCIÓN

La pandemia se inició en la provincia china de Wuhan con el brote de una enfermedad con un cuadro compuesto de síntomas respiratorios conocidos como Síndrome de Distrés Respiratorio Severo (SARS-CoV-2). Según la cronología y avance en la comprensión de la fisiopatología se vio que no solo afectaba a la parte respiratoria si no que el problema era sistémico con afección al sistema cardiovascular, hematológico, digestivo, músculo esquelético, neurológico entre otros^(1,2).

La presentación común y típica del coronavirus es a través de la afectación respiratoria^(3,4). Ocasionalmente se acompaña de síntomas gastrointestinales. Sin embargo, algunos pacientes presentan sintomatología neurológica tales como cefalea, alteraciones del estado de conciencia, crisis convulsivas, pérdida del olfato y síntomas relacionados con el sistema nervioso periférico como debilidad muscular y parestesias^(1,5,6). Estas manifestaciones a veces no son típicas y son poco comunes por lo que pasan desapercibidas. El conocimiento extenso sobre las manifestaciones neurológicas es fundamental para un pronto reconocimiento para un adecuado diagnóstico y tratamiento⁽⁷⁾.

El objetivo de esta revisión es determinar las principales manifestaciones neurológicas descritas en pacientes con COVID-19, así como las complicaciones neurológicas, para una detección temprana y un tratamiento oportuno de los pacientes afectados.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en la literatura médica, con la recolección de estudios descriptivos y analíticos, además de estudios cualitativos de tipo revisiones sistemáticas y guías clínicas, publicados en el periodo de 2019 a 2021. Las bases de datos utilizadas en la búsqueda fueron: PubMed, Scopus, Embase, Cochrane Library, Scielo. Las palabras claves utilizadas en la estrategia de búsqueda fueron (manifestaciones neurológicas, COVID-19, SAR-CoV-2, neuropatología, complicaciones neurológicas, encefalopatía, enfermedad cerebrovascular, neurological manifestations, COVID-19, SARS-CoV-2, neuropathology, neurological complications, encephalopathy, cerebrovascular disease). Se realizó la búsqueda en el idioma inglés y español.

La búsqueda y recolección de los estudios fueron realizadas por los autores de la revisión. Los estudios seleccionados y duplicados se eliminaron, así como otros tipos de estudios que no contribuyeran a cumplir con el objetivo de la revisión.

Para evaluar la calidad de la evidencia solo se tuvieron en cuenta los artículos originales.

RESULTADOS

Definición del SARS-CoV-2 en el contexto de los síntomas neurológicos

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 se han reportado distintas patologías y secuelas por coronavirus y una de ellas son las manifestaciones neurológicas. Se ha demostrado que este virus puede invadir y penetrar en el sistema nervioso central por varios mecanismos de neuro invasión. Matschke J, en una serie de 43 casos postmortem en donde se estudió los cambios neuropatológicos en pacientes con SARS COV 2 en el 53% se detectó partículas virales en el cerebro⁽⁸⁾. Sin embargo, Solomon y colaboradores en una serie de casos de 18 autopsias de pacientes que presentaron síntomas neurológicos con COVID-19 en el examen neuropatológico no se logró detectar el virus por PCR ni inmunohistoquímica y las muestras solo mostraban cambios debido a hipoxia⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Los coronavirus son virus encapsulados y tienen uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kilo bases⁽¹¹⁾. El término 'coronavirus' se debe al peculiar aspecto en forma de corona de su envoltura, visible por microscopía electrónica, que está rodeada por glucoproteínas de membrana en forma de espícula^(3,6). Los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden Nidovirales. La familia *Coronaviridae* está constituida por cuatro géneros, llamados alfa, beta, delta y gamma coronavirus⁽¹¹⁾.

Los coronavirus son capaces de inducir una infección tanto aguda como persistente en linajes de células neuronales, oligodendrocitos y neuroglia humanos⁽¹²⁾. El coronavirus ha mostrado ser neuroinvasivo y causar parálisis flácida y desmielinización^(3,11). Las hipótesis plantean que el coronavirus se disemina desde el bulbo olfatorio hasta el tronco del encéfalo y la médula espinal^(12,13). El ARN del SARS-CoV-2 se ha detectado en el sistema nervioso central (SNC) ya que tiene un tropismo selectivo por las neuronas del cerebro plexo coroideo y el bulbo olfatorio, las mismas que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) y es capaz de usar el sistema de transporte axonal como medio de propagación de neurona a neurona a través del receptor ACE 2^(8,13,14). Tanto la difusión pasiva de partículas virales como el transporte axonal son estrategias de propagación neurona-neurona observadas en cultivos celulares pues se vio el virus penetró en el SNC por el bulbo olfatorio y la infección se extendió por vía transneuronal a otras regiones del cerebro⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 es compleja al ser una infección sistémica en donde el coronavirus ingresa a las células a través de varios receptores, tales como dipeptidil peptidasa 4 y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2^(11,12). Esta interacciona con la proteína de unión a membrana del coronavirus iniciando el proceso de replicación en el interior de las células de las mucosas. A su vez, por el neurotropismo, empieza su potencial replicación a nivel de las células neuronales desencadenando las manifestaciones neurológicas^(14,17,18). Por lo tanto, la infección viral del SNC va a depender de las condiciones del huésped y el factor de virulencia⁽⁵⁾.

Los coronavirus son neuroinvasores y neurotrópicos con posibles consecuencias neuropatológicas en poblaciones vulnerables⁽³⁾. Las manifestaciones neurológicas presentes en los

pacientes con infección por coronavirus son probablemente causadas por la tormenta de citocinas en donde existe un aumento en la producción de IL6, incluida la respuesta proinflamatoria y la respuesta a citocinas antiinflamatorias como una reacción inmune^(1,7,18). Esto puede causar daños a nivel del sistema nervioso tales como meningitis, encefalitis y meningoencefalitis además el virus puede ingresar al SNC a través de rutas hematógenas o neuronales que desencadena patologías inmunomediadas directas debilitantes, aunque la invasión del sistema nervioso no tiene una ventaja selectiva para la huésped o el patógeno^(2,8). En otras ocasiones se ha propuesto que el virus puede infectar el sistema nervioso periférico o el SNC, ya sea por infección directa de las terminaciones nerviosas en los tejidos y utilizando la maquinaria de transporte axonal para acceder al SNC, o por medio de células del sistema circulatorio como los leucocitos para la diseminación dentro de este sistema^(1,7,19,20). Cuando el coronavirus invade el SNC, la primera línea de defensa es la activación de la microglía en donde puede provocar respuestas proinflamatorias lo que a su vez podría generar apoptosis de dichas células siendo un mediador potencial de las manifestaciones neurológicas producidas por COVID-19^(10,20).

Los virus (SARS-CoV-2, MERS-COV, COV-229E, COV-OC43) tienen capacidades neuroinvasivas y se han documentado manifestaciones neurológicas. Las vías de diseminación son los terminales nerviosas periféricas, especialmente los nervios olfatorio y vago, que conducen a la infección del SNC^(15,16). Tanto el SARS-CoV-2 y el MERS-COV se unen al receptor ACE 2 (enzima convertidora de angiotensina) para acceder a las células, debido a las similitudes estructurales con dicho receptor los cuales se encuentran a nivel del endotelio vascular, neuronas del cerebro plexo coroideo y el bulbo olfatorio ocasionando manifestaciones neurológicas⁽³⁾.

Complicaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 está asociada a manifestaciones neurológicas a nivel central, a nivel periférico, ya que el 36% de los pacientes con esta infección presenta alguna sintomatología neurológica⁽²¹⁻²³⁾. A continuación, se detallan las manifestaciones neurológicas inespecíficas y específicas.

Manifestaciones inespecíficas

Cefalea, mialgias, mareo y fatiga son los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos⁽²⁴⁻²⁶⁾. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con en un hospital de Wuhan, 36,4% presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24,8%), periférico (10,7%) y musculoesquelético (10,7%)⁽²⁰⁾. Los síntomas neurológicos más comunes fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes graves de (45,5% frente a 30%)⁽²⁰⁾. En la serie de Guan de más de 1.000 enfermos de COVID-19, 13,6% relataba cefalea (el 15% en las formas graves)⁽²⁷⁾. La intensidad de la cefalea se describe como leve, aun cuando los detalles clínicos son incompletos. En estos estudios no se menciona si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos. En la serie de Guan et al, 15% de los pacientes relataba mialgias, 13,7% presentaba niveles elevados de creatincinasa (19% en los casos graves) y se citan dos casos de rabiomólisis (0,2%) en pacientes con no grave⁽²⁷⁾.

Manifestaciones específicas

Convulsiones

Las convulsiones no son una manifestación común en COVID-19. En estos pacientes se han descrito las convulsiones con dos variantes: estado epiléptico convulsivo y convulsiones aisladas^(7,28). Sin embargo, la convulsión no es una característica común del coronavirus y se debe investigar otras causas entre las cuales las alteraciones hidroelectrolíticas son la principal causa⁽⁷⁾.

Waters y colaboradores en una serie de casos retrospectiva analizaron 79 pacientes con movimiento anormales de los cuales el 6 pacientes el 8% mostraron actividad epileptiforme en el electroencefalograma, en este grupo de estudio la electroencefalografía mostró descargas epileptiformes intermitentes en la zona temporal izquierda⁽²⁹⁾. En los pacientes que presentan convulsiones la mayoría de los reportes describen las características del líquido cefalorraquídeo como un patrón normal. Las neuroimágenes pueden o no mostrar alteraciones o cambios poscríticos/post convulsión en pacientes con infección por COVID-19^(8,20).

Se han descrito descargas electroencefalográficas epileptiformes esporádicas en pacientes agudos de COVID-19. Las descargas epileptiformes se localizaron predominantemente en los lóbulos frontales⁽²¹⁾. Estos pacientes nunca tuvieron un episodio convulsivo definido antes de la infección. La electroencefalografía se realizó a los pacientes porque tenían encefalopatía o había tenido algún episodio similar a una convulsión con el cual se valoró la actividad epileptiforme⁽³⁰⁾.

Cefalea

La cefalea se ha reconocido como uno de los síntomas iniciales comunes de COVID-19. La incidencia de cefalea osciló entre 10% y 15% según algunos estudios^(28,31,32). El aumento del estrés mental, la ansiedad excesiva, generado por el hecho de estar cursando la enfermedad y/o la hospitalización además de factores como, sedentarismo, tabaquismo, son posibles razones de los primeros dolores de cabeza⁽⁶⁾. La migraña preexistente puede empeorar debido al estrés relacionado con COVID-19^(33,34). La cefalea primaria por tos y la cefalea de tipo tensional también se pueden exacerbar por la infección⁽²⁸⁾. La cefalea de inicio temprano responde bien al acetaminofén y los analgésicos comunes. Las cefaleas que aparecen entre el séptimo y el décimo día de la enfermedad pueden estar relacionados con la tormenta de citocinas y la neuroinflamación está relacionada con la liberación de interleucina 8, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6. Este tipo de cefalea podría responder de manera adecuada a la corticoterapia para bloquear dicha respuesta^(18,34).

Pérdida del olfato (anosmia) y el gusto (ageusia)

La pérdida total o parcial de la sensación olfativa (anosmia) y del gusto (ageusia) son manifestaciones neurológicas frecuentes en pacientes infectados con COVID-19. Sin embargo, los casos se pueden acompañar de una sola manifestación o de las dos al momento de la evaluación. Además se debe mencionar que la evaluación gustativa y olfatoria generalmente no es valorada, lo cual podría subestimar la incidencia de dichas manifestaciones^(26,35). La anosmia y la ageusia son comunes incluso en casos leves a moderados, Mao y colaboradores analizaron las manifestaciones neurológica de 214 pacientes con infección de SARS CoV2 de los cuales el 5,6% presentaron ageusia y el 5,1% anosmia⁽²³⁾. La anosmia en muchos pacientes fue la primera manifestación de COVID-19. Diversos estudios notificaron que la anosmia y la ageusia eran más frecuentes en esta infección que en la influenza⁽⁶⁾.

Se ha propuesto que el virus SARS-CoV-2 podría utilizar los receptores 2 de la enzima convertidora de angiotensina, presentes en el epitelio olfatorio, para ingresar a las células neuronales y luego, a través del nervio olfatorio, se disemina al bulbo olfatorio causando esta sintomatología⁽³⁶⁻³⁸⁾. La duración de estas alteraciones sensoriales es variable, generalmente se ha visto una recuperación espontánea y en algunos casos persistente en los cuales los esteroides podrían ayudar a su recuperación, sin embargo por la falta de evidencia no se recomienda en la actualidad^(36,39).

Encefalopatía y delirio por coronavirus

La encefalopatía se informa comúnmente en la infección por SARS-CoV-2 y su etiología es por varios factores: dificultad respiratoria hipóxica, alteraciones tóxico-metabólicas, efectos de la medicación principalmente corticoides utilizados ampliamente en el tratamiento, sepsis con falla multiorgánica e hipoperfusión cerebral, convulsiones, estado postictal^(5,6,32). Además de los factores

mencionados los pacientes presentan encefalopatía asociada con hiperinflamación sistémica provocada principalmente por una respuesta inmune innata aberrantemente excesiva⁽²⁸⁾. La misma se caracteriza por disfunción cerebral global con un nivel reducido de alerta y conciencia, a menudo en asociación con hiperactividad, delirio y agitación o, alternativamente, retraso psicomotor severo con abulia y estado similar a catatonia^(7,21). A veces progresa rápidamente a un estado de coma persistente⁽¹¹⁾. Esta alteración no puede ser completamente explicable por convulsiones en curso o estado postictal prolongado, anomalías metabólicas o efectos de la medicación⁽¹⁵⁾. Suele ser más intenso, tiene más características neuropsiquiátricas evidentes (por ejemplo, delirios, agitación, cambios de humor e irritabilidad) y, generalmente, responde menos a los antipsicóticos tradicionales, en comparación con el espectro común de encefalopatías en críticos⁽⁴⁰⁾.

Enfermedades cerebrovasculares e infecciones por SARS-CoV-2

La enfermedad cerebrovascular, tanto en sus dos formas isquémica y hemorrágica, son manifestaciones relacionadas al coronavirus. Los pacientes con mayor susceptibilidad a estas complicaciones, son aquellos con enfermedades crónicas o comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares compartiendo estos factores de riesgo con COVID-19⁽³⁵⁾. Hay una fuerte evidencia que la gravedad de la infección por está directamente relacionada con la presencia de comorbilidades cardiovasculares y así una mayor probabilidad de tener algún tipo de complicación encefálica⁽²⁸⁾.

Los pacientes con riesgo cardiovascular desarrollan con frecuencia un accidente cerebrovascular. El mecanismo del daño vascular en estos pacientes fue la enfermedad de los vasos. Esta se da por diferentes mecanismos, de los cuales la vasoconstricción producida por la infección es el principal factor, el mismo que descompensa las probables enfermedades concomitantes de estos pacientes. A su vez, los fenómenos inflamatorios y la elevación de factores protrombóticos tales como fibrinógeno, dímero D, IL 6, anticuerpos antifosfolípido, factor de necrosis tumoral podrían tener un papel primordial en la formación de trombos y el desarrollo de infartos cerebrales oclusivos⁽⁴¹⁾. La endotelitis causada por COVID-19, que afecta a las arterias de la circulación cerebral, podría ser responsable de las manifestaciones neurológicas y el daño cerebrovascular tanto hemorrágico como trombótico según estudios anatomopatológicos⁽⁴²⁾. Varios estudios observacionales demostraron que en pacientes con COVID-19, 5% desarrolló un accidente cerebrovascular isquémico agudo, 0,5% hemorragia cerebral y 0,5% de trombosis venosa cerebral^(20,32). La incidencia fue mayor en pacientes añosos con enfermedades cardiovasculares⁽³²⁾.

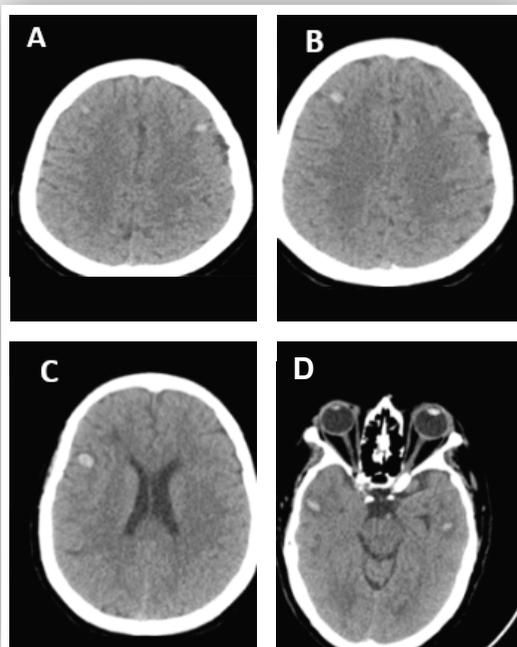


Figura 1 Tomografía simple de cráneo de un paciente diagnosticado de COVID-19. Se observan múltiples hematomas pequeños distribuidos ambos hemisferios. Fuente: estudio realizado por los autores

Esclerosis múltiple y COVID-19

Alonso R y colaboradores en su estudio descriptivo en pacientes con esclerosis múltiple y neuromielitis óptica describieron las características clínicas de 145 pacientes con COVID-19, de los cuales 15,8% necesitaron hospitalización, 6,2% tuvieron insuficiencia respiratoria grave que fueron admitidos en la unidad de terapia intensiva, y 3,4% fallecieron por COVID-19⁽⁴³⁾.

En el tejido cerebral de pacientes con esclerosis múltiple se detectaron antígenos de coronavirus. El ARN viral estaba presente en un gran número de muestras 48% (44 de 90), en ambos núcleos vagales y los sitios circundantes, incluido el centro de control respiratorio, lo que puede provocar más disfunción respiratoria que agrava aún más el daño causado por infección primaria en los pulmones por el coronavirus^(7,21). Además, el uso de fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores en pacientes con esclerosis múltiple pueden tener un rol importante en la gravedad de cómo se presente dicha infección^(44,45).

Encefalitis por coronavirus

El virus SARS-CoV-2 tiene el potencial de ingresar al cerebro y se han informado casos de encefalitis, encefalopatía o meningitis asociadas⁽⁴⁶⁾. El aislamiento del virus en el líquido cefalorraquídeo no es común y estas afecciones se diagnostican a través de la sintomatología clínica y al descartar otras causas precipitantes⁽¹⁾. Las neuroimágenes, en pacientes con encefalitis por SARS-CoV-2 generalmente no muestran alteraciones⁽²⁾. La resonancia magnética es la neuroimagen con mayor sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones a nivel del sistema nervioso central que con mayor frecuencia se encuentran a nivel del sistema límbico^(20,21).

La hipótesis para la invasión del encéfalo se ha relacionado con el virus SARS-CoV-2 puede difundir desde la mucosa nasal hasta el bulbo olfatorio y luego se extendiera a la corteza piriforme. En un porcentaje elevado de los pacientes con encefalitis, la tomografía computarizada de tórax demostró la apariencia de vidrio esmerilado de los pulmones indicando que la afectación pulmonar es común en pacientes con encefalitis⁽³²⁾. Estudios han reportado casos de encefalomielitis diseminada aguda y encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda inmunomediada⁽⁷⁾. En el caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica, se observaron lesiones hemorrágicas en el tálamo⁽⁸⁾.

Síndrome de Guillain Barré

La infección por COVID-19 se asociado con síndrome de Guillain Barré una complicación posinfecciosa, secundaria a una respuesta inmune desregulada con daño e inflamación al sistema nervioso periférico^(47,48). El síndrome de Guillain Barré es una polineuropatía que se ha descrito posterior a varias infecciones generalmente respiraciones y del tracto gastrointestinal desencadenadas por virus o bacterias, de los cuales existen reportes que el COVID-19 puede generar dicho síndrome^(49,50). En una serie de casos de 73 pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré, posterior a infección por COVID-19, 72 pacientes fueron sintomáticos, los principales síntomas fueron la tos con 72,2% y la fiebre con 73,6%, y dos casos fueron asintomáticos⁽⁵¹⁾. Las manifestaciones de polineuropatía del sistema nervioso periférico desarrollaron en una media de 14 días posterior a la infección por COVID-19, estas fueron paraparesia o tetraparesia, arreflexia, con debilidad ascendente, las manifestaciones de falla respiratoria con alteraciones disautonómicas fueron menores⁽⁵¹⁾. El estudio del líquido cefalorraquídeo generalmente demuestra proteinorraquia sin pleocitosis conocido como disociación albumino citológica^(49,50,52). Las alteraciones electroneuronales demuestran retraso característico de la latencia motora distal y la latencia de la onda F con disminución de la velocidad de conducción que son compatibles con neuropatía axonal motora aguda desmielinizante⁽⁵²⁾. El tratamiento realizado es a través de inmunoglobulina, Abu-Rumeileh y colaboradores describieron a 72 pacientes con diagnóstico de síndrome de Guillain Barré por COVID-19 de los cuales 70 pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa, de los cuales el 72,1% tuvo una adecuada respuesta con remisión parcial o completa, las terapias de segunda línea fueron intercambio plasmático para los casos que no mejoraron 11,8%⁽⁵¹⁾.

Mielitis

La afectación de la médula espinal es infrecuente⁽³⁵⁾. Algunos estudios describieron la mielitis aguda en pacientes mayores a 65 años por lo que es un trastorno poco frecuente, reportado como casos aislados^(1,35). Un paciente desarrolló paraplejía flácida aguda con nivel sensitivo espinal en T10 e incontinencia urinaria. El caso fue tratado con inmunoglobulina intravenosa y corticoide y respondió bien al tratamiento^(52,53). La tormenta de citocinas y los cambios inflamatorios exagerados tal vez provocaron una mielitis transversa aguda⁽¹²⁾.

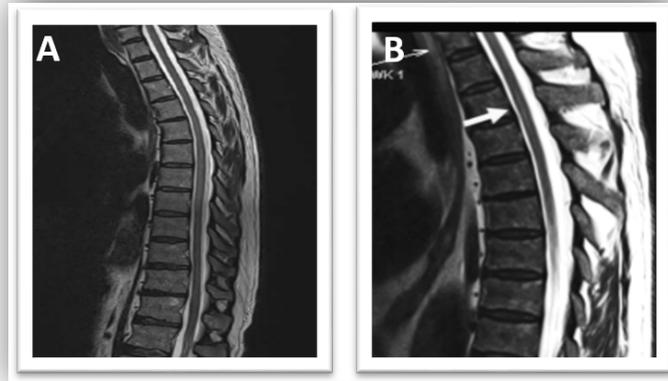


Figura 2. Resonancia magnética de columna cérvico torácica, corte sagital ponderada en T2: se evidencia alteraciones hiperintensas, que afectan los segmentos de D6 a D11, compatibles con una mielitis transversa⁽⁵⁴⁾.

DISCUSIÓN

Los síntomas neurológicos asociados a son comunes en la presentación aguda de la enfermedad y se han clasificado en manifestaciones relacionadas con el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Es primordial conocer las manifestaciones neurológicas para una adecuada valoración del paciente, además los síntomas y los signos pueden ir desde leves y moderados hasta severos, con consecuencias fatales y discapacidad⁽⁵⁵⁾.

Las manifestaciones neurológicas inespecíficas forman parte de la sintomatología inicial de la infección aguda, tales como cefalea y mialgias. En los pacientes que presentaban mialgias, en la analítica de sangre se evidencia valores elevados de creatinfosfoquinasa (CPK), indicando daño muscular leve hasta grave como rabdomiólisis⁽⁵⁶⁾.

Entre las manifestaciones neurológicas específicas relacionadas con COVID-19, la cefalea de tipo tensional se presentó con mayor frecuencia en los diferentes estudios, caracterizado por el inicio temprano de los síntomas y una buena respuesta a acetaminofén⁽³⁹⁾. Las convulsiones se han descrito en pacientes críticamente enfermos. Aunque no es una manifestación común del coronavirus, se debe filiar otras etiologías como el desequilibrio hidroelectrolítico. Sin embargo, se han descrito descargas electroencefalográficas epileptiformes esporádicas en pacientes agudos de COVID-19, localizadas predominantemente en los lóbulos frontales. El tratamiento utilizado fue levetiracetam con una adecuada respuesta, sin embargo hay que tener presente la utilidad de fármacos anticonvulsivos de amplio espectro como el ácido valproico, fenitoína, carbamazepina que generalmente su uso está algo limitado por las interacciones farmacológicas que podría generarse con los tratamientos para COVID-19⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

La encefalopatía por infección de SARS-COV-2 se debe a varios factores, tales como hipoxia, inducida por corticoides, falla multiorgánica e hiperinflamación sistémica. Estos pacientes presentan delirio hipoactivo como delirio hiperactivo (agitación, cambios de humor e irritabilidad), que no tienen una adecuada respuesta a los antipsicóticos⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

La enfermedad cerebro vascular isquémica y hemorrágica comparte factores de riesgo similares con la infección grave por coronavirus (hipertensión arterial, síndrome metabólico, dislipidemia, sedentarismo). El mecanismo del daño vascular es la intensa inflamación a nivel del endotelio arterial, generando signos de endotelitis a nivel del sistema nervioso central produciendo dichas manifestaciones^(20,32). La incidencia de enfermedad cerebrovascular fue mayor en pacientes con enfermedades cardiovasculares⁽³²⁾.

Los pacientes con manifestaciones neurológicas sugerentes de esclerosis múltiple que presentaron COVID-19 son pacientes con tratamiento inmunosupresor el mismo que puede generar susceptibilidad a que dichos pacientes presenten un cuadro más severo con ingresos a terapia intensiva. Además, se ha propuesto que la neuro invasión por el virus al centro de control respiratorio agrava aún más el daño causado por infección primaria en los pulmones^(7,21).

La encefalitis, encefalopatía o meningitis asociadas al SARS-CoV-2 no es común. Las neuroimágenes son fundamentales en el diagnóstico, en especial la resonancia magnética, sobre todo si se encuentran alteraciones a nivel del sistema límbico y encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda en el tálamo. Otra alteración eventuales es la hiperintensidad a nivel de los lóbulos temporales que podrían estar relacionadas con enfermedades inflamatorias inmunomediadas^(8,52,53). La afectación de la médula espinal es infrecuente.

El síndrome de Guillain Barré una complicación posinfecciosa, secundaria a una respuesta inmune desregulada a la inflamación del sistema nervioso periférico por infección COVID-19, esta manifestación que afecta a la vaina de mielina de los nervios periféricos tiene una característica inflamatoria inmunomediada que se desarrolla a los 14 días después de la infección⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Se manifiesta por paraparesia o tetraparesia, arreflexia, con debilidad ascendente, en el estudio de LCR se observa, disociación albumino citológica⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. El tratamiento de elección es la inmunoglobulina intravenosa, y el recambio plasmático como segunda línea^(51,67).

CONCLUSIÓN

Es una patología en la que su principal característica es la sintomatología pulmonar. Sin embargo, con los diferentes estudios se evidencia no solo afectación pulmonar sino sistémica especialmente a nivel neurológico. Se describen manifestaciones neurológicas específicas las cuales son menos frecuentes, pero tienen un carácter más grave, en contraste con las manifestaciones neurológicas inespecíficas que son más frecuentes, pero no ponen en riesgo la vida del paciente. Tal sintomatología es crucial para el internista al momento de abordar a un paciente con pues debe tener presente dichas manifestaciones en la atención médica oportuna.

Conflictos de interés

No se declaran

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron para la redacción de este artículo

Financiación

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cao A, Rohaut B, Le Guennec L, Saheb S, Marois C, Altmayer V, et al. Severe COVID-19-related encephalitis can respond to immunotherapy. *Brain*. 2020; 143(12): e102. doi: 10.1093/brain/awaa337
2. Ferrarese C, Silani V, Priori A, Galimberti S, Agostoni E, Monaco S, et al. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurol Sci*. 2020; 41(6):1355–9. doi: 10.1007/s10072-020-04450-1
3. Lvov DK, Alkhovsky SV. [Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus)]. *Vopr Virusol*. 2020;65(2):62-70. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70
4. Asrani P, Hassan MI. SARS-CoV-2 mediated lung inflammatory responses in host: targeting the cytokine storm for therapeutic interventions. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(2):675-87. doi: 10.1007/s11010-020-03935-z
5. Escalada Pellitero S, Garriga Ferrer-Bergua L. Report of a patient with neurological symptoms as the sole manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020 May;35(4):271–2. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.010
6. Borroni B, Gazzina S, Dono F, Mazzoleni V, Liberini P, Carrarini C, et al. Diaphragmatic myoclonus due to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci*. 2020 ; 41(12):3471-4. doi: 10.1007/s10072-020-04766-y
7. Monti G, Giovannini G, Marudi A, Bedin R, Melegari A, Simone AM, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis presenting as new onset refractory status epilepticus in COVID-19. *Seizure*. 2020; 81:18–20. doi: 10.1016/j.seizure.2020.07.006
8. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel Ch, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020; 19(11):919–29. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
9. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383(10):989–92. doi: 10.1056/NEJMc2019373
10. Lee MH, Perl DP, Nair G, Li W, Maric D, Murray H, et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(5):481–3. doi: 10.1056/NEJMc2033369
11. Asrani P, Hasan GM, Sohal SS, Hassan MI. Molecular basis of pathogenesis of coronaviruses: A comparative genomics approach to planetary health to prevent zoonotic outbreaks in the 21st century. *OMICS*. 2020; 24(11):634–44. doi: 10.1089/omi.2020.0131
12. Delcuve GP, Lakowski TM, Su RCh, Beacon TH, Davie JR. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with human host. Part I: What we have learnt and done so far, and the still unknown realities. *IUBMB Life*. 2020; 72(11):2313–30. doi: 10.1002/iub.2380
13. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 10]; 218(3) :e20202135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433624>. doi: 10.1084/jem.20202135
14. Bauer L, Laksono BM, Vrij FMS de, Kushner SA, Harschnitz O, Riel D van. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. *Trends Neurosci*. 2022; 45(5):358–68. doi: 10.1016/j.tins.2022.02.006
15. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021; 268(9):3059–71. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y
16. Uddin MB, Liang Y, Shao S, Palani S, McKelvey M, Weaver SC, Sun K. Type I IFN Signaling Protects Mice from Lethal SARS-CoV-2 Neuroinvasion. *Immunohorizons*. 2022 Oct 11;6(10):716-721. doi: 10.4049/immunohorizons.2200065.
17. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol*. 2020; 77(8):1018-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065

18. Jafari Khaljiri H, Jamalkhah M, Amini Harandi A, Pakdaman H, Moradi M, Mowla A. Comprehensive Review on Neuro-COVID-19 Pathophysiology and Clinical Consequences. *Neurotox Res.* 2021; 39(5):1613-29. doi: 10.1007/s12640-021-00389-z
19. Perrin P, Collongues N, Baloglu S, Bedo D, Bassand X, Lavaux T, et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021;28(1):248-58. doi: 10.1111/ene.14491
20. Garg RK. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: A review. *Neurol India.* 2020; 68(3):560-72. doi: 10.4103/0028-3886.289000
21. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020; 26(2):143-8. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5
22. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, Karim AH, Sattar A. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol.* 2020; 11:518. doi: 10.3389/fneur.2020.00518
23. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6):683-90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
24. Chen Ch, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022; 226(9):1593-1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136
25. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia.* 2021; 41(13):1332-41. doi: 10.1177/03331024211020404
26. Aldè M, Barozzi S, Di Bernardino F, Zuccotti G, Consonni D, Ambrosetti U, et al. Prevalence of symptoms in 1512 COVID-19 patients: have dizziness and vertigo been underestimated thus far? *Intern Emerg Med.* 2022; 17(5):1343-53. doi: 10.1007/s11739-022-02930-0
27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet].* 2020 [cited 2022 Oct 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013>. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
28. Swarz JA, Daily S, Niemi E, Hilbert SG, Ibrahim HA, Gaitanis JN. COVID-19 infection presenting as acute-onset focal status epilepticus. *Pediatr Neurol.* 2020; 112:7. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.07.012
29. Waters BL, Michalak AJ, Brigham D, Thakur KT, Boehme A, Claassen J, Bell M. Incidence of electrographic seizures in patients with COVID-19. *Front Neurol [Internet].* 2021 [cited 2022 Oct 26]; 12:614719. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33613431>. doi: 10.3389/fneur.2021.614719
30. Muccioli L, Zenesini C, Taruffi L, Licchetta L, Mostacci B, Di Vito L, et al. Risk of hospitalization and death for COVID-19 in persons with epilepsy over a 20-month period: The EpiLink Bologna cohort, Italy. *Epilepsia.* 2022;63(9):2279-89. doi: 10.1111/epi.17356
31. Baral R, Ali O, Brett I, Reinhold J, Vassiliou VS. COVID-19: a pan-organ pandemic. *Oxf Med Case Reports.* 2020; 2020(12): omaa107. doi: 10.1093/omcr/omaa107
32. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020; 143(10):3104-20. doi: 10.1093/brain/awaa240
33. Currò CT, Ciacciarelli A, Vitale Ch, Vinci ES, Toscano A, Vita G, Trimarchi G, Silvestri R, Autunno M. Chronic migraine in the first COVID-19 lockdown: the impact of sleep, remote working, and other life/psychological changes. *Neurol Sci.* 2021; 42(11):4403-18. doi: 10.1007/s10072-021-05521-7
34. Angus-Leppan H, Guiloff AE, Benson K, Guiloff RJ. Navigating migraine care through the COVID-19 pandemic: an update. *J Neurol.* 2021; 268(11):4388-95. doi: 10.1007/s00415-021-10610-w
35. Fabbri VP, Riefolo M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Cenacchi G, Gallo C, et al. COVID-19 and the brain: The neuropathological Italian experience on 33 adult autopsies. *Biomolecules.* 2022; 12(5):629. doi: 10.3390/biom12050629

36. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020; 130(7):1787. doi: 10.1002/lary.28692
37. Chang YP, Yang ChJ, Chen YH. In reference to anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020; 130(11): E694. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.28754>
38. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020; 6(31): eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801
39. Zheng J, Wong LYR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane Ch, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature*. 2021;589(7843):603–7. doi: 10.1038/s41586-020-2943-z
40. Hosseini AA, Shetty AK, Sprigg N, Auer DP, Constantinescu CS. Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy?. *Brain Behav Immun*. 2020; 88:68–70. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.012
41. Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, et al. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021; 10:34. doi: 10.12688/f1000research.42308.1
42. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 28]; 9(7):1652. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660065>. doi: 10.3390/cells9071652
43. Alonso R, Silva B, Garcea O, Correa Diaz PE, Dos Passos GR, Ramirez Navarro DA, et al. COVID-19 in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Latin America: COVID-19 in MS and NMOSD patients in LATAM. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 51:102886. doi: 10.1016/j.msard.2021.102886
44. Ghajarzadeh M, Bonavita S. Are patients with multiple sclerosis (MS) at higher risk of COVID-19 infection?. *Neurol Sci*. 2020; 41(9):2315–6. doi: 10.1007/s10072-020-04570-8
45. Ciotti JR, Grebenciucova E, Moss BP, Newsome SD. Multiple sclerosis disease-modifying therapies in the COVID-19 era. *Ann Neurol*. 2020; 88(6):1062–4. doi: 10.1002/ana.25907
46. Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020; 41(7):1667–71. doi: 10.1007/s10072-020-04486-3
47. Khan F, Sharma P, Pandey S, Sharma D, V V, Kumar N, Shukla S, et al. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: Postinfectious alone or neuroinvasive too?. *J Med Virol*. 2021; 93(10):6045–9. doi: 10.1002/jmv.27159
48. Mota Araújo N, Campos Ferreira L, Paraíso Dantas D, Santos Silva D, Alves Dos Santos C, Cipolotti R, Martins-Filho PR. First report of SARS-CoV-2 detection in cerebrospinal fluid in a child with Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40(7):e274–6. doi: 10.1097/INF.0000000000003146
49. Akçay N, Mementoğlu ME, Bektaş G, Şevketoğlu E. Axonal Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in a child. *J Med Virol*. 2021; 93(9):5599–602. doi: 10.1002/jmv.27018
50. Pelea T, Reuter U, Schmidt Ch, Laubinger R, Siegmund R, Walther BW. SARS-CoV-2 associated Guillain-Barré syndrome. *J Neurol*. 2021;268(4):1191–4. doi: 10.1007/s00415-020-10133-w
51. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268(4):1133–70. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x
52. Agosti E, Giorgianni A, D'Amore F, Vinacci G, Balbi S, Locatelli D. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. *Neurol Sci*. 2021;42(2):607–12. doi: 10.1007/s10072-020-04553-9
53. Serrano-Serrano B, López-Hernández N, Dahl-Cruz F, Elvira-Soler E, Díaz-Marín C. [Multifocal encephalitis as a neurological manifestation of COVID-19 infection]. *Rev Neurol*. 2020; 71(9):351–2. doi: 10.33588/rn.7109.2020226
54. Munz M, Wessendorf S, Koretsis G, Tewald F, Baegi R, Krämer S, et al. Acute transverse myelitis after COVID-19 pneumonia. *J Neurol*. 2020; 267(8):2196–7. doi: 10.1007/s00415-020-09934-w
55. Huang Ch, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270):220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8

56. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618–20. doi: 10.3201/eid2607.200445
57. Jain S, Potschka H, Chandra PP, Tripathi M, Vohora D. Management of COVID-19 in patients with seizures: Mechanisms of action of potential COVID-19 drug treatments and consideration for potential drug-drug interactions with anti-seizure medications. *Epilepsy Res.* 2021; 174: 106675. doi: 10.1016/j.eplesyres.2021.106675
58. Pellinen J, Holmes MG. Evaluation and Treatment of Seizures and Epilepsy During the COVID-19 Pandemic. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2022; 22(1):11–7. doi: 10.1007/s11910-022-01174-x
59. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27):2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
60. Aghagoli G, Gallo Marin B, Katchur NJ, Chaves-Sell F, Asaad WF, Murphy SA. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A review. *Neurocrit Care.* 2021; 34(3):1062-71. doi: 10.1007/s12028-020-01049-4
61. Nabizadeh F, Balabandian M, Sodeifian F, Rezaei N, Rostami MR, Naser Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 62: 103795. doi: 10.1016/j.msard.2022.103795
62. Valencia Sanchez C, Theel E, Binnicker M, Toledano M, McKeon A. Autoimmune encephalitis after SARS-CoV-2 infection: Case frequency, findings, and outcomes. *Neurology.* 2021; 97(23): e2262-e8. doi: 10.1212/WNL.0000000000012931
63. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A, Narayanaswami P. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020; 62(4):485-91. doi: 10.1002/mus.27024
64. Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, Papri N, Jahan I, Azam R, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25(4):335–43. doi: 10.1111/jns.12419
65. Pratama IS, Oktaviono YH, Lusida TTE. Posterior myocardial infarction in a 45-year-old javanese woman with a 1-month history of COVID-19-related Guillain-Barré syndrome: A challenging emergency diagnosis. *Am J Case Rep.* 2022; 23: e937105. doi: 10.12659/AJCR.937105
66. Korem S, Gandhi H, Dayag DB. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 disease. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9): e237215. doi: 10.1136/bcr-2020-237215
67. Duong-Quy S, Huynh-Truong-Anh D, Nguyen-Thi-Kim T, Nguyen-Quang T, Nguyen-Chi T, Tran-Xuan Q, et al. Guillain-Barré syndrome in patient with SARS-CoV-2 PCR positivity treated successfully with therapeutic exchange plasma: A first case report from Vietnam. *Front Neurol.* 2022; 13:868667. doi: 10.3389/fneur.2022.868667