

Encefalitis asociada a infección por SARS-CoV-2



Encephalitis associated with SARS-CoV-2 infection

Encefalite associada à infecção por SARS-CoV-2

Fernández Pinto, Karen Priscila; Fernández Cuenca, Marlon Eduardo; Ochoa Aucay, Jorge Eduardo

 **Karen Priscila Fernández Pinto**
kprisfp98@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

 **Marlon Eduardo Fernández Cuenca**
marloneufc@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

 **Jorge Eduardo Ochoa Aucay**
jorge.ochoa@ucacue.edu.ec
Universidad Católica de Cuenca., Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 6, núm. 17, 2023
editor@revistavive.org

Recepción: 22 Noviembre 2022
Aprobación: 18 Enero 2023
Publicación: 08 Mayo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414364014/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.248>

Resumen: El virus SARS-CoV-2 produce una enfermedad conocida como COVID-19 y puede producir complicaciones neurológicas como la encefalitis, la cual consiste en la inflamación a nivel del parénquima cerebral. Su pronto diagnóstico es crucial para poder asegurar la supervivencia de los individuos, ya que puede llevar al paciente al ingreso en unidad de cuidados intensivos. El tratamiento consiste en el soporte vital, la disminución de la inflamación y de la presión intracraneal, aunque estas medidas en ocasiones no son suficientes debido a que posee una alta tasa de mortalidad. **Objetivo.** Identificar las principales características clínicas de la encefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática bajo la metodología PRISMA, utilizando diversos motores de búsqueda como PubMed, ScienceDirect, Web of Science y Scopus de los últimos cinco años en idioma inglés y español. **Resultados.** Se encontraron 63 artículos identificados en las bases de datos: PubMed; 18, Scielo con un total de 3, Sciencedirect con 3 y Google Scholar; 39. De estos artículos encontrados, 15 artículos estaban duplicados, 13 artículos eliminados por título y resumen, esto realizado luego de tomar en cuenta criterios de exclusión y relevancia del artículo mismo, se eliminaron 25 artículos luego de analizar el texto completo, obteniendo finalmente 10 artículos a emplear dentro del presente estudio. **Conclusión.** Se concluyó que el SARS-CoV-2 tiene repercusión a nivel del sistema nervioso central, dando como resultado la presencia de patologías como encefalitis, la cual tiene una baja incidencia entre los pacientes, pero una mortalidad para nada despreciable.

Palabras clave: Encefalitis, Infecciones por Coronavirus, Virus de la Encefalitis de California.

Abstract: The SARS-CoV-2 virus produces a disease known as COVID-19 and can produce neurological complications such as encephalitis, which consists of inflammation at the level of the brain parenchyma. Early diagnosis is crucial to ensure the survival of individuals, as it can lead to admission to the intensive care unit. Treatment consists of life support, reduction of inflammation and intracranial pressure, although these measures are sometimes not sufficient due to a high mortality rate. **Objective.** To identify the main clinical features of encephalitis associated with SARS-CoV-2 infection. **Methodology.** A systematic review was carried

out under the PRISMA methodology, using different search engines such as PubMed, ScienceDirect, Web of Science and Scopus from the last five years in English and Spanish. Results. We found 63 articles identified in the databases: PubMed; 18, Scielo with a total of 3, Sciencedirect with 3 and Google Scholar; 39. Of these articles found, 15 articles were duplicates, 13 articles eliminated by title and abstract, this done after taking into account exclusion criteria and relevance of the article itself, 25 articles were eliminated after analyzing the full text, finally obtaining 10 articles to be used within the present study. Conclusion. It was concluded that SARS-CoV-2 has repercussions at the level of the central nervous system, resulting in the presence of pathologies such as encephalitis, which has a low incidence among patients, but not negligible mortality.

Keywords: Encephalitis, Coronavirus Infections, Encephalitis, Encephalitis Virus, California.

Resumo: O vírus SARS-CoV-2 causas uma doença conhecida como COVID-19 e pode levar a complicações neurológicas, como a encefalite, que consiste em uma inflamação no nível do parênquima cerebral. O diagnóstico precoce é fundamental para garantir a sobrevivência dos indivíduos, pois pode levar à internação na unidade de terapia intensiva. O tratamento consiste em suporte à vida, redução da inflamação e redução da pressão intracraniana, embora essas medidas às vezes não sejam suficientes devido à alta taxa de mortalidade. Objetivo. Identificar as principais características clínicas da encefalite associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Metodologia. Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a metodologia PRISMA, usando vários mecanismos de busca, como PubMed, ScienceDirect, Web of Science e Scopus, dos últimos cinco anos, em inglês e espanhol. Resultados. Sessenta e três artigos foram identificados nos seguintes bancos de dados: PubMed; 18, Scielo com um total de 3, Sciencedirect com 3 e Google Scholar; 39. Desses artigos encontrados, 15 eram duplicatas, 13 artigos foram eliminados pelo título e resumo, o que foi feito após levar em conta os critérios de exclusão e a relevância do artigo em si, 25 artigos foram eliminados após a análise do texto completo, obtendo-se finalmente 10 artigos a serem usados no presente estudo. Conclusões. Concluiu-se que o SARS-CoV-2 tem repercussões em nível do sistema nervoso central, resultando na presença de patologias como a encefalite, que tem baixa incidência entre os pacientes, mas mortalidade não desprezível.

Palavras-chave: Encefalite, Infecções por Coronavirus, Vírus da Encefalite da Califórnia.

INTRODUCCIÓN

La pandemia del SARS-CoV-2 ha tenido un impacto significativo en la salud a nivel mundial, causando una enfermedad conocida como COVID-19 que ha afectado a millones de personas. Además de los síntomas respiratorios característicos, la infección por este virus puede producir complicaciones neurológicas, siendo una de ellas la encefalitis (1,2). La encefalitis es una inflamación del cerebro que puede ser causada por diferentes virus y bacterias, y se

ha observado que el SARS-CoV-2 también puede ser responsable de esta afección (3). La encefalitis asociada al SARS-CoV-2 ha demostrado tener una incidencia baja, pero una tasa de mortalidad elevada, lo que hace que su diagnóstico y tratamiento sean cruciales para la supervivencia de los pacientes. La presencia de esta afección también puede llevar a los pacientes a ingresar en la unidad de cuidados intensivos y sufrir lesiones cerebrales permanentes, así como a padecer trastornos neurológicos a largo plazo (3,4).

Al ser la encefalitis es una de las patologías neurológicas que pueden producirse por el SARS-CoV-2 (5). En el estudio realizado por Siow et al. (6) es demostrado el bajo nivel de incidencia, siendo de un 0,21%, la tasa de mortalidad fue elevada, siendo de un 13,4%. También en otro estudio, se determinó una alta tasa de mortalidad relacionada con la presencia de encefalitis, tratándose de un 29% (7). En cuanto a la hospitalización, los pacientes con encefalitis pueden llegar a ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y adquirir una lesión cerebral de forma permanente (8). Aquellos pacientes que logran combatir esta patología en muchas ocasiones quedan con secuelas a largo plazo, como son alteraciones motoras o neuropsicológicas, los cuales van a necesitar de un tratamiento multidisciplinario a larga data (9).

En vista que la encefalitis puede pasar por desapercibida, debido a que no se presta la suficiente atención a la sintomatología neurológica de los pacientes con infección por este virus se va a producir una falta de cuidado del paciente, dando como resultado una demora en la identificación y en el diagnóstico, resultando así una peor evolución y pronóstico de los pacientes (10). Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación es la identificación de las principales características clínicas de la encefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2, y de esta forma mejorar el diagnóstico y calidad de vida de los pacientes y de esta manera, minimizar los porcentajes de morbilidad y mortalidad asociados a esta complicación neurológica.

METODOLOGÍA

Para la realización de la presente revisión sistemática se empleó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), bajo la cual se utilizaron diversos motores de búsqueda de información, de modo que se obtuvo información de las bases de datos PubMent, Scielo, Sciencedirect y Google Scholar, este último con mayor crecimiento de estudios, almacenando publicaciones de diversas bases de datos. Para un correcto levantamiento de información, se crearon criterios de inclusión como: estudios publicados desde el año 2017 hasta el 2022, tanto en inglés como en español de acceso libre y trabajos de autoría. Asimismo, se excluyeron aquellos artículos con acceso limitado, artículos que no estaban relacionados con el tema, cartas al autor, reseñas y estudios incompletos o con resultados poco claros que no tengan rigurosidad científica. Los criterios planteados fueron empleados mediante el uso operadores booleanos y de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH): COVID-19 AND encefalitis, infecciones por coronavirus OR SARS-CoV-2.

Para la sistematización de la revisión, se consideraron el nombre del autor, el año de publicación, título de estudio, país de origen de publicación, tipo de

estudio, número de participantes, manifestaciones clínicas y el porcentaje de resultado de dichas manifestaciones encontradas. En la Figura 1 se evidencia el proceso de obtención de información tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión presentados.

Con base en el proceso de obtención de información detallado, se encontraron 63 artículos identificados en las bases de datos: PubMed; 18, Scielo con un total de 3, Sciencedirect con 3 y Google Scholar; 39. De estos artículos encontrados, 15 artículos estaban duplicados, 13 artículos eliminados por título y resumen, esto realizado luego de tomar en cuenta criterios de exclusión y relevancia del artículo mismo, se eliminaron 25 artículos luego de analizar el texto completo, obteniendo finalmente 10 artículos a emplear dentro del presente estudio (Figura 1).

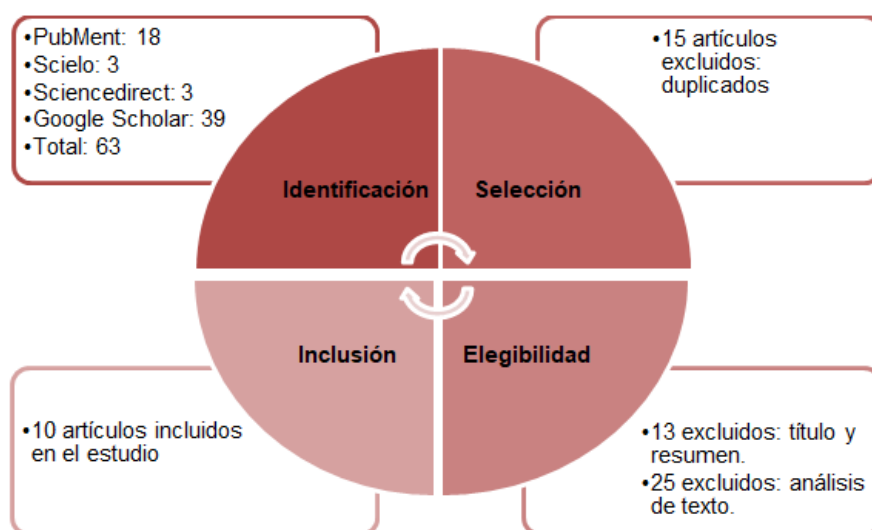


Figura 1

Diagrama de flujo que resume el proceso PRISMA para la identificación de estudios elegibles

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Luego de emplear los criterios de inclusión y exclusión, creados en el proceso metodológico para la obtención de información útil en la revisión sistemática, se seleccionaron los estudios que cumplieran con tales criterios, los cuales se presentan en una matriz que evidencia su desarrollo (Tabla 1). De tal modo, se pudo obtener una clara estructura de la información, ayudando al desarrollo del presente estudio.

La encefalitis se trata de una inflamación a nivel del parénquima cerebral cuyo agente etiológico puede ser el SARS-CoV-2, que no suele ser muy común, sin embargo, cuando se presenta, es bastante grave (5). Con respecto a la incidencia, en el estudio de Tang et al. (11) indicaron que la encefalitis posee una incidencia del 0,1 % - 0,2 % de los hospitalizados, coincidiendo con la investigación de Siow et al. (6), en la que se encontró una incidencia parecida del 0,215 %, pero se obtuvo un dato adicional, ya que se encontró una incidencia de encefalitis del 6,7 % en aquellos pacientes que presentaron enfermedad de COVID-19 de mayor gravedad.

En cuanto al sexo más predominante entre los pacientes con encefalitis, Abenza et al. (12) determinaron que prevalece más en hombres, con un 58,5 % que, en mujeres, con un 41,2 %, coincidiendo con otro estudio, donde el 62,5% fueron hombres y 37,5 % mujeres (13). Por el contrario, esto no concluyeron Siow et al. (6) donde fue más predominante en mujeres con un 50,7 % que en hombres con un 49,3 %. En varios artículos la encefalitis se encuentra más asociada en pacientes adultos o adultos mayores, sin embargo, se han evidenciado casos en niños, por lo que no debe descartarse en este rango de edad (10,13).

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 posee en su estructura cuatro proteínas conocidas como espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N), siendo la más importante la proteína S debido a que realiza las funciones de unión, fusión y entrada del virus en la célula del huésped y posee una forma cilíndrica, por lo que caracteriza a este virus de su forma similar a una corona radiada (14). Esta proteína tiene dos subunidades, la S1 y S2: en la S1 se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD), el cual reconoce y se une específicamente a un receptor presente en las células diana, mientras que la S2 permite la fusión entre la membrana viral y la celular (14–16).

El receptor primordial detectado y utilizado por el virus para su ingreso es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) (17,18). Según la investigación de Chen et al. (19), la distribución de ACE2 se puede encontrar en las neuronas, microglía, astrocitos, células endoteliales y oligodendrocitos.

Por otro lado, además del uso de este receptor, la internalización del virus es favorecida por la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), cuya función es dividir la proteína S y ACE2, produciendo el comienzo de la interacción entre el virus y el huésped mediante la fusión de sus membranas, teniendo en cuenta que la subunidad S1 es la que se une con los receptores ACE2, mientras que la subunidad S2 interviene en la fusión de las membranas facilitando la entrada del virus (17,20).

El virus entra a la célula mediante endocitosis, libera su material genético y usa su maquinaria para la traducción y replicación del ARN dentro del citoplasma celular para producir la liberación del virus a las células adyacentes mediante la exocitosis de los viriones (15,17,21).

El sistema inmunitario puede detectar el virus a través de su ARN, glicoproteínas y otros componentes, que están presentes en las células presentadoras de antígenos (17,22). Cuando se produce el reconocimiento se lleva a cabo una señalización celular que culmina con la activación de genes que van a expresar moléculas proinflamatorias como TNF- α , interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-33), IFN- α , IFN- γ y quimiocinas. Sin embargo, este virus ha desarrollado estrategias para sobrevivir y evitar su detección por parte de los PRR, incluida la formación de vesículas y el uso de proteínas estructurales y no estructurales, que se relaciona con la gravedad de la enfermedad (17).

La inoculación intranasal del virus puede ser un mecanismo de entrada del virus al SNC, esto lo menciona Martínez y colaboradores (23) en su revisión, donde explica que la infección se produce mediante un transporte axonal retrógrado desde los nervios olfativos. Por otra parte, Losy et al., (24) mencionan

que el virus utiliza una vía hematológica, por la cual en su fase de viremia atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) mediante las células endoteliales vasculares e ingresa así al cerebro. Igualmente, Maramattom y Bhattacharjee (25) indican que el virus puede utilizar el mecanismo de “caballo de Troya”, mediante el cual el virus se encuentra en el interior de los leucocitos y atraviesa la BHE pasando desapercibido. Existe un gran abanico de manifestaciones clínicas que se pueden producir por encefalitis (Tabla 1). Sin embargo, también pueden aparecer otros síntomas como afasia, la cual se puede producir en un 36 % de los casos (20-23) y se da por un daño a nivel de hemisferio izquierdo donde se encuentran las áreas responsables del lenguaje (Broca y Wernicke) y, anosmia, apareciendo en un 33,94 % de los casos y se produce por un daño a nivel del nervio olfatorio (23,24).

Tabla 1
Características clínicas de la encefalitis asociada a infección por SARSCoV2

Autor / Año	Título	País	Tipo de estudio	Número de participantes	Manifestaciones clínicas	%
Meppiel et al., (26) / 2021	Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry	Francia	Estudio retrospectivo	222	Estado mental alterado	100
					Trastorno del movimiento	28,6
					Cefalea	14,3
					Déficit motor o sensitivo	9,5
Antoniello et al., (27) / 2021	Altered mental status in COVID-19	Estados Unidos	Estudio observacional	166	Alteraciones mentales	0,6
Maury et al., (28) / 2021	Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses	Francia	Revisión narrativa	156	Pelocitosis leve	17
					Nivel elevado de proteínas	26
					Síntesis de bandas oligoclonales intratecales	25
Pilotto et al., (29) / 2021	Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study	Italia	Estudio multicéntrico	25	Cefalea	40
					Delirio	76
					Afasia	36
					Disartria	32
					Déficits motores focales	24
					Convulsiones	36
					Estado epiléptico focal	16
Autor / Año	Título	País	Tipo de estudio	Número de participantes	Manifestaciones clínicas	%
Nersesjan et al., (30) / 2021	Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center	Noruega	Estudio observacional, prospectivo y consecutivo	61	Alteración en estado de encefalitis	3,27
Zamani et al., (31) / 2021	Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies	-	Revisión sistemática	109	Alteración de la conciencia	62,38
					Déficit psiquiátrico o cognitivo	70,74
					Alteración del movimiento y la marcha	48,62
					Signos de los nervios craneales	33,94
Rifino et al., (32) / 2020	Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy	Italia	Análisis observacional retrospectivo	1760	Alteraciones neurológicas	7,8
					Alteración de la conciencia y/o vigilancia	35,76
					Análisis LCR	9,52
Islam et al., (33) / 2022	Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis	-	Revisión sistemática	91	Convulsiones	29,5
					Confusión	23,2
					Cefalea	20,5
					Desorientación	15,2
Azab et al., (34) / 2021	Neurological problems in the context of COVID-19 infection in Egypt.	Egipto	Análisis retrospectivo multicéntrico	158	Lesiones de sustancia blanca y hemorragias necróticas.	21,51
					Lesiones cerebrales microvasculares	12,65
Autor / Año	Título	País	Tipo de estudio	Número de participantes	Manifestaciones clínicas	%
Abenza et al., (35) / 2021	Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19	España	Estudio descriptivo retrospectivo observacional multicéntrico	232	Encefalitis	21,9
					Aumento de proteína C reactiva	56,86
					Aumento de proteína D-dímero	52,9
					Encefalopatía difusa leve	31,3

En relación con el promedio de aparición de encefalitis tras el inicio de los síntomas de la infección, en el estudio de Meppiel et al. (26) los cuadros neurológicos aparecieron tras los primeros síntomas de COVID-19 con un promedio de 7 días, concordando con el trabajo de Huo et al. (13) donde los individuos presentaron síntomas de la infección por el virus en una semana aproximadamente antes de la sintomatología neurológica.

Diagnóstico

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el principal estudio a realizar, donde los principales hallazgos encontrados son pleocitosis en un 17 % - 66,7 % (36) e hiperproteínorraquia en un 19,6 % - 60 % (12,29) de los casos, sin embargo, en otro estudio, se obtuvo un recuento normal de proteína (37) y por su parte, Siow et al. (6) evidenciaron también un aumento de los glóbulos rojos. La PCR SARS-CoV-2 salió positiva en 3,22 % - 56 % de los casos (12) y en otros casos se obtuvo un resultado negativo (38,39). De otro modo, también se menciona que los anticuerpos para SARS-CoV-2 salieron positivos (36) concordando con Siow et al. (6) en cuyo estudio los niveles de IgG se elevaron en un rango de 5,0-112,5 mg/L.

Dentro de las neuroimágenes las más utilizadas son la RM y TC de cráneo (20,22). Por una parte, en la TC craneal, Zamani et al. (31) obtuvieron resultados anormales en el 27,8 % de sujetos, donde un 23,5 % de los pacientes obtuvo un resultado anormal. En cuanto a esta última investigación, los más frecuentes fueron focos hemorrágicos intraparenquimatosos (5,88 %) e infartos lacunares (13,72 %), coincidiendo con que se encontraron hemorragias cerebrales/focos hemorrágicos en un 11,42% y, además, hipodensidad de la sustancia blanca en un 17,14% (40).

Evolución y pronóstico

Con respecto al pronóstico este suele variar en gran medida. Por una parte, se menciona que la encefalitis asociada a la infección por el virus posee un buen pronóstico, Islam et al., (33) determinaron que un porcentaje alto de los pacientes fueron dados de alta (66,7 %). Se consigue una resolución, mejoría y evolución favorable o estable de los síntomas que va desde el 37,8% - 53,1% de los pacientes (26,33) e incluso, otros autores concuerdan en que puede haber una completa recuperación sin síntomas en un 19,6% - 72% de los casos (12,33). Sin embargo, aunque estos estudios mencionan que hay una buena evolución y pronóstico, se ha determinado que la encefalitis posee un pronóstico pobre, ya que un 15,6 % de los pacientes no mejoraron y presentaron complicaciones e incluso empeoraron progresivamente (12), esto se evidencia también otro trabajo de investigación, en el que un 13,33 % de los casos necesitó ingreso a UCI (34), estableciéndose por varios autores una mortalidad del 4,8 % - 20 % (26,33).

CONCLUSIÓN

La encefalitis es una complicación neurológica crítica debida al SARS-CoV-2 con una baja prevalencia e incidencia en los pacientes con COVID-19, pero que al presentarse posee una mortalidad elevada. Se ha identificado mucho más en hombres que en mujeres y la edad media de aparición es en adultos y adultos mayores. Existen varios mecanismos por los cuales el virus llega a infectar el SNC y producir la sintomatología, el principal es mediante el uso del receptor ACE2 y TMPRSS2. Con respecto a las manifestaciones neurológicas que se pueden desarrollar destacan el estado mental alterado, convulsiones y cefalea. Las técnicas diagnósticas más usadas son TC y RM de cráneo, análisis de LCR y EEG. Con respecto al pronóstico se concluyó que es favorable y en algunas ocasiones no presenta secuelas, sin embargo, en muchos otros casos puede producir la muerte de los pacientes, siendo necesaria la realización de más investigaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* agosto de 2020;43(4):328-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199674/>
2. Xu B, Gutierrez B, Mekaru S, Sewalk K, Goodwin L, Loskill A, et al. Epidemiological data from the COVID-19 outbreak, real-time case information. *Sci Data.* 2020;7(1):1-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41597-020-0448-0>
3. Khan M, Adil S, Alkhathlan H, Tahir M, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules.* 2021;26(1):1-25. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/1/39>
4. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 2 November 2022 [Internet]. World Health Organization. 2022 [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2022>
5. Arbizu J, Gállego Pérez-Larraya J, Hilario A, Gómez Grande A, Rubí S, Camacho V. Update on the diagnosis of encephalitis. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol Engl Ed.* 2022;41(4):247-57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S225380892200043X>
6. Siow I, Lee KS, Zhang J, Saffari S, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3491-502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982853/>
7. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JL de S, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020;37:27-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0941950020300713>
8. Sonnevile R, Jaquet P, Vellieux G, de Montmollin E, Visseaux B. Intensive care management of patients with viral encephalitis. *Rev Neurol (Paris).* 2022;178(1):48-56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721007864>

9. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clin Med*. 2018;18(2):155-9. Disponible en: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/18/2/155>
10. Koupaci M, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Asadi A, Abbasimoghaddam S, Shekartabar A, et al. Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and outcome of COVID-19-associated encephalitis: A systematic review of case reports and case series. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):1-19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435264/>
11. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front Immunol*. 2021;12:1-16. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645013
12. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology COVID-19 Registry. *Neurol Barc Spain*. 2021;36(2):127-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549369/>
13. Huo L, Xu KL, Wang H. Clinical features of SARS-CoV-2-associated encephalitis and meningitis amid COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases*. 2021;9(5):1058-78. Doi: 10.12998/wjcc.v9.i5.1058
14. Rahman S, Montero MT, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):601-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33705239/>
15. Pastrian-Soto G, Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J Odontostomatol*. 2020;14(4):501-7. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501
16. Duan L, Zheng Q, Zhang H, Niu Y, Lou Y, Wang H. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein Biosynthesis, Structure, Function, and Antigenicity: Implications for the Design of Spike-Based Vaccine Immunogens. *Front Immunol*. 2020;11:1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33117378/>
17. Generoso JS, Barichello de Quevedo JL, Cattani M, Lodetti BF, Sousa L, Collodel A, et al. Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Braz J Psychiatry*. 2021;43(6):650-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8639021/>
18. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus*. 2020;12(5):e8192. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/32076-a-review-of-neurological-complications-of-covid-19>
19. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *Front Neurol*. 2021;11:1-12. Doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>
20. SENAPATIS, BANERJEE P, BHAGAVATULA S, KUSHWAHA PP, KUMAR S. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet*. 2021;100(1):1-16. Doi: 10.1007/s12041-021-01262-w
21. Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. *Cells*. 2020;9(11):2360. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120941/>

22. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;13(33):1917-31. Doi: 10.1016/j.med.2021.05.005
23. Martínez HR, Figueroa-Sánchez JA, Castilleja-Leal F, Martínez-Reséndez MF, Ferrigno AS. The underrated nervous system involvement by COVID-19. *Rev Mex Neurocienc*. 2020;21(4):158-62. Doi: <https://doi.org/10.24875/rmn.20000037>
24. Losy J. SARS-CoV-2 Infection: Symptoms of the Nervous System and Implications for Therapy in Neurological Disorders. *Neurol Ther*. 2021;10:31-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226565/>
25. Maramattom BV, Bhattacharjee S. Neurological Complications with COVID-19: A Contemporaneous Review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;23(4):468-76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223662/>
26. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):458-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189873/>
27. Antonello D, Milstein MJ, Dardick J, Fernandez-Torres J, Lu J, Patel N, et al. Altered mental status in COVID-19. *J Neurol*. 2022;269(1):12-8.
28. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;177(1):51-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446327/>
29. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, Crabbio M, Magni E, De Giuli V, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Encephalitis: The ENCOVID Multicenter Study. *J Infect Dis*. 2021;223(1):28-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986824/>
30. Nersesjan V, Amiri M, Lebech AM, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*. 2021;268(9):3086-104.
31. Zamani R, Pouremamali R, Rezaei N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. *Rev Neurosci*. 2022;33(4):397-412. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34536341/>
32. Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol*. 2021;268(7):2331-8. DOI: 10.1007/s00415-020-10251-5.
33. Islam MA, Cavestro C, Alam SS, Kundu S, Kamal MA, Reza F. Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis. *Cells*. 2022;11(16):2575. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2575>
34. Azab MA, Azzam AY, Salem AE, Reda A, Hassanein SF, Sabra M, et al. Neurological problems in the context of COVID-19 infection in Egypt. A multicenter retrospective analysis. *Interdiscip Neurosurg Adv Tech Case Manag*. 2021;26:101345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8372485/>

35. Abenza-Abildúa MJ, Ramírez-Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, Arenas-Valls N, Salvador-Maya MA, Algarra-Lucas C, et al. Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV-2. *Neurología*. 2020;35(9):621-7.
36. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593341/>
37. Cen H, Xu J, Yang Z, Mei L, Chen T, Zhuo K, et al. Neurochemical and brain functional changes in the ventromedial prefrontal cortex of first-episode psychosis patients: A combined functional magnetic resonance imaging—proton magnetic resonance spectroscopy study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(5):519-27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958975/>
38. Fridriksson J, Fillmore P, Guo D, Rorden C. Chronic Broca's Aphasia Is Caused by Damage to Broca's and Wernicke's Areas. *Cereb Cortex N Y N 1991*. diciembre de 2015;25(12):4689-96. Doi: 10.1093/cercor/bhu152
39. 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):1-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32937591/>
40. Daif A, Lukas RV, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, et al. Antiglutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2018;80:331-6. Doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.021.