

Revisión

Hallazgos en el PET/TC-PET/RM secundarios a la infección en el sistema nervioso central y periférico por SARS-CoV-2



Marylin Acuña Hernández^{a,*}, Walter Efrén Roldán Cubides^b, David Cardoza Ochoa^c, Liset Sánchez Ordúz^d, Paola Vallejo Armenta^e, Rodrigo Hernández Ramírez^f y Uvi Cancino Ramos^g

^a Médica especialista en Medicina Nuclear y Epidemiología, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

^b Médico especialista en Medicina Nuclear, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Santander, Colombia

^c Médico especialista en Medicina Nuclear, Alta especialidad en Imagen PET/CT, Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México

^d Médica especialista en Medicina Nuclear, SPECT Medicina Nuclear S.A.S., Bucaramanga, Santander, Colombia

^e Médica especialista en Medicina Nuclear, Alta especialidad en Oncología Nuclear e Imagen Molecular. Ciudad de México, México

^f Médico especialista en Medicina Nuclear, Alta especialidad en Oncología Nuclear y Neurociencias Nucleares, Médica Sur, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

^g Médico especialista en Medicina Nuclear, Alta especialidad en Oncología Nuclear y Neurociencias Nucleares, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

RESUMEN

Historia del artículo:

Recibido el 18 de enero de 2022

Aceptado el 20 de octubre de 2022

On-line el 17 de noviembre de 2022

Palabras clave:

Tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones COVID-19

Infección por SARS-CoV-2

Meningoencefalitis

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial ha comprometido cerca de 232.075.351 personas y ha provocado al menos 4.752.988 muertes, según datos de la OMS. Se ha considerado que el órgano de predilección para la afectación por esta infección es el pulmón, pero según la literatura, el 36,4% de los pacientes han evidenciado compromiso del SNC y el 8,9% del SNP.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda intencionada de la literatura en diferentes bases de datos médicas como Pubmed, Ovid, BMJ, Clinical Key, ScienceDirect, ingresando palabras claves como: COVID-19, brain, SARS-CoV-2 infection, PET/CT, PET/RM encephalopathy, acompañadas de operadores booleanos como AND, OR y NOT.

Resultados: Hasta la actualidad se han publicado numerosos reportes de casos, series de casos y estudios observacionales empleando diferentes radiotrazadores PET/TC o PET/RM con diferentes hallazgos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: macuna766@unab.edu.co (M. Acuña Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2022.10.003>

1853-0028/© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusión: La PET/TC o PET/RM con 2-[¹⁸F]FDG o [¹⁸F]FDOPA ha mostrado ser una herramienta útil para detectar y comprender el proceso de la enfermedad en aquellos pacientes con neuroinfección por SARS-CoV-2 en caso de imágenes estructurales normales.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Findings on PET/CT-PET/MR secondary to central and peripheral nervous system infection by SARS-CoV-2

ABSTRACT

Keywords:

Positron emission tomography
computed tomography
COVID-19
Infection
SARS-CoV-2
Meningoencephalitis

Introduction: SARS-CoV-2 infection worldwide has affected about 232,075,351 people and caused at least 4,752,988 deaths according to WHO data. It has been considered that the organ of predilection for involvement by this infection is the lung, but according to the literature, 36.4% of patients have evidenced CNS involvement and 8.9% of the SNP.

Materials and methods: An intentional search of the literature was carried out in different medical databases such as Pubmed, Ovid, BMJ, Clinical Key, ScienceDirect, entering keywords such as COVID-19, brain, SARS-CoV-2 infection, PET/CT, PET/RM encephalopathy, accompanied by Boolean operators such as AND, OR and NOT.

Results: To date, numerous case reports, case series, and observational studies have been published using different PET/CT or PET/MRI radiotracers with different findings.

Conclusion: PET/CT or PET/MRI with 2-[¹⁸F]FDG or [¹⁸F]FDOPA has shown to be a useful tool to detect and understand the disease process in those patients with SARS-CoV-2 neuroinfection in cases of normal structural images.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Para enero de 2022, la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial ha comprometido cerca de 328.532.929 personas y ha provocado al menos 5.542.359 muertes, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹.

Se ha considerado que el órgano de predilección para la afectación por esta infección es el pulmón, pero según la literatura, el 36,4% de los pacientes han evidenciado compromiso del sistema nervioso central (SNC) y el 8,9% del sistema nervioso periférico (SNP)².

Las manifestaciones abarcan síntomas neuropsiquiátricos que se han asociado con el requerimiento de manejo en unidad de cuidado intensivo por la presencia de encefalopatía³. Esta condición clínica, parecer ser más frecuente en paciente con comorbilidades y edad avanzada³.

La sintomatología descrita en este tipo de afectaciones incluye: anosmia, déficit cognitivo y de atención, convulsiones, eventos cerebrovasculares, trastorno de ansiedad, trastorno depresivo, psicosis y riesgo suicida^{2,3}.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, tanto las anatómicas como las funcionales y moleculares han mostrado ser útiles para establecer los cambios en las zonas afectadas del sistema nervioso en función de la sintomatología referida por el paciente y las complicaciones derivadas de este tipo de infección^{4,12}.

Particularmente, la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) o tomografía por

emisión de positrones/resonancia magnética (PET/RM), han cobrado relevancia al ser técnicas híbridas que permiten evaluar este tipo de afectaciones, en caso de pruebas anatómicas negativas.

En las siguientes secciones, y como objetivo de esta revisión, se describirán los hallazgos reportados en la literatura sobre la fisiopatología de las lesiones causadas por la infección por SARS-CoV-2 en el SNC y SNP y los hallazgos en las imágenes funcionales y moleculares descritos para este tipo de enfermedad.

Materiales y métodos

Inicialmente, se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en bases de datos médicas como Pubmed, Ovid, BMJ, Clinical Key, ScienceDirect, LILACS, Scielo y Cochrane; se ingresaron términos DeCS y MeSH como COVID-19, brain, SARS-CoV-2 infection, PET/CT, PET/RM encephalopathy, acompañadas de operadores booleanos AND, OR y NOT y se limitó la búsqueda a los años 2020 y 2021.

Posterior a la exploración anterior, y eliminando los artículos duplicados, se encontraron 28 resultados entre reportes de casos, series de casos, estudios de corte transversal y cohortes, además de revisiones de tema. No se encontraron revisiones sistemáticas o metaanálisis sobre el tema contemplado en esta revisión. Para la elección de los artículos, se tuvo en cuenta que contaran con: introducción, metodología, resultados y discusión, además de las referencias bibliográficas. Al

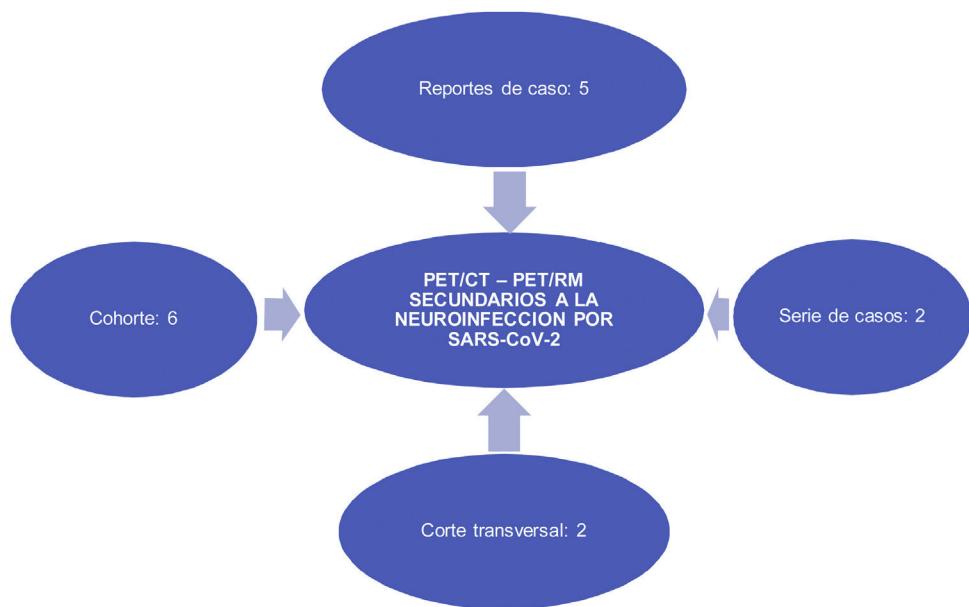


Figura 1 – Artículos ingresados para esta revisión.

final, se ingresaron 17 artículos a esta revisión. En la [figura 1](#) se diagrama el tipo de estudios ingresados a esta revisión.

Finalmente, se registró en la [tabla 1](#) que se presentara al final de este artículo, los hallazgos relevantes consignados en los estudios incluidos en esta revisión.

Fisiopatología de la infección en el sistema nervioso central y periférico por SARS-CoV-2

Actualmente se considera que el virus SARS-CoV-2 puede afectar el SNC o el SNP de 2 formas: a través de la invasión directa o por mecanismo indirectos^{2,3,5}.

La invasión directa del SARS-CoV-2 al SNC está en relación con el potencial neurotrópico de este virus, el cual emplea para el ingreso los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) desencadenando lesiones a nivel endotelial que lleva a la activación de vías de la coagulación, además de la intervención de células leucocitarias, lo que conlleva a la formación de trombina con posterior depósito de microtrombos que genera lesiones e infartos macro y microscópicos que provocan cambios isquémicos⁵⁻⁷. Por el momento, es dudosa la identificación de proteínas de SARS-CoV-2 en las neuronas en la glía por lo que se consideran como posibles vías de acceso el transporte axonal retrogradado y transneuronal a lo largo del tracto olfatorio, la vía vagal y la rotura de la barrera hematoencefálica^{2,5,6}.

En cuanto a los mecanismos indirectos, se conoce que el SARS-CoV-2 desencadena activación de la cascada inflamatoria a nivel sistémico con aumento en la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, IL-6, IL-10 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ⁸, las cuales atraviesan la barrera hematoencefálica generando activación de la microglía y astrocitos, con disminución en la producción monoaminas, lo que resulta en un aumento de glutamato y N-metil-D-aspartato (NMDA) generando fenómenos de excitotoxicidad^{6,7}.

Lo descrito anteriormente se ha reflejado en los hallazgos anatomopatológicos *post mortem* que han documentado presencia de edema difuso, gliosis, infartos en áreas corticales y subcorticales del cerebro, hemorragia intracranal, lesión hipóxico-isquémica, inflamación, microtrombos endovasculares, pérdida de células neuronales, degeneración y lesión axonal^{2,8,9}.

Manifestaciones clínicas en el contexto de infección en el sistema nervioso central y periférico por SARS-CoV-2

Las manifestaciones neurológicas se presentan de forma independiente al compromiso pulmonar^{5,6}.

Las manifestaciones clínicas dependen del área de Brodmann afectada⁵. En general, se han descrito síntomas cognitivos, psicomotores y neurovegetativos.

Dentro de las afectaciones neurológicas se incluye: alteraciones en el aprendizaje, conciencia, memoria y movimiento^{5,6}, cefalea, disgeusia, disosmia, augesia, anosmia⁸, convulsiones y desorientación⁵. Adicionalmente, se ha reportado signos de largo plazo que perduran varios meses después de la resolución de la infección aguda caracterizados por pérdida de memoria, problemas de atención y fatiga¹⁰.

Se han reportado casos de síndrome de Guillain-Barré, Miller-Fisher y polineuritis craneal asociados a la infección por SARS-CoV-2⁶.

De igual forma, se han reportado síntomas psiquiátricos como son: alucinaciones, trastornos del sueño, anhedonia, trastorno depresivo, además de riesgo suicida con pobre respuesta de los antidepresivos convencionales⁵.

Sobre la afectación en el SNP, se han descrito casos de plexopatía braquial, mielopatía, mielitis transversa, parálisis del nervio oculomotor, oftalmoparesia y diplopía^{6,11}.

Tabla 1 – Estudios publicados en la literatura empleando diferentes radiotrazadores PET/TC o PET/RM en la infección en el sistema nervioso central y periférico por el SARS-CoV-2

| Autor y año de publicación | Número de pacientes | Tiempo de síntomas en el momento del estudio | Síntomas neuropsiquiátricos asociados | Tipo de trazador | Hallazgos en el PET/TC-PET/RM |
|---|---------------------|--|---|--|---|
| Karimi-Galougahi et al., 2020 ¹⁶ | Un paciente | No reportado | Anosmia persistente durante 6 semanas | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo en la corteza orbitofrontal del lado izquierdo |
| Faber et al., 2020 ¹⁷ | Un paciente | No reportado | Mialgia, anosmia e hipogeusia, parestesia, habla hipofónica, rigidez generalizada, bradicinesia | 2-[¹⁸ F]FDG [^{99m} Tc]Tc-TRODAT-1 | 2-[¹⁸ F]FDG en límites normales. [^{99m} Tc]Tc-TRODAT-1 captación disminuida del transportador de dopamina en el putamen izquierdo |
| Karimi-Galougahi et al., 2020 ¹⁸ | Un paciente | No reportado | Parálisis del nervio facial del lado derecho | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo en el nervio facial derecho hacia el ángulo pontocerebeloso y el conducto auditivo interno |
| Delorme et al., 2020 ¹⁹ | 4 pacientes | Paciente 1: día 23 después de la infección por SARS-CoV-2 Paciente 2: día 21 después de la infección por SARS-CoV-2 Paciente 3: día 14 después de la infección por SARS-CoV-2 Paciente 4: día 41 después de la infección por SARS-CoV-2 | Alteraciones cognitivas, convulsiones, síndrome cerebeloso, mioclonías, manifestaciones psiquiátricas | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo frontal e hipermetabolismo en cerebro |
| Grimaldi et al., 2020 ²⁰ | Un paciente | | Episodio de amnesia global transitoria, síndrome cerebeloso, mioclonias | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo cortical difuso asociado a hipermetabolismo en el putamen y cerebro |
| Sollini et al., 2021 ²¹ | 13 pacientes | No reportado 98 ± 33 días después de la recuperación de la infección 132 ± 31 días después del diagnóstico | Anosmia, ageusia, fatiga persistente | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo sobre la circunvolución parahipocampal derecha y el tálamo |
| Chammas et al., 2021 ²² | 13 pacientes | 2 pacientes durante la fase aguda de la infección 12 pacientes durante el 3.º mes Del seguimiento | Alteración del estado de conciencia, confusión, signos de afectación en el tracto piramidal, agitación, cefalea, despertar patológico, anosmia, ageusia, convulsiones | 2-[¹⁸ F]FDG | Fase aguda: Hipermetabolismo a nivel de los colículos inferiores (100% de los pacientes) Durante seguimiento: Hipermetabolismo en colículos (85,7% de los afectados) |
| Morassi et al., 2021 ²³ | 2 pacientes | Paciente 1: día 20 después de la infección por SARS-CoV-2 Paciente 2: día 14 después de la infección por SARS-CoV-2 | Agitación psicomotora, comportamiento agresivo, confusión, mioclonías, inversión del ciclo sueño-vigilia, hipertonia generalizada, rigidez en rueda dentada, pérdida de movimientos espontáneos | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo cortical asociado a hipermetabolismo en el tronco del encéfalo, lóbulos temporales hacia la región mesial y ganglios basales |

Tabla 1 (continuación)

| Autor y año de publicación | Número de pacientes | Tiempo de síntomas en el momento del estudio | Síntomas neuropsiquiátricos asociados | Tipo de trazador | Hallazgos en el PET/TC-PET/RM |
|--|--|---|---|-------------------------|--|
| Vijiala et al., 2021 ²⁴ | 2 pacientes | | Disociación motora cognitiva | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo difuso de las regiones corticales y subcorticales de los 2 lóbulos cerebrales, respetando parcialmente la corteza occipital, los ganglios basales y la corteza cerebelosa; hipometabolismo moderado en las regiones frontal, temporal y parietal |
| | | No reportadas | | | Hipermetabolismo en los colículos inferiores |
| Chammas et al., 2021 ²⁵ | Un paciente | Durante la fase aguda de la infección | Episodio de confusión | 2-[¹⁸ F]FDG | |
| Guedj et al., 2021 ²⁶ | 2 pacientes | | Anosmia, síndrome doloroso | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo bilateral en la circunvolución rectal/orbital bilateral, lóbulo temporal derecho, amígdala hipocampo, tálamo derecho; protuberancia, bulbo raquídeo y cerebelo |
| | | Paciente 1: 4 semanas después de la aparición tardía de los síntomas pulmonares | | | |
| | | Paciente 2: 7 días después de los síntomas pulmonares | | | |
| Morand et al., 2021 ²⁷ | 7 pacientes pediátricos y 35 pacientes adultos | Uno a 8 meses después del comienzo de los síntomas | Cefalea, hiposmia, anosmia, disgeusia, ageusia | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo en los lóbulos temporales (amígdala, uncus, giro parahipocampal), protuberancia y cerebelo, además de circunvolución olfatoria |
| Cohen et al., 2021 ²⁸ | Un paciente | | Anosmia, temblor, hipomimia, rigidez moderada, habla hipofónica, bradicinesia | [¹⁸ F]FDOPA | Disminución de la captación de [¹⁸ F]FDOPA en ambos putamenes, leve disminución de la captación en el caudado izquierdo |
| Kas et al., 2021 ²⁹ | 7 pacientes | No reportado | Convulsiones, disfunción cognitiva, apatía, síndrome cerebeloso, mioclonías, alteraciones oculomotoras, delirio | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo en la corteza frontal, el cíngulo anterior, la ínsula y el núcleo caudado |
| | 14 pacientes | Durante la hospitalización por los síntomas neuropsiquiátricos | Pérdida subjetiva del olfato | 2-[¹⁸ F]FDG | |
| Niesen et al., 2021 ³⁰ | | 15±9 días | | | Hipometabolismo área olfatoria, corteza somatosensorial, visual, cerebelo. |
| | | | | | Hipermetabolismo área olfatoria, cerebelo |
| Yousefi-Koma et al. 2021 ³¹ | Un paciente | Luego de 6 semanas de la infección | Anosmia con posterior desarrollo de parosmia | 2-[¹⁸ F]FDG | Disminución en el SUVmáx a nivel de la ínsula izquierda, circunvolución frontal inferior izquierda, hipocampo izquierdo y amígdala izquierda en comparación con el lado contralateral |
| Dressing et al., 2021 ³² | 14 pacientes | 197,9 ± 61,1 días después de los síntomas neuropsiquiátricos asociados | Dificultades en la atención, memoria y las habilidades para realizar múltiples tareas | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo predominante frontoparietal |
| Donegani et al., 2021 ³³ | 22 pacientes | 4-12 semanas después de la PCR positiva para SARS-CoV-2 | Anosmia | 2-[¹⁸ F]FDG | Hipometabolismo a nivel de parahipocampo y circunvoluciones fusiformes en ambos hemisferios además de ínsula en el hemisferio izquierdo |

PET/RM: tomografía por emisión de positrones/resonancia magnética; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

Uso de las neuroimágenes en la infección en el sistema nervioso central y periférico por SARS-CoV-2

Las imágenes diagnósticas más utilizadas para detectar alteraciones secundarias a la neuroinfección por SARS-CoV-2 son: tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM).

Dentro de los hallazgos descritos, se ha reportado en la literatura que aproximadamente el 50% de los casos con sintomatología relacionada con neuroinfección se encuentran en límites normales.¹¹

En cuanto a los estudios considerados positivos, los hallazgos reportados estuvieron en relación con: hemorragia, necrosis, edema vasogénico, desplazamiento de la línea media⁹, trombosis vascular, meningitis, encefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, mielinólisis central pontina, lesiones citotóxicas en el cuerpo calloso, lesiones multifocales de la sustancia blanca y anomalías de los ganglios basales.¹²

Hallazgos en la tomografía por emisión de positrones en la infección en el sistema nervioso central y periférico por SARS-CoV-2

Aunque los estudios de medicina nuclear no están empleados de manera rutinaria en pacientes con neuroinfección por SARS-CoV-2, cuando las imágenes convencionales (TC y RM) resultan normales en pacientes con neuroinfección por el SARS-CoV-2, el PET/TC o PET/RM, han cobrado relevancia clínica para demostrar anomalías funcionales previas a la alteración estructural o anatómica.^{13,14}

Desde 2020 se han publicado numerosas cartas al editor, casos clínicos, series de casos y estudios observacionales utilizando diferentes radiotrazadores PET/TC o PET/MRI.

La mayoría de los estudios previamente reportados siguieron las pautas indicadas por la EANM y SNMMI en la guía para el uso de 2-[¹⁸F]FDG en infección e inflamación publicado en 2013¹⁵ para obtener los estudios.

Por otra parte, y con uso off-label, inicialmente en los casos de anosmia, además de la imagen corporal total, se utilizó 2-[¹⁸F]FDG en forma de aerosol, diluyéndolo en 5 ml de cloruro de sodio al 0,9%; posteriormente, esta mezcla se administró en forma de nebulización mediante mascarilla facial durante 9 min utilizando oxígeno a 3,5 ml/min, teniendo en cuenta la afectación del nervio olfativo en estos pacientes.

En cuanto a los hallazgos reportados en las imágenes con 2-[¹⁸F]FDG, la mayoría de los estudios reportan zonas de hipometabolismo, que dependiendo de su ubicación se asocian a síntomas como la anosmia, amnesia, ageusia o manifestaciones psiquiátricas entre otras.

Por otra parte, ante síntomas motores con estudios 2-[¹⁸F]FDG PET/TC negativos, se empleó [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 o [^{99m}Tc]Tc-TRODAT-1 encontrando disminución en la captación a nivel de ganglios basales.

La tabla 1 resume los principales hallazgos descritos en los estudios tenidos en cuenta para esta revisión.

Conclusión

El PET/TC o PET/RM con 2-[¹⁸F]FDG o [¹⁸F]FDOPA es una herramienta híbrida con hallazgos concluyentes para las diferentes

sintomatologías y complicaciones presentadas en la infección en el SNC y SNP por SARS-CoV-2 en caso de imágenes anatómicas como la TC o la RM consideradas normales.

Financiación

El presente estudio no ha recibido aportes económicos de ninguna entidad.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores manifiesta conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Weekly epidemiological Update and Weekly Operational Update. Sunday Indep. 2021; Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
2. Pajo AT, Espiritu AI, Apor ADAO, Jamora RDG. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: A systematic review. Neurol Sci. 2021;42:1255-66, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-021-05068-7>.
3. Delorm C, Houot M, Rosso C, Nedelec T, Maatoug R, Pitron V, et al. The wide spectrum of neuropsychiatric complications in Covid-19 patients within a multidisciplinary hospital context. Brain Commun. 2021;3:fcab135, <http://dx.doi.org/10.1093/braincomms/fcab135>.
4. Katal S, Gholamrezanezhad A. Neuroimaging findings in COVID-19: A narrative review. Neurosci Lett. 2021;742:135529, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135529>.
5. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. JAMA Psychiatry. 2021;78:682-3, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500>.
6. Taher T, Sheikh AB, Anwar F, Khosa F. SARS-CoV-2: Its potential neurological manifestations and plausible mechanism: A review article. Acta Neurol Belg. 2021;121:331-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-020-01577-y>.
7. 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;11:995-8, <http://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>.
8. Payus AO, Lin CLS, Noh MM, Jeffree MS, Ali RA. SARS-CoV-2 infection of the nervous system: A review of the literature on neurological involvement in novel coronavirus disease-(COVID-19). Bosn J Basic Med Sci. 2020;20:283-92, <http://dx.doi.org/10.17305/bjbm.2020.4860>.
9. Scimeca M, Urbano N, Bonfiglio R, Montanaro M, Bonanno E, Schillaci O, et al. Imaging diagnostics and pathology in SARS-CoV-2-related diseases. Int J Mol Sci. 2020;21:6960, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21186960>.
10. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Royal College of General Practitioner (RCGP). Healthcare Improvement Scotland (SIGN). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
11. 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;143:3104-20, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awaa240>.
12. Katal S, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Neuroimaging and neurologic findings in COVID-19 and other coronaviruses

- infections: A systematic review in 116 patients. *J Neuroradiol.* 2021;48:43-50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.007>.
13. Morbelli S, Ekmekcioglu O, Barthel H, Albert NL, Boellaard R, Cecchin D, et al. COVID-19 and the brain: Impact on nuclear medicine in neurology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:2487-92, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-04965-x>.
 14. Philippens I, Böszöréményi K, Wubben J, Fagrouch Z, Driel N, Mayerburg A, et al. SARS-CoV-2 causes brain inflammation and induces Lewy body formation in macaques 2. *BioRxiv.* 2021;02:432474, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.23.432474>.
 15. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ, et al. EANM/SNMMI guideline for ^{18}F -FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med.* 2013;54:647-58, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.112524>.
 16. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, Raad N, Haseli S. ^{18}FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2020;27:1042-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.030>.
 17. Faber I, Brandão PRP, Menegatti F, Bispo DDC, Maluf FB, Cardoso F. Covid-19 and Parkinsonism: A non-post-encephalitic case. *Mov Disord.* 2020;35:1721-2, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.28277>.
 18. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Raygani N, Bakhshayeshkaram M, Haseli S. ^{18}FDG -PET/CT Assessment of COVID-19-Induced Bell's Palsy. *Acad Radiol.* 2021;28:144-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2020.11.001>.
 19. Delorme O, Paccoud A, Kas A, Hesters S, Bombois P, Shambrook C. COVID-19-related encephalopathy: A case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur J Neurol.* 2020;27:2651-7, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14478>.
 20. Grimaldi S, Lagarde S, Harlé JR, Boucraut J, Guedj E. Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from ^{18}F -FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies. *J Nucl Med.* 2020;61:1726-9, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.120.249292>.
 21. Sollini M, Morbelli S, Ciccarelli M, Cecconi M, Aghemo A, Morelli P. Long COVID hallmarks on [^{18}F]-FDG-PET/CT: A case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:3187-97, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05294-3>.
 22. Chammas A, Bund C, Lersy F, Brisset JC, Ardellier FD, Kremer S, et al. Collicular Hyperactivation in Patients with COVID-19: A New Finding on Brain MRI and PET/CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A7158>.
 23. Morassi M, Palmerini F, Nici S, Magni E, Savelli G, Guerra UP, et al. SARS-CoV-2-related encephalitis with prominent parkinsonism: Clinical and FDG-PET correlates in two patients. *J Neurol.* 2021;268:3980-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10560-3>.
 24. Vijiala S, Epiney JB, Jöhr J, Pincherle A, Meyer MM, Du Pasquier R, et al. Case Report: Behavioral Unresponsiveness in Acute COVID-19 Patients: The Utility of the Motor Behavior Tool-Revised and 18 F-FDG PET/CT. *Front Neurol.* 2021;12:644848, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.644848>.
 25. Chammas A, Namer IJ, Lersy FS, Bund C. Inferior Colliculus's Hypermetabolism A New Finding on Brain FDG PET and Perfusion MRI in a Patient With COVID-19. *Clin Nucl Med.* 2021;46:413-4, <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0000000000003592>.
 26. Guedj E, Million M, Dudouet P, Tissot-Dupont H, Bregeon F, Cammilleri S, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: a substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:592-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x>.
 27. Morand A, Campion JY, Lepine A, Bosdure E, Luciani L, Cammilleri S, et al. Similar patterns of ^{18}F -FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: A paediatric case series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-021-05528-4>.
 28. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, Janah A, Ioshpa M, Bar-Shalom R, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol.* 2020;19:804-5, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30305-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30305-7).
 29. Kas A, Soret M, Pyatigorskaya N, Habert MO, Hesters A, Guennec LL, et al. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: A longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:2543-57, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05178-y>.
 30. Niesen M, Trotta N, Noel A, Coolen T, Fayad G, Leurkin-Sterk G, et al. Structural and metabolic brain abnormalities in COVID-19 patients with the sudden loss of smell. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1890-901, <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-020-05154-6>.
 31. Yousefi-Koma A, Haseli S, Bakhshayeshkaram M, Raad N, Karimi-Galougahi M. Multimodality Imaging With PET/CT and MRI Reveals Hypometabolism in Tertiary Olfactory Cortex in Parosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2021;28:749-51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2021.01.031>.
 32. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, et al. Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive Long COVID-syndrome. *J Nucl Med.* 2021, <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.121.262677>.
 33. Donegani MI, Miceli A, Pardini M, Bauckneht M, Chiola S, Pennone M, et al. Brain Metabolic Correlates of Persistent Olfactory Dysfunction after SARS-CoV2 Infection. *Biomedicines.* 2021;9:287, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9030287>.