

Complicaciones neurológicas

Estrategia de búsqueda:

Neuro-COVID syndrome; neurological manifestations; SARS-CoV-2; COVID-19;
neurocritical care

Pregunta 26. En pacientes críticos con COVID-19 ¿cuáles son las prioridades para abordar las manifestaciones neurológicas asociadas?

- *Recomendamos mantener un alto índice de sospecha de las potenciales manifestaciones neurológicas (confusión, ACV, encefalopatía, meningoencefalitis y debilidad adquirida en UCI) en el paciente crítico COVID-19. A-III*
- *Recomendamos la realización de electroencefalograma y/o prueba de imagen en presencia de confusión y alteración de la consciencia, especialmente si se descarta delirium y alteraciones bioquímicas y teniendo en cuenta la seguridad del paciente durante su traslado. A-III*
- *Recomendamos la realización de una prueba de imagen en caso de presencia de déficit neurológico focal al ingreso, en las ventanas de sedación o al despertar. A-III.*
- *Sugerimos el empleo de neuromonitorización no invasiva. C-III*

Justificación:

Las manifestaciones neurológicas del paciente COVID-19 pueden estar presentes a lo largo de todo el proceso de la enfermedad, precediendo incluso en ocasiones a las manifestaciones respiratorias en ocasiones. El paciente crítico COVID-19 ingresado en una UCI representa un reto en lo que a manifestaciones del SNC se refiere, porque muchos de ellos precisarán sedoanalgesia como parte del tratamiento de soporte respiratorio y hemodinámico, lo cual limitará la exploración neurológica.

Acorde a las fases replicativas del virus, se han propuesto tres grupos de manifestaciones neurológicas: síntomas en la fase aguda, síntomas y síndrome para-infecciosos y manifestaciones tardías neuropsiquiátricas (dentro del llamado síndrome post-COVID-19) (1).

Por ese motivo, durante toda la asistencia al paciente COVID-19 en UCI, deberemos mantener una actitud activa para la detección temprana de una potencial afectación neurológica y con ello prevenir un manejo inadecuado. Cabe destacar que los pacientes con infección grave por COVID-19 son más propensos a desarrollar complicaciones neurológicas que los pacientes no graves.

En el paciente COVID-19 ingresado en UCI las manifestaciones neurológicas de especial importancia son: alteración prolongada del nivel consciencia tras la retirada de la sedación, accidente cerebrovascular (ACV), polineuropatías rápidamente progresivas, debilidad adquirida en UCI, crisis epilépticas, encefalopatías y meningoencefalitis.

Ante la presencia de manifestaciones graves se deberá efectuar diagnóstico diferencial e incluir herramientas diagnósticas tales como pruebas de imagen (TAC o RMN), estudio electrofisiológico (EEG), punción lumbar y/o evaluación neuropsicológica (según perfil de las manifestaciones) (1,2).

La evidencia científica respecto de las manifestaciones clínicas neurológicas en el paciente crítico es limitada. Las razones son varias: por un lado, una gran parte de los pacientes precisan sedación, lo que dificulta la valoración clínica neurológica; y por otro lado, las pruebas de imagen complementarias fueron más escasas de lo habitual debido a las propias medidas de seguridad y a la propia inestabilidad clínica del paciente que limita el traslado a radiodiagnóstico. Queda por terminar de caracterizar el amplio espectro de síntomas, manifestaciones y complicaciones neurológicas del COVID-19 y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Las alteraciones prolongadas del nivel de consciencia se manifiestan tras la retirada de la sedación y van del deliro al coma. Muchos trabajos registran este cuadro como encefalopatía, entendiéndolo como un estado mental alterado que se prolonga mas de 24 horas y que podría estar asociado con convulsiones y/o signos neurológicos focales en ausencia de criterios para encefalitis (3). Representan un verdadero reto para los intensivistas. Se ha objetivado que la agitación y la confusión afectan a más de dos tercios de los casos ingresados en la UCI y casi un tercio de los pacientes pueden manifestar disfunción ejecutiva después del alta (4).

La encefalopatía se presentará de diversos modos, incluyendo anomalías

neuropsicológicas, agitación, delirio, movimientos extrapiramidales o alteraciones de la coordinación. Las manifestaciones clínicas, las características del electroencefalograma, los hallazgos de la TC/RMN y las características histopatológicas de estos procesos, apenas comienzan a ser reconocidas.

Los mecanismos fisiopatológicos que se proponen para explicar la encefalopatía asociada al COVID-19 incluyen hipoxia, inflamación, hipercoagulabilidad, infección endotelial por el virus y, posiblemente, infección directa del sistema nervioso central por el SARS-CoV-2. En este contexto, los pacientes precisan sedación, lo que facilita el tratamiento del SDRA, pero el exceso de la misma puede retrasar la recuperación de la conciencia y afectar a la evaluación neurológica. Esta sedación puede prolongarse semanas durante las cuales se toman decisiones sin retroalimentación sobre la situación neurológica.

Ante la presencia de estos cuadros se debería proceder como en cualquier circunstancia de abordaje del paciente con deterioro del nivel de consciencia (5). Se debe evaluar la situación de posible delirio y descartar causas metabólicas. Las pruebas de neuroimagen son de utilidad para el diagnóstico y el pronóstico (6). Además, pueden proporcionar importantes avances sobre los mecanismos fisiopatológicos. La evidencia es escasa porque los traslados a Radiodiagnóstico de los pacientes graves han presentado limitaciones (por la propia gravedad-inestabilidad del cuadro y por razones de seguridad de los trabajadores, especialmente al inicio de la pandemia).

Experiencias iniciales recomiendan emplear neuromonitorización no invasiva en los pacientes ventilados y sedados, para detección precoz de complicaciones neurológicas. Las herramientas de neuromonitorización no invasivas son seguras, rápidas, de bajo coste y de fácil acceso, y pueden proporcionar datos relevantes al pie de la cama del paciente (7).

Tabla-resumen incidencia complicaciones neurológicas

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/ sesgos
Meppiel (8) Multicentrico retrospectivo	222 pacientes con manifestaciones neurológicas	Descriptivo	SNC: 189/22 Encefalopatí: 85/189 Encefalitis 21/189 Meningitis: 2/189 ACVA: 63/189	SNP: 29/222 Neuro-miopatía Crítica: 10/29 GB 15/29	No todos en UCI
Battaglini (7) Unicéntrico prospectivo	94 pacientes COVID-19 en UCI	-Incidencia manif neuro - Alteraciones cerebrales (diámetro vaina n.óptico)	50% tuvieron complicaciones neurológicas 19% PIC elevada		Neuromonitorización no completa en todos casos

Dentro del término meningoencefalitis podemos englobar la encefalitis, la meningoencefalitis y la meningitis aguda. La sintomatología de agitación, delirio persistente, movimientos extrapiramidales, crisis convulsivas/no convulsivas, alteraciones de la coordinación, alteración de la conciencia y/o déficits focales, pueden sugerir esta afectación. La incidencia descrita es baja pero probablemente esté infraestimada porque el empleo de punción lumbar y examen de LCR ha sido limitado. Por este motivo la evidencia disponible se reduce a casos y series de casos.

Ante la sospecha, se debería realizar una prueba de imagen (TC o RMN) para detectar posibles lesiones estructurales (2). Se han descrito edema cerebral focal, captación de contraste, y lesiones necro-hemorrágicas. Asimismo, un análisis de LCR sería necesario para excluir meningoencefalitis.

Sin embargo, las pruebas PCR o ELISA han detectado SARS-CoV-2 en LCR en solo tres casos, que se presentaron como meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré y síndrome oclusivo microvascular cerebral (9–11). Los estudios de LCR no han resultado concluyentes. La proteína del LCR puede estar elevada en los trastornos neuroinmunológicos centrales o periféricos para o post-infecciosos relacionados con COVID-19.

Se ha encontrado pleocitosis linfocítica con elevación de las proteínas en el LCR en la meningoencefalitis relacionada con COVID-19 (9,12,13) y la mielitis transversa (14). Sin embargo, hasta la fecha no se han informado parámetros inmunológicos positivos en el LCR, incluido el índice de IgG y las bandas oligoclonales en ningún caso relacionado con COVID-19. No obstante en casos en los que se disponga de LCR se sugiere solicitar un panel de anticuerpos antineuronales.

Los estudios electrofisiológicos permitirían monitorizar la disfunción cerebral y detectar posibles crisis-status no convulsivos.

Tabla-resumen meningoencefalitis

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/ sesgos
Helms (4) Descriptivo	140 Pacientes	Descriptivo	88/140 alt. neurológicas agitación	-delirium/neurological symptoms in COVID-19 patients were responsible for longer mechanical ventilation compared to the patients without . -Delirium/neurological symptoms could be secondary to systemic inflammatory reaction to SARS-CoV-2.	
Kremer (15) Retrospectivo Multicentrico	64 Pacientes Manif. Neurol. + RMN	Descriptivo <u>Inclusión:</u> síntomas neurológicos y RMN	Encefalitis (13%) Anomalías RMN 36/64 ACVA 27% Meningitis autoinmune 17%	Agitación más frec en encefalitis	
Varatharaj (16) Prospectivo muticéntrico	125 Pacientes	Descriptivo	9/125 Hemorragia 57/125 Ictus 9/125 encefalopatía 7/125 encefalitis	Prevalencia elevada de alt. neurológica	
Mondal (17) Revisión sistemática	<u>61 pacientes COVID-19 con meningoencefalitis</u>	Descriptivo	Hallazgos EEG solo en 9 casos Ppal manifestación: confusión-alteración consciencia (30%)		Primera ola -> infradiagnosticado

Alt.: alteraciones; Ppal: principal; frec.: frecuentes

La prevalencia exacta de las crisis epilépticas en COVID-19 no es conocida y es posible que se infradiagnosticaran (sobre todo las crisis no clínicas- status no convulsivo) durante la primera ola de la pandemia.

Se sugiere que el COVID-19 baja el umbral en pacientes previamente epilépticos, lo cual nos lleva a tener un nivel de alerta más elevado en estos pacientes. Puede acontecer debido a meningoencefalitis, a episodios de ACVA o al daño cerebral de otra etiología. Sin olvidar que la fiebre, hipoxia, síndrome de disfunción multiorgánica o alteraciones electrolíticas pueden manifestarse con crisis epilépticas. Suelen acontecer en los primeros siete días.

En caso de alteración del nivel de consciencia o crisis, se recomienda EEG. Las series de casos de paciente COVID-19 con estudios EEG mostraron que el principal hallazgo fueron las anomalías epileptiformes, pero la relación de estos resultados con la situación funcional no fue concluyente (18,19).

Las pruebas de imagen (TAC) son también empleadas para detectar posibles lesiones epileptógenas y signos de hipertensión intracraneal. Si no fuera concluyente plantearíamos RMN. Con ello describiremos el origen y posibles tratamientos específicos.

Paralelamente se deben efectuar estudios de laboratorio para descartar intoxicaciones, alteraciones electrolíticas...

Tabla-resumen crisis epilépticas

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados
Lu (20) Muticentrico retrospectivo	300 críticos	Descripto	0 casos crisis	
Mao (21) Retrospectivo, observational case series.	214 88 /214 40% graves		0,5% crisis (1 caso)	Posible relación gravedad – crisis
Dono (22) Revisión sistemática	39 status	Detección status-COVID-19	Edad y Tº hasta Status-> correlacionados con gravedad SE	Status puede ser manifestación Covid Asociación descrita Mecanismo desconocido
Battaglini (7) Retrospectivo mutlicentrico	94 pac. críticos 50% man. neurológica 53 con nueromonitorización	Descriptivo Utilidad téncias no invasivas de neuromonitorización	Delirio 34 (36,1%) Neuropatía 5 (5,3%) Coma 4 (4,3%) ACVA 3 (3.2%) Estupor 3 (3,2%) Crisis 2 (2,1%) Encefalopatía 2 (2,1%) Déficit Cognitivo 1 (1,1%) Depresión 1 (1,1%)	Las complicaciones neurológicas son comunes en los pacientes críticos.Los sistemas de neuromonitorización no invasivo multimodal son útiles para la detección temprana de variaciones
Danoun (19) Multicéntrico retrospectivo	110 pac con EEG Total pacientes: 4100 (70% de ellos en UCI)	Descriptivo Correlacionar Epilepsia con resultado funcional	EEG normal:5% Descargas rítmicas: 24% Crisis focales: 6% Crisis generalizad: 4% Status no convuls: 4%	No relación con el pronóstico
Lin (18) Multicéntrico retrospectivo	197 pacientes COVID- 19 + EEG (149 en UCI)	Describir crisis eléctricas, anomalías EEG y su relación con pronóstico	EEG normal: 11/197 Alt. epileptiformes 96/197 Status no convuls 11/197	Crisis eléctricas: factor independiente de mortalidad Ojo! Población con lesiones intracraneales

Ante un cuadro de debilidad en el paciente COVID-19 deberemos abordar la posibilidad de la presencia de un síndrome Guillain-Barré y debilidad asociada a paciente crítico.

Se han descritos casos y series pequeñas de casos de Síndrome Guillain-Barré asociado a la infección COVID-19. Estas entidades pueden precisar ingreso en UCI por el compromiso respiratorio secundario. Se recomienda incluirlo en el diagnóstico diferencial. El estudio de LCR mostrará disociación albumino-citológica en el LCR que puede ayudar a diagnosticar el síndrome Guillain-Barré (23).

Paralelamente, y una vez ya ingresado en Medicina Intensiva, puede desarrollarse debilidad adquirida en UCI (neuropatía-miopatía del enfermo crítico), cuadro secundario a la gravedad y estancia en UCI y no relacionados con el COVID-19. La presentación, prevalencia y cronología nos ayudarán a su confirmación. Se emplearán las herramientas diagnósticas de los síndromes neuromusculares (historia clínica, estudios neurofisiológicos y analíticos)

Tabla-resumen alteración sistema nervioso periférico

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación Resultados	Limitaciones/sesgos
Abu-Rumeileh (23) Revisión sistemática	73 pac Guillain Barré 10% Miller-Fisher	Descriptivo	25% afectación respiratoria 70% buena evolución	
Cabañes-Martínez (24) Unicéntrico Prospectivo	19 pac críticos con debilidad	Descriptivo -Determinar prevalencia mio-neuropatía asociada Pac crítico COVID-19 -Evaluar si difiere de otras entidades	4 pacientes neuropatía 7 pacientes miopatía	

Pac: paciente

Entre los ACV que pueden aparecer en el contexto del COVID-19 se incluyen trombosis del seno venoso, trastorno oclusivo microvascular inducido por vasculitis y hemorragia cerebral e ictus, siendo estos últimos los más frecuentes.

Los síntomas de déficits neurológicos al ingreso, en las ventanas de sedación o al despertar nos han de hacer sospechar la presencia de un ACVA. Su frecuencia es variable en pacientes hospitalizados y llega al 6% en los pacientes COVID-19 ingresados en UCI.

Tasa más elevada en relación con la gravedad del cuadro.

La prioridad es filiar la etiología para lo cual se debe efectuar prueba de imagen. Incluso se podría realizar TC antes de entrar en ECMO (2).

Los ACVA puede ocurrir en relación con alteraciones de la coagulación. Los pacientes COVID-19 pueden presentar dímero D elevado, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia y tiempos prolongados de trombina, entidades todas ellas que pueden favorecer el desarrollo de ictus.

Tabla-resumen ACV

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Gravedad del COVID-19	Tipo de accidente cerebro vascular (ACVA)			
			Todos	Isquémico	Hemorrágico	HSA
Li (25) Unicéntrico retrospectivo	219 Pacientes	9/11 grave	11 (5%)	10 (4,6%)	1 (0,9%)	
Xiong (26) Multicéntrico retrospectivo	917 Pacientes 32/917: neurológica 10/917: ACVA	10/10 grave	10 (1,1%)			
Helms (4) Unicentrico Retrospectivo	58 pac COVID-19 UCI	3/3 grave	3 (5,2%)	3 (5,2%)		
Rothstein (27) Retrospectivo Observacional	844 Pacientes		28 (3,3%)	20 (2,4%)	5/8 (63%)	3/8 (38%)
Yaghi (28) Multicéntrico retrospectivo	3556 Pacientes	26/32 grave	32 (0,9%)	32 (0,9%)		
Klok (29) Retrospectivo	184 pac COVID-19 UCI		3 (1,6%)	3 (1,6%)		
Kremer (30) Retrospectivo multicéntrico	37 Pacientes	20/37 grave			20 of 37 Relacionado con gravedad e ingreso en UCI	

Pac: paciente.

Experiencias iniciales sugieren emplear neuromonitorización no invasiva de los pacientes ventilados y sedados para la detección precoz de complicaciones neurológicas. Las herramientas de neuromonitorización no invasivas (tales como ecografía cerebral, diámetro de la vaina del nervio óptico o pupilometría automática) son seguras, rápidas, de bajo coste y de fácil acceso, y pueden proporcionar datos relevantes a pie de cama (7).

La importancia de la neuromonitorización podría respaldarse también por la potencial repercusión que el manejo respiratorio tiene en la hemodinámica y oxigenación cerebral. La evidencia al respecto se reduce a un reciente estudio multicéntrico (31). Sin embargo, no disponemos de estudios que validen esta propuesta (2).

Tabla-resumen neuromonitorización

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación Resultados	Limitaciones/sesgos
Battaglini (7) Retrospectivo mutlicentrico	94 pt críticos 50% man. neurológica 53 con nueromonitorización	Descriptivo Utilidad técnicas no invasivas de neuromonitorización	Delirio 34 (36,1%) Neuropatía 5 (5,3%) Coma 4 (4,3%) ACVA 3 (3,2%) Estupor 3 (3,2%) Crisis 2 (2,1%) Encefalopatía 2 (2,1%) Déficit Cognitivo 1 (1,1%) Depresión 1 (1,1%)	Las complicaciones neurológicas son comunes en los pacientes críticos. Los sistemas de neuromonitorización no invasivo multimodal son útiles para la detección temprana de variaciones
<i>Robba (31)</i> <i>Prospectivo</i> <i>Observacional</i> <i>Unicéntrico</i>	22 paciente COVID-19 en UCI con SDRA	Ver impacto Prono, reclutamiento, nítrico, dispositivo ECCO ₂ R -> en la oxigenación cerebral	-Maniobras evaluadas tuvieron diferentes efectos sobre oxigenación sistémica y cerebral -La elección de la maniobra debe tener en cuenta las necesidades tanto pulmonares como cerebrales.	N pequeña Unicéntrico

Tabla-Resumen de las pruebas diagnósticas según la sospecha diagnóstica. Adaptado, modificado y ampliado de Schweitzer F y cols (1) .

	Bioquímica	Radiología	EEG	EMG	Punción Lumbar
Encefalopatía	Si		Si		
Encefalitis	Si	Si	Si	No	Si
Afectación sistema nervioso periférico (Sd Guillain-Barré)		No	No	Si	Si
Crisis-epiléptico status	Si	Si	Si	No	No a priori
ACVA	Si	Si	No a priori	No	No

ACVA: accidente cerebro-vascular; EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; Sd: síndrome.

Bibliografía:

1. Schweitzer F, Kleineberg NN, Göreci Y, Onur OA, Franke C, Warnke C. Neuro-COVID-19 is more than anosmia: clinical presentation, neurodiagnostics, therapies, and prognosis. *Curr Opin Neurol.* 1 de junio de 2021;34(3):423-31.
2. Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. «Neurological manifestations of COVID-19» - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract.* 2020;2:51.
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* septiembre de 2020;19(9):767-83.
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 4 de junio de 2020;382(23):2268-70.
5. Provencio JJ, Hemphill JC, Claassen J, Edlow BL, Helbok R, Vespa PM, et al. The Curing Coma Campaign: Framing Initial Scientific Challenges-Proceedings of the First Curing Coma Campaign Scientific Advisory Council Meeting. *Neurocrit Care.* agosto de 2020;33(1):1-12.
6. Edlow BL, Claassen J, Victor JD, Brown EN, Schiff ND. Delayed reemergence of consciousness in survivors of severe COVID-19. *Neurocrit Care.* diciembre de 2020;33(3):627-9.
7. Battaglini D, Santori G, Chandratham K, Iannuzzi F, Bastianello M, Tarantino F, et al. Neurological Complications and Noninvasive Multimodal Neuromonitoring in Critically Ill Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Front Neurol.* 2020;11:602114.
8. 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.* marzo de 2021;27(3):458-66.
9. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* mayo de 2020;94:55-8.
10. Saitta L, Molin A, Villani F, Insorsi A, Roccatagliata L, Inglese M, et al. Brain microvascular occlusive disorder in COVID-19: a case report. *Neurol Sci.* diciembre de 2020;41(12):3401-4.
11. Gigli GL, Vogrig A, Nilo A, Fabris M, Biasotto A, Curcio F, et al. HLA and immunological features of SARS-CoV-2-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurol Sci.* diciembre de 2020;41(12):3391-4.
12. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* julio de 2020;87:33.
13. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, et al. Steroid-Responsive Encephalitis in Coronavirus Disease 2019. *Ann Neurol.* agosto de 2020;88(2):423-7.
14. AlKetbi R, AlNuaimi D, AlMulla M, AlTalal N, Samir M, Kumar N, et al. Acute myelitis as a neurological complication of Covid-19: A case report and MRI findings. *Radiol Case Rep.* septiembre de 2020;15(9):1591-5.
15. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective

- multicenter study. *Neurology*. 29 de septiembre de 2020;95(13):e1868-82.
16. 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*. octubre de 2020;7(10):875-82.
 17. Mondal R, Ganguly U, Deb S, Shome G, Pramanik S, Bandyopadhyay D, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol*. febrero de 2021;27(1):12-25.
 18. Lin L, Al-Faraj A, Ayub N, Bravo P, Das S, Ferlini L, et al. Electroencephalographic Abnormalities are Common in COVID-19 and are Associated with Outcomes. *Ann Neurol*. mayo de 2021;89(5):872-83.
 19. Danoun OA, Zillgitt A, Hill C, Zutshi D, Harris D, Osman G, et al. Outcomes of seizures, status epilepticus, and EEG findings in critically ill patient with COVID-19. *Epilepsy Behav*. 8 de marzo de 2021;118:107923.
 20. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. junio de 2020;61(6):e49-53.
 21. 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*. 1 de junio de 2020;77(6):683-90.
 22. Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 17 de marzo de 2021;118:107887.
 23. 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*. abril de 2021;268(4):1133-70.
 24. Cabañes-Martínez L, Villadóniga M, González-Rodríguez L, Araque L, Díaz-Cid A, Ruz-Caracuel I, et al. Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients. *Clin Neurophysiol*. diciembre de 2020;131(12):2809-16.
 25. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. septiembre de 2020;5(3):279-84.
 26. Xiong W, Mu J, Guo J, Lu L, Liu D, Luo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 15 de septiembre de 2020;95(11):e1479-87.
 27. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke*. septiembre de 2020;51(9):e219-22.
 28. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. julio de 2020;51(7):2002-11.
 29. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. julio de 2020;191:145-7.
 30. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré J-C, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. noviembre de 2020;297(2):E242-51.
 31. Robba C, Ball L, Battaglini D, Cardim D, Moncalvo E, Brunetti I, et al. Early effects of ventilatory rescue therapies on systemic and cerebral oxygenation in

mechanically ventilated COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study. Crit Care. 19 de marzo de 2021;25(1):111.