

COVID-19: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS AISLADAS. REPORTE DE CINCO CASOS.

Sigfrido Sánchez ¹

RESUMEN: *El espectro de afectación de los coronavirus, y particularmente los β coronavirus, no se restringen al tracto respiratorio, y en determinadas condiciones pueden invadir el sistema nervioso central y causar patologías neurológicas. Se han descrito síntomas neurológicos en pacientes afectados por COVID-19, como cefalea, mareo, mialgias y anosmia, así como casos de encefalopatía, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica, ictus, crisis epilépticas, rabdomiólisis y síndrome de Guillain-Barré. Se reporta una serie de pacientes conocidos con cefalea, evaluados en la consulta externa, en quienes el único síntoma llamativo fue el cambio de patrón de la cefalea en presencia de anosmia, ageusia y en ausencia de sintomatología de la vía respiratoria tanto superior como inferior. Se realizaron exámenes de laboratorio, prueba rápida para la detección de anticuerpos para COVID 19, neuroimagen, electroencefalograma y estudios de líquido cefalorraquídeo. Se utilizaron escalas de valoración de cefalea y de los trastornos del sueño. Resultados: Hubo presencia de anosmia y/o ageusia en todos los pacientes, además del cambio de patrón de la cefalea. Ninguno de los pacientes presentó sintomatología sugestiva de afectación de la vía aérea superior e inferior en ningún momento del estudio. No se observaron anomalías en ninguno de los estudios complementarios realizados. Por inconvenientes administrativos, no se pudieron hacer estudios virológicos en el LCR. Los cinco pacientes presentaron trastornos del sueño, particularmente de inducción que repercutió en la calidad del sueño de acuerdo con los resultados de la escala de Pittsburg. Ninguno de los pacientes tenía factores de riesgo cardiometabólico. Interpretación: El cambio de patrón en una cefalea en presencia de ageusia/anosmia puede formar parte de la sintomatología neurológica como manifestación extra pulmonar de la COVID-19, en pacientes que no han ameritado la necesidad de hospitalización.*

Palabras clave: COVID-19, cefalea, trastornos del sueño, ageusia, hiposmia

ABSTRACT: *The spectrum of impact of coronaviruses, and particularly coronaviruses, are not restricted to the respiratory tract, and under certain conditions they can invade the central nervous system and cause neurological pathologies. Neurological*

symptoms have been described in patients affected by COVID-19, such as headache, dizziness, myalgia, and anosmia, as well as cases of encephalopathy, encephalitis, necrotizing hemorrhagic encephalopathy, stroke, seizures, rhabdomyolysis, and Guillain-Barré syndrome. A series of known patients with headache is reported, evaluated in the outpatient clinic, in whom the only striking symptom was a change in headache pattern in the presence of anosmia, ageusia, and in the absence of both upper and lower airway symptoms. Laboratory tests, rapid test for the detection of antibodies to COVID 19, neuroimaging, electroencephalogram and studies of cerebrospinal fluid were performed. Headache and sleep disorder rating scales were used. Results: There was presence of anosmia and / or ageusia in all patients, in addition to the change in headache pattern. None of the patients presented symptoms suggestive of upper and lower airway involvement at any time during the study. No abnormalities were observed in any of the complementary studies performed. Due to administrative inconveniences, virological studies could not be performed on CSF. The five patients had sleep disorders, particularly induction, which affected the quality of sleep according to the results of the Pittsburg scale. None of the patients had cardiometabolic risk factors. Interpretation: The change of pattern in a headache in the presence of ageusia / anosmia may be part of the neurological symptoms as an extra pulmonary manifestation of COVID-19, in patients who have not merited the need for hospitalization.

Key words: COVID-19, headache, sleep disorders, ageusia, hyposmia

INTRODUCCIÓN

Desde que se detectó el primer caso de COVID-19, el 01 de diciembre de 2019 en Wuhan, China; y más aún desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS), decretó la pandemia el 11 de marzo de 2020; el mundo ha

convivido con el virus SARS-CoV-2, y todo apunta a que lo seguirá haciendo durante varios meses más ¹.

Se están realizando gran cantidad de investigaciones con el fin de conocer mejor al virus, sin embargo, todavía hay muchos aspectos por esclarecer. El cuadro clínico de la COVID-19 es fundamentalmente respiratorio, pero

¹ Médico Cirujano. Especialista en Medicina Interna y Neurología. Centro Médico Integra. Caracas, Venezuela.

en muchos casos aparecen síntomas neurológicos como cefalea, anosmia o algias musculares, se están describiendo múltiples perfiles clínicos con otras afectaciones del sistema nervioso central y periférico cuya frecuencia y alcance están aún por determinar ².

Las anteriores infecciones por coronavirus zoonóticos (SARS-CoV, MERS-CoV) han confirmado su neurovirulencia por su capacidad en neuronas y células gliales característica también presente con la infección por Covid-19 ³.

En la actual pandemia por SARS-CoV-2 se reportan numerosos síntomas y complicaciones neurológicas, algunas se han relacionado con la aparición de una hiperinflamación sistémica a través de una liberación masiva de citoquinas; actualmente se están determinando aspectos como su incidencia, los mecanismos patogénicos y grado de causalidad así como la posibilidad de presentarse alteraciones secuelas como la presencia de síndromes postinfecciosos ⁴.

En éste manuscrito se describen cinco (5) casos de pacientes con COVID-19, que únicamente

presentaron sintomatología neurológica.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

Se trata de cinco (5) pacientes, tres (3) mujeres y (2) hombres, que fueron atendidos por la consulta externa de la clínica privada Centro Medico Integra, en Chacaíto, Caracas, entre el 01 de julio 2020 y el 01 de septiembre del 2020. En todos, el motivo de consulta fue cefalea, habían sido diagnosticados como COVID 19 por la presencia aislada de anosmia y ageusia, y les había sido practicada la prueba rápida en diferentes Centros de Diagnóstico Integral (CDI) con resultado IgG positivo en tres de ellos, en dos fue negativa. Tres (3) de los cinco (5) pacientes no habían salido de sus sitios de residencia ni utilizado transporte colectivo, dos si lo hicieron al laborar en el comercio de alimentos. Ninguno de los tres (3) que había permanecido en su residencia, Los tres primeros no reportaron haber estado en contacto con pacientes diagnosticados con COVID 19 ni con síntomas gripales o gastrointestinales, ni habían recibido visitantes; en su grupo familiar hasta dos (2) personas

salían diariamente a trabajar. No se conocían entre ellos, ni compartían ambiente laboral o frecuentaban los mismos lugares de adquisición de alimentos. Todos están residenciados en edificios y utilizan ascensor para entrar o salir de sus inmuebles. Sus familias están constituidas por cuatro (4) o cinco (5) miembros. Ver Tabla 1 (aspectos demográficos de los cinco (5) pacientes).

Los cinco (5) pacientes presentaron anosmia, ageusia o anosmia y ageusia los días previos al momento de consultar. Todos padecían de migraña previamente, y, ninguno usaba terapia profiláctica. Para el momento de la anosmia y/o ageusia, todos presentaron cefalea, pero esta era completamente diferente, Ver Tabla 2 (características de cefalea, anosmia y ageusia). En todos los casos la cefalea ocasionó trastornos del sueño, tanto de conciliación como de mantenimiento no padecidos previamente. Ver Tabla 3a (características del trastorno del sueño antes contraer COVID-19), y 3b (características del trastorno del sueño posterior a haber contraído COVID-19).

Desde el punto de vista paraclínico, no hubo ninguna anomalía en el hemograma, ni de la química sanguínea (que incluyó perfil hepático, glicemia, pruebas renales y niveles de ferritina), tampoco en la pantalla de coagulación, ni en los reactantes de fase aguda (VSG, PCR). Los estudios de neuroimagen realizados (resonancia magnética cerebral) no evidenciaron anomalía alguna. En los estudios de electroencefalograma, mientras estos presentaban anosmia y/o ageusia junto con la cefalea, se evidenció mayor actividad alfa lenta (7 y 8 Hz) en las regiones frontales en la etapa de somnolencia y estadio I del sueño. Se realizó punción lumbar en los pacientes 1 y 3 (en ambos casos el cambio de patrón de la cefalea apenas tenía 48 horas de evolución). Las presiones iniciales fueron de 17 y 18 cm de H₂O y final 16 y 17 cm de H₂O, respectivamente. El líquido cefalorraquídeo fue agua de roca. Sin alteraciones desde el punto de vista citomorfológico o citoquímico. No hubo crecimiento bacteriano en los cultivos. No se pudieron realizar estudios de virología, pues las muestras enviadas al Instituto

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo	M	F	F	M	F
Edad	27	36	44	37	47
Grupo Familiar	4	5	4	5	5
Peso	64,3	69	66,4	66,7	64
Talla	1,66	1,52	1,55	1,57	1,65
IMC	23,3	29,9	27,6	27,1	23,5
Presión Arterial	130/74	110/87	140/66	133/80	136/67
Frecuencia Cardíaca	79	70	66	67	89
% Saturación de O ₂ (aire ambiente)	98	98	99	98	99

Tabla 1. Características clínicas de los 5 pacientes caso de estudio.
Fuente: Elaboración propia.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Anosmia	+	+	+	+	+
Ageusia	-	+	+	-	+
Días con cefalea antes de notar la anosmia/ageusia	3	6	4	5	8
Días con anosmia/ageusia	8	8	10	10	7
Días con la nueva cefalea	16	9	11	10	14
Localización de la cefalea	Occipito frontal	Occipito temporal	Hemicránea derecha	Óculo/fronto temporal	Temporo frontal
Descripción	Opresiva	Opresiva/pulsátil	Pulsátil	Opresiva/punzante	Opresiva/pulsátil
Intensidad (Escala Visual Análoga E.V.A.)	8	5	7	6	9
Presencia y tipo de aura	Ausente	Ausente	Ausente	Escotomas centelleantes	Parestesias orales
Kernig y/o Brudzinski	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Otros signos neurológicos	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

Tabla 2. Características de la cefalea, anosmia y ageusia de los 5 pacientes caso de estudio.
Fuente: Elaboración propia.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Tiempo Total de Cama (TTC) min	420	450	420	450	480
Tiempo Total de Sueño (TTS) min	390	390	360	420	420
Latencia del Sueño min	15	20	10	15	30
Eficiencia del Sueño %	92,85	86,67	85,71	93,33	87,5
Escala de Pittsburg	1	3	3	2	3
Escala de somnolencia de Epworth	4	5	2	3	6

Tabla 3a. Características del trastorno del sueño antes contraer COVID-19
Fuente: Elaboración propia.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Tiempo Total de Cama (TTC) min	450	480	420	390	480
Tiempo Total de Sueño (TTS) min	240	300	360	330	360
Latencia del Sueño min	180	90	120	45	120
Eficiencia del Sueño %	53,33	62,5	85,71	84,61	75
Escala de Pittsburg	19	14	15	16	17
Escala de somnolencia de Epworth	23	18	24	19	21

Tabla 3b. Características del trastorno del sueño posterior a haber contraído COVID-19.
Fuente: Elaboración propia.

Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, no fueron recibidas porque “solo estaban recibiendo muestras de hisopado faríngeo”.

DISCUSIÓN

El 24 de enero de 2020, en la revista *Lancet* se publicó la primera serie de 41 pacientes ingresados por neumonía por coronavirus. En ella, 13/41 (32%) requirieron ingreso en cuidados intensivos y 6 (15%) fallecieron. Se hizo ya mención a la presencia de síntomas neurológicos como cefalea ⁵.

El periodo de incubación varía entre 3 y 7 días, aunque se han

descrito intervalos de tiempo desde la infección hasta el inicio de los síntomas de dos semanas. La fase replicativa dura varios días y en ella se produce una respuesta inmune innata que es incapaz de contener la replicación del virus. En esta fase replicativa pueden aparecer síntomas leves consecuencia del efecto citopático directo del virus y de la respuesta inmune innata. Si el sistema inmune innato no consigue limitar la propagación del virus, entonces se sucede una fase de afectación pulmonar con sintomatología variada, por lesión directa en las células pulmonares ⁶.

Posteriormente, se produce una fase en la que actúa la inmunidad adquirida o adaptativa en la que la carga viral disminuye. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado un aumento de los niveles de citocinas inflamatorias, con daño tisular y síntomas de deterioro clínico (Figura 1). En la fisiopatogenia de la COVID-19 conviene discernir dos aspectos: el SARS y la “tormenta de citocinas”. En el SARS se ha comprobado la existencia de daño de los neumocitos por el virus, así como daño difuso alveolar que incluye membranas hialinas en las formas más graves. Además, muchos pacientes desarrollan síntomas de hiperinflamación sistémica grave (tormenta de citocinas) que recuerda al síndrome de linfocitosis hematofágica⁷.

En una serie china con 214 casos confirmados, el 36,4% (78/214) de los pacientes presentó síntomas neurológicos que se clasificaron en centrales (25%), periféricos (9%) y musculares (11%). Los síntomas centrales más frecuentes fueron: mareo/vértigo (17%) y dolor de cabeza (13%). Los síntomas periféricos más frecuentes fueron: hipogeusia (6%) e hiposmia

(5%). El 41% de los casos correspondió a pacientes graves, que tuvieron síntomas neurológicos con mayor frecuencia: ictus (6% de los pacientes graves vs 1% de los leves; $p < 0,05$), bajo nivel de consciencia (15% vs 2%; $p < 0,001$) y daño muscular (19% vs 5%; $p < 0,001$)⁸.

El grado de afectación neurológica en las infecciones virales puede ser variable. Por un lado, la encefalopatía aguda constituye una disfunción cerebral reversible como consecuencia de la toxemia sistémica, los trastornos metabólicos y la hipoxemia, mientras que la encefalitis viral se asocia con lesiones inflamatorias parenquimatosas causadas por el virus, que se detecta en líquido cefalorraquídeo o en tejidos. Los pacientes con COVID-19 sufren a menudo hipoxia severa y, como consecuencia, se puede producir daño neurológico en forma de disminución del nivel de consciencia o coma⁹.

La afectación neurológica puede estar mediada también por procesos inmunológicos subyacentes a la infección viral. Como consecuencia de la neumonía grave, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

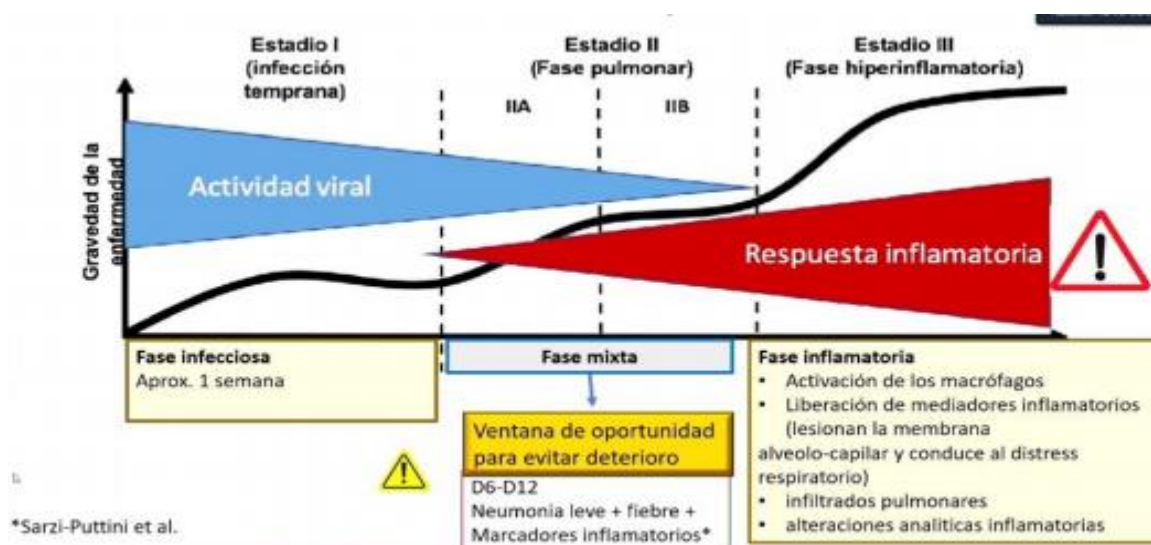


Figura 1. Fases de la Enfermedad por Coronavirus del 2019 (COVID-19)

Fuente: Berghezán, A; Suárez, M. Grupo de Patología Infecciosa. Tratamientos potenciales para COVID-19 (infección por SARS-CoV2). Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPER) [internet] 2020 [citado 11 de mayo de 2020] disponible en: <https://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/documentos-del-gpi>

puede conducir a fallo multiorgánico y podría ocasionar daño a nivel neuronal¹⁰. La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con la aparición de un síndrome de liberación masiva de citoquinas (o tormenta de citoquinas) que puede alterar la permeabilidad vascular, producir coagulopatía y un efecto proinflamatorio que, a nivel del sistema nervioso central y en los casos más graves, conlleva a la aparición edema cerebral. En la COVID-19, la fiebre alta y las citopenias son reflejo de este grave

síndrome y los niveles elevados de IL-6 y ferritina son predictores de un curso fatal⁷. La liberación masiva de citoquinas, quimioquinas y otras señales inflamatorias produce una rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) que a su vez amplifica el proceso, pues activa los receptores Toll-like de la microglía y los astrocitos (inmunidad innata) promoviendo la cascada bioquímica ya mencionada y alterando la homeostasis. El daño cerebral funcional asociado con este proceso inflamatorio podría explicar

la aparición de síntomas cognitivos y conductuales en los pacientes, como ocurre en ancianos con cuadros confusionales provocados por infecciones ^{4,11}.

Es posible que la infección por SARS-CoV-2 desencadene astrogliosis reactiva y activación de la microglía. Los virus neurotrópicos, como algunos coronavirus, son capaces de activar macrófagos, microglía y astrocitos e inducir un estado pro-inflamatorio ¹² (Figura 2). De hecho, cultivos primarios de células gliales infectados con coronavirus secretan factores como IL-6, IL-12, IL-15 y TNF α conduciendo a un estado de inflamación crónica, responsable del daño cerebral ¹³, los coronavirus acceden al SNC a través de dos vías: la hematológica y la transneuronal ¹³ (Figura 3). Aunque la capacidad neuroinvasiva de SARS-CoV-2 se desconoce, la vía hematológica podría estar facilitada por la disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC ¹⁴. Por otro lado, los virus pueden

infectar las neuronas periféricas y migrar a través de ellas hasta el SNC.

La vía transneuronal a través de la vía olfatoria podría relacionarse con la temprana afectación en muchos pacientes en forma de anosmia, síntoma orientador precoz de infecciones virales como SARS-COV-2 porque puede preceder al cuadro clínico respiratorio o presentarse aisladamente en formas muy leves ¹⁵.

El mecanismo fisiopatológico es desconocido, se están considerando diferentes hipótesis para explicar este síntoma, común a otras infecciones virales de vías respiratorias superiores. La mayor parte de la cavidad nasal humana está revestida por una mucosa no sensorial secretora de moco, salvo en la zona superior de la cavidad nasal donde se ubica el neuroepitelio que alberga las neuronas sensitivas olfatorias. Son neuronas bipolares, cuyas dendritas se proyectan hacia el epitelio olfatorio, finalizando en un engrosamiento con cilios quimiosensores portadores de los receptores odoríferos, y un único axón que se extiende hasta el bulbo olfatorio, situado en la parte inferior

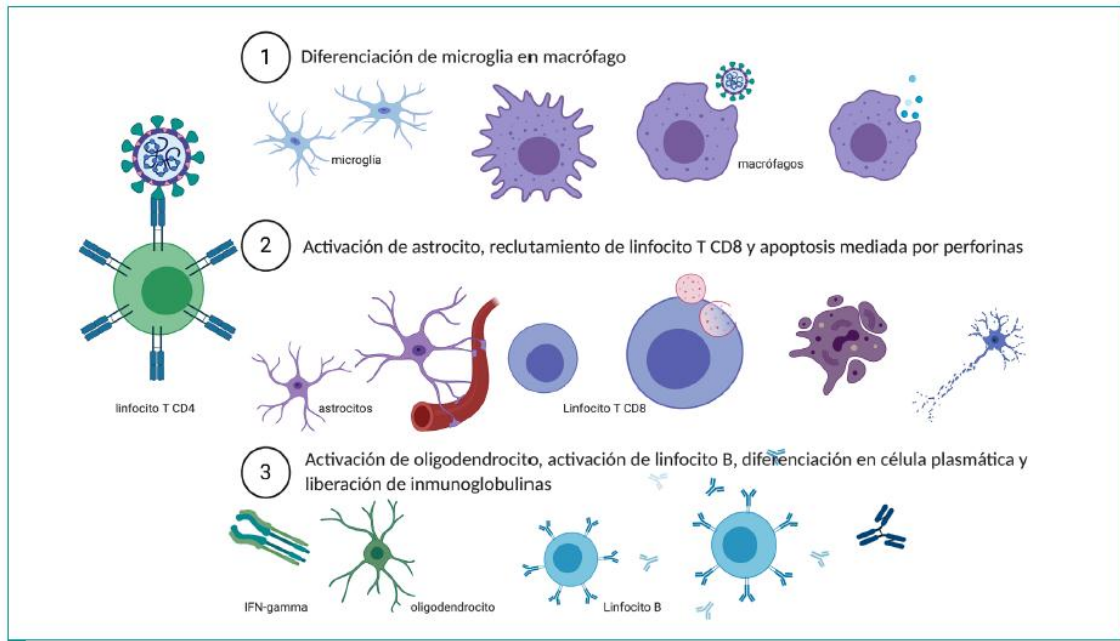


Figura 2. Activación celular por virus neurotrópicos

Fuente: David y García, David Editores. Manual COVID-19 para el neurólogo general. España: Ediciones Sociedad Española de Neurología (SEN); 2020.

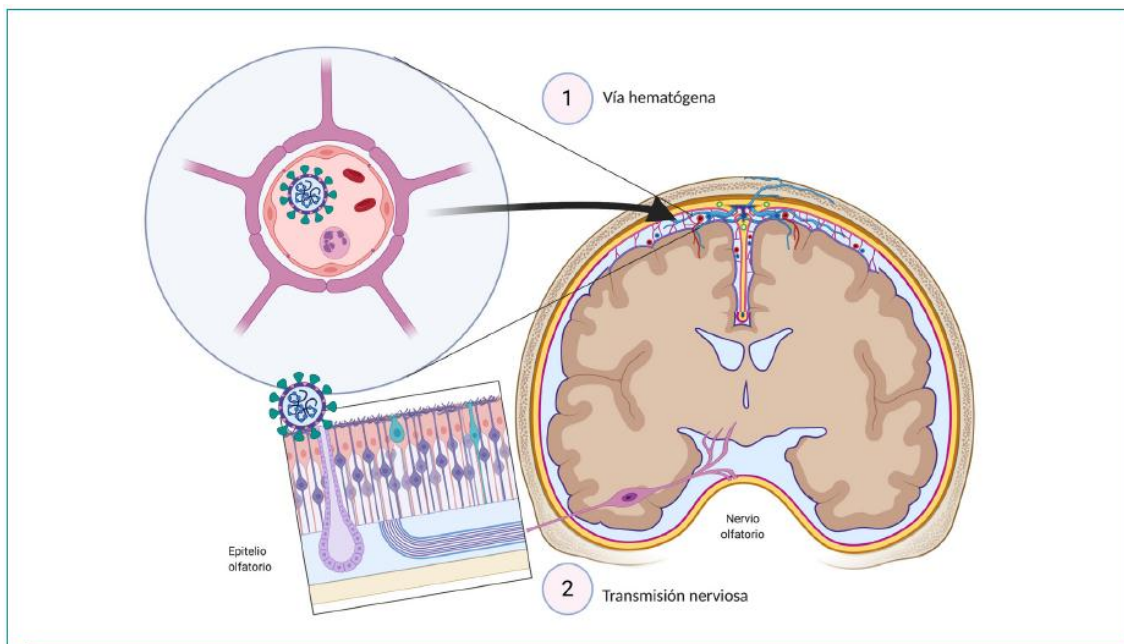


Figura 3. Vías de acceso de virus al Sistema Nervioso Central.

Fuente: David y García, David Editores. Manual COVID-19 para el neurólogo general. España: Ediciones Sociedad Española de Neurología (SEN); 2020.

del lóbulo frontal, formando el nervio olfatorio o par craneal I. Las alteraciones de la olfacción habitualmente se clasifican en conductivas, debido a una alteración física en la transmisión del estímulo al epitelio olfatorio, o neurosensoriales, debido a la lesión de estructuras nerviosas. A diferencia de otras neuronas, las neuronas olfativas tienen una vida media estimada de solo semanas o pocos meses, y las células madre de la capa basal del epitelio olfatorio están en continua división. Este hecho podría explicar la potencial reversibilidad de la anosmia en los pacientes convalecientes de COVID-19¹⁶.

La cefalea constituye el 2do o 3er síntoma en frecuencia reportado en todas las series¹⁷; en esta el cambio de patrón del dolor fue lo más llamativo en el paciente migrañoso lo que induce a considerar cefalea secundaria²⁰. El empeoramiento progresivo de una cefalea primaria, o la falta de respuesta a los tratamientos sintomáticos o preventivos utilizados en las dosis adecuadas y durante el tiempo oportuno, que estén precipitadas por maniobras de Valsalva, esfuerzo físico, actividad

sexual, el dolor agravado por los cambios posturales o una cefalea focal o de localización unilateral estricta (excepto las cefaleas trigémino-autonómicas, neuralgia del trigémino, etc.) y la aparición predominantemente nocturna, despertando al paciente del sueño, son elementos a tener en cuenta²¹.

Los cinco pacientes presentaron empeoramiento progresivo y falta de respuesta a tratamientos sintomáticos ya conocidos como eficaces para cada uno de ellos. Ninguno de los pacientes presentó criterios de cefalea atribuible a encefalitis vírica¹⁸, siempre precedió a la anosmia y/o ageusia y mejoró cuando estos síntomas revirtieron. Los trastornos del sueño frecuentemente están asociados a la cefalea bien sea de conciliación o mantenimiento, acompañándose de somnolencia diurna¹⁹.

CONCLUSIONES

Desde el inicio de la pandemia de la enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19), un gran número de estudios se han publicado en relación con COVID-19 a nivel mundial. Se ha hecho evidente que COVID-19 comprende diversas presentaciones clínicas en lugar de

síntomas exclusivos de las vías respiratorias. Cuando se trata de dolor de cabeza, se plantea la cuestión de si hay una asociación entre dolor de cabeza y COVID-19. Los pacientes en este estudio presentaban rasgos migrañosos prominentes. En conjunto, es justo decir que el dolor de cabeza es común en pacientes con COVID-19, y las características del dolor de cabeza en estos pacientes no se limitan a un solo fenotipo. Ciertos síntomas asociados son comunes en pacientes con COVID-19 con dolor de cabeza: la anosmia/ageusia estuvo presente en todos los pacientes evaluados, en dos de ellos no se encontraron anomalías en el estudio de LCR. El cambio de patrón de la cefalea también provocó trastornos del sueño, específicamente lo concerniente a la conciliación, y a su calidad, de acuerdo con lo obtenido en los puntajes de la escala de Pittsburgh.

La pandemia COVID-19 ha colocado a los neurólogos directamente en el centro de un sistema de atención de salud que ha sido desafiado para proporcionar atención a un gran número de pacientes con esta enfermedad

emergente. Quedan muchas preguntas cruciales por responder en estas primeras etapas de la comprensión de la neurología de COVID-19. Tal vez lo más importante de discernir, es el alcance y la frecuencia de la participación viral directa en el sistema nervioso, lo cual tendrá implicaciones de amplio alcance en los enfoques de tratamiento, así como la predicción de cualquier efecto duradero de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation report-1. WHO [Internet] 21 January 2020 [Citado 11 de marzo de 2020] Disponible en: <http://www.who.int> > ... > Coronavirus disease 2019.
2. Lainez, José. Prólogo. En: Ezpeleta, David y García, David Editores. Manual COVID-19 para el neurólogo general. España: Ediciones Sociedad Española de Neurología; 2020. p 5-6.
3. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(7):995-998. Disponible en: [doi:10.1021/acschemneuro.0c00122](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122).

4. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:1-20 . Disponible en: doi:10.3389/fncel.2015.00028.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223):497-506.
6. Carod, Javier. Agente causal: SARS-CoV-2. En: Ezpeleta, David y García, David Editores. *Manual COVID-19 para el neurólogo general.* España: Ediciones Sociedad Española de Neurología; 2020. p 12-16.
7. Mehta, P; McAuley, D; Brown, M; Sánchez, E; Tattersall, R; Manson, E. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033-1034. Disponible en: doi:http://org/10.1016/S0149-6736(20)30628-0.
8. 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):683-690. Disponible en: doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
9. Abboud, H; Abboud, F; Kharbouch, H; Arkha, Y; El Abbadi, N; El Ouahabi, A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurgery.* 2020; 140; 49-53. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.193.
10. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology Sin.* 2020;35(3):266-271. Disponible en: doi: 10.1007/s12250-020-00207-4.
11. McNeil JB, Hughes CG, Girard T, et al. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients. *PLoS One.* 2020; 14(12): e0226412. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226412-
12. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus Neurovirulence Correlates with the Ability of the Virus To Induce Proinflammatory Cytokine Signals from Astrocytes and Microglia. *J Virol.* 2004;78(7): 3398–3406. Disponible en: doi:10.1128/jvi.78.7.3398-3406.2004.
13. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018; 12: 1-15. Disponible en: doi:10.3389/fncel.2018.00386.

14. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020; 11(7):995-998. Disponible en: doi:10.1021/acchemneuro.0c00122.
15. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020; 229(3):e13473. Disponible en: doi:10.1111/apha.13473.
16. Martínez E; Fargas R. Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica. En: Ezpeleta, David y García, David Editores. *Manual COVID-19 para el neurólogo general.* España: Ediciones Sociedad Española de Neurología; 2020. p 23-30.
17. García J; Erro M; Azorin D; Ezpeleta D. Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV2. En: Ezpeleta, David y García, David Editores. *Manual COVID-19 para el neurólogo general.* España: Ediciones Sociedad Española de Neurología; 2020. p 36-44.
18. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders.* 3rd edition. Cephalalgia. 2013 Jul; 33 (9): 629-808. Disponible en: doi 10.1177/0333102413485658.
19. Tepper, D. Sleep Disorders and Headache. *Headache.* 2015; 55(8): 209-210. Disponible en: doi 10.1111/head.12477.
20. Domínguez, J; Rodríguez, R; Gómez, R; Mateos, V. Cambio del patrón del dolor en un paciente migraños. *Rev. Neurol* 2011; 52: 759-760. Disponible en: doi 10.33588/rn.5212.2011132.
21. Belloch, P; Martínez, V; Martínez, F; Monguilod, M; Sieira, P. Anamnesis básica de la cefalea en urgencias. En: Mocaya, A; Pozo, P; editores. *Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias.* España: Ediciones Sociedad Española de Neurología; 2016. p15-22.

CORRESPONDENCIA

Sigfrido Sánchez. Dirección: Centro Médico Integra. Caracas, Venezuela. Teléfono: (0414) 2829842. Dirección electrónica: neurona06@gmail.com.