

ENSAYO

Autores:

¹Médica. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Rehabilitación, Servicio de Medicina Electrodiagnóstica, Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso ILANS, Bogotá, Colombia.

²Médica. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad El Bosque. Servicio de Rehabilitación, Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso ILANS, Bogotá, Colombia.

³Médica. Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Militar Nueva Granada. Fellow en formación de rehabilitación oncológica, Servicio de Rehabilitación, Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso ILANS, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:

Sandra Barrera Castro
samybarrera78@gmail.com

Recibido:
26.06.20

Aceptado:
23.07.20

Publicación en línea:
24.07.20

Citación:




Barrera Castro SM, Bonilla Díaz E, Vásquez Rojas MF. Compromiso del sistema nervioso periférico en la infección por Sars-CoV-2. Rev Col Med Fis Rehab 2020;30(Suplemento):162-170.

Conflictos de interés:

Ninguno para este trabajo por parte de los investigadores.

Compromiso del Sistema Nervioso Periférico en la infección por Sars-CoV-2

Peripheral nervous system involvement in Sars-COV-2 infection

 Sandra Milena Barrera Castro¹,  Erika Bonilla Díaz²,
 María Fernanda Vásquez Rojas³

RESUMEN

En diciembre de 2019 en China, inicia una de las pandemias más complejas del último siglo. En efecto, la infección por Sars-CoV-2 o Covid-19, como fue denominada por la Organización Mundial de la Salud, es sin duda una emergencia en salud pública que ha requerido implementar modificaciones de los sistemas de salud en el mundo para su atención. Los síntomas respiratorios son la base de las principales complicaciones de esta infección; sin embargo, se encuentra disponible información relevante sobre las manifestaciones neurológicas asociadas al Sars-CoV-2, en especial con relación al compromiso del sistema nervioso central (SNC); por el contrario, los estudios sobre el impacto del nervio periférico son más escasos. La presente revisión se centra en las manifestaciones neurológicas periféricas asociadas al Covid-19.

Palabras clave. Coronavirus, Covid-19, neurotropismo, Sars-CoV-2, manifestaciones neurológicas, neurología, complicaciones neurológicas.

<http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v30spa13>



ABSTRACT

In December 2019 in China, one of the most complex pandemics of the last century begins, the Sars-CoV-2 or Covid-19 infection as it was named by the world health organization, is undoubtedly a public health emergency, that has required to implement modifications of the health systems in the world for its attention. Respiratory symptoms are the basis of the main complications of this infection, however relevant information on the neurological manifestations associated with Sars-CoV-2 is available, especially in relation to the compromise of the central nervous system (CNS); on the contrary, studies on the impact of the peripheral nerve are scarcer. The present review focuses on peripheral neurological manifestations associated with Covid-19.

Keywords. Coronavirus, Covid-19, Neurotropism, Sars-CoV-2, Neurological manifestations, Neurology, Neurological complications.

<http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v30spa13>



INTRODUCCIÓN

El pasado 30 de enero del 2020, la Organización mundial de la salud (OMS) declaró como emergencia mundial en salud pública la infección por el virus denominado Covid-19, el cual se presenta por primera vez en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei (China)^{2,13}. En la actualidad la pandemia ha cobrado miles de vidas en el mundo, dejando ver las debilidades de los sistemas de salud, incluso en países considerados desarrollados. La situación en América no ha sido diferente a la vista en Europa, principalmente en Estados Unidos; la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en su informe mensual sobre la situación de las Américas registró, al 1o. de junio de 2020, 2.905.432 casos confirmados en 54 países con 163.248 muertes reportadas¹. En Colombia, el Ministerio de Salud reportó, al 25 de junio de 2020, 80.599 casos confirmados y 2.653 muertes³.

El contagio se presenta bajo tres formas: transmisión por gotas, por contacto o por aerosoles⁴; la transmisión por gotas ocurre por el contacto con personas infectadas a través de las secreciones expulsadas, principalmente durante episodios de tos y estornudos; la transmisión por contacto sucede al tocar superficies contaminadas con el virus y llevar las manos a los ojos, nariz o boca; y la transmisión por aerosoles se presenta cuando las gotas respiratorias se mezclan con el aire formado aerosoles que aumentan su riesgo de infección en espacios cerrados⁴. Por ello, medidas como el distanciamiento social y el lavado de manos siguen siendo la mejor herramienta para disminuir el riesgo de contagio por Covid-19^{1,4}.

Síntomas como tos, fiebre, mialgia, fatiga y disnea se consideran frecuentes en la infección por Covid-19; sin embargo numerosas publicaciones han reportado síntomas neurológicos que hablan del neurotropismo específico del virus^{2,5}. Desde la aparición de la pandemia en la literatura se ha descrito compromiso del sistema nervioso central (SNC) como cefalea, mareo, convulsiones, encefalitis; así mismo, del

sistema nervioso periférico (SNP) como disgeusia, anosmia, polineuropatía desmielinizante, además de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), Síndrome de Miller Fisher y debilidad muscular.

Este artículo busca realizar una breve revisión acerca de los síntomas neurológicos periféricos presentes en la infección por Sars-CoV-2, a través de la búsqueda de literatura actualizada en el marco de la pandemia por Covid-19.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la bibliografía reportada en bases de datos como Pubmed y Google Scholar, de enero a mayo de 2020. Los términos de búsqueda que se emplearon fueron: «Coronavirus», «Covid-19», «Neurotropismo», «Sars-CoV-2», «manifestaciones neurológicas», «neurología» y «complicaciones neurológicas». Sólo se incluyeron artículos en inglés. Estos se enlistaron de acuerdo a la relevancia de los temas que se iban a incluir en la presente revisión.

RESULTADOS

Mecanismos neurotrópicos

La afinidad del Covid-19 por el sistema nervioso aún está en estudio; sin embargo, mecanismos neurotrópicos ya establecidos para otros coronavirus, como el Sars-CoV-1 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) y el Mers-CoV (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) pueden servir de guía⁵⁻⁷. La ocurrencia de síntomas neurológicos directamente proporcionales con la gravedad de la infección, así como la presencia del virus en tejido nervioso en autopsias de sujetos infectados, hace pensar también en su relación.

El Sars-CoV-2 se une a los receptores de angiotensina 2 (ECA 2) mediante las proteínas en espiga (*spike proteins*) que están en la superficie

del virus. En humanos y modelos animales, los receptores ECA 2 se encuentran en los tejidos respiratorio, renal, intestinal y en el endotelio vascular de todo el cuerpo, incluyendo el SNC (células neuronales, gliales, sustancia negra, ventrículos, bulbo olfatorio y algunas zonas de la corteza cerebral), lo que explica muchos de los síntomas en la infección por Covid-19^{6,7}.

Se consideran dos vías de posible infección al sistema nervioso: la vía directa y la indirecta⁵⁻⁹.

Vía directa

1. Diseminación sanguínea:

- a. Paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE) por la infección directa de células endoteliales, ya sea mediante endo o exocitosis o a través de la unión a los ECA 2. Una vez cruza la BHE, los viriones se pueden unir a los receptores ECA 2 de las células neuronales y vasculares cerebrales, infectándolas.
- b. Infectando leucocitos que atraviesan la BHE por vía sanguínea accediendo así a estructuras del SNC, mecanismo denominado “caballo de troya”. Este mecanismo es el mismo encontrado en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

2. Diseminación retrógrada neuronal:

- a. A través de la invasión de los receptores de ECA 2 en la mucosa nasal y/o del nervio olfatorio, ingresando hasta el bulbo olfatorio y, de forma transneuronal, a otras áreas del SNC; se sugiere un mecanismo similar a través del nervio trigémino.
- b. Por invasión de las terminales nerviosas periféricas y, a través de la sinapsis transneuronal, el virus llega al ganglio de la raíz dorsal y luego accede a las neuronas medulares.

Vía indirecta

El proceso inflamatorio sistémico llamado “tormenta de citoquinas”, asociado con la infección por Covid-19, puede dañar la BHE y volverla permeable a células infectadas y al mismo virus para lesionar estructuras del SNC. Procesos secundarios a la hipoxia generan un metabolismo anaeróbico en las células neuronales que producen edema celular e intersticial el cual, junto con la cuagulopatía vascular, pueden ser responsables de eventos cerebro-vasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos. Los ECA 2 son los responsables del control de la tensión arterial y su compromiso puede aumentar las cifras de tensión arterial y generar hemorragias intracraneales¹⁰.

Síntomas neurológicos periféricos en la infección por Covid-19

Ling Mao y colaboradores¹¹ publicaron en abril del 2020, en *Jama Neurology* el primer estudio referente a la presentación de síntomas neurológicos asociados a la infección por Covid-19. De 214 sujetos evaluados en tres centros para manejo de pacientes infectados en Wuhan, China, encontraron que el 36,4 % (78 pacientes) presentaron complicaciones neurológicas. El 24,8% mostró compromiso del SNC, el 8,9% del SNP y el 10,7% del sistema músculo-esquelético.

Desde entonces varios estudios afirman que aproximadamente entre 30 y 40 % de los sujetos infectados por Covid-19 pueden presentar síntomas neurológicos^{8,10}. La afectación de mayor gravedad se relaciona con el compromiso del SNC¹²; sin embargo, la afectación del SNP puede tener menor impacto en la mortalidad pero puede ocasionar discapacidad. Es frecuente encontrar anormalidad en los resultados de los análisis de laboratorio y líquido cefalorraquídeo en pacientes con compromiso del SNC; por el contrario, aquellos sujetos con síntomas neurológicos periféricos usualmente tienen resultados de laboratorio normales^{10,11}.

La Tabla 1 resume los principales síntomas neurológicos centrales y periféricos que se presentan en la infección por Covid-19.

A continuación se describen los principales síntomas relacionados con el compromiso del SNP en la infección por Sars-CoV-2.

Pérdida de olfato y gusto (anosmia /ageusia)

Se consideran los síntomas más frecuentes del SNP, siendo además de suma importancia ya que pueden ser los síntomas iniciales en pacientes infectados⁸. No todos los sujetos con Covid-19 presentan síntomas respiratorios; algunos debutan con pérdida del olfato y del gusto sin tener más síntomas, siendo para algunos expertos indicación de aislamiento si se presentan⁸.

Aunque la fisiopatología no es clara, se cree que el daño al neuroepitelio olfatorio y gustativo produce los síntomas; como se explicó en los mecanismos neurotrópicos, estos tejidos son altamente ricos en ECA 2 haciéndolos vulnerables al virus⁵⁻⁸. Otros autores consideran los síntomas más como el resultado de la inflamación de los nervios olfatorios⁸.

Lechien y colaboradores evaluaron 417 pacientes de 12 hospitales en Europa con compromiso leve a moderado por Covid-19 y encontraron que el 85,6 % presentaban altera-

ción olfatoria y el 88,8 % tenían alteración del gusto¹³. La pérdida del olfato persistió en el 63% de los casos a pesar de que los demás síntomas respiratorios mejoraron. El 72,6 % de pacientes con anosmia o hiposmia recuperaron completamente su capacidad olfativa en los primeros ocho días después de la resolución de la infección. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la pérdida del olfato y del gusto, así como entre la fiebre y la anosmia ($p < 0,001$).

En el estudio de Ling Mao *et al.*, de los 214 sujetos evaluados, el 5,6 % presentó alteraciones del gusto y el 5,1% del olfato¹¹.

En otro estudio realizado en Korea durante el mes de marzo, se investigaron síntomas relacionados con el olfato y el gusto a través de una entrevista telefónica a 3.191 pacientes y encontraron que el 15,3 % tenían anosmia o ageusia en la etapa inicial de la infección¹⁴. El género femenino fue prevalente en estos síntomas, así como las personas más jóvenes ($p < 0,001$). Evidenciaron mejoría de los síntomas en un promedio de siete días.

Tratamientos como el paracetamol, la solución salina intranasal y los esteroides orales fueron algunos de los más prescritos para la alteración olfatoria; mientras que vitaminas y L-carnitina fueron prescritas por algunos médicos para el manejo de la alteración del gusto¹³.

Tabla 1. Anormalidades neurológicas asociadas con la infección por Covid-19.

Sistema Nervioso Central - SNC	Dolor de cabeza, delirio, enfermedad cerebrovascular (isquémica y hemorrágica), mareo, encefalopatía, encefalitis aguda, convulsiones, meningitis, síndrome disejecutivo, síndrome de hipoperfusión central.
Sistema Nervioso Periférico - SNP	Disosmia/anosmia, disgeusia/ageusia, mielitis aguda, SGB, Síndrome de Miller Fischer, polineuritis craneal.
Sistema Músculo-Esquelético	Mialgia, rabdomiólisis.

Adaptada de: Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of Covid-19. *Cureus*. 2020;12(5):e8192. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.8192>

Polineuropatía desmielinizante aguda (Síndrome de Guillain-Barré)

El primer caso reportado de una posible asociación entre infección por Covid-19 y el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) se publicó en *Lancet Neurology* en abril de este año¹⁵. Se describe el caso de una mujer de 61 años de la provincia de Wuhan, quien el 23 de enero del 2020 debuta con cuadro de un día de debilidad simétrica de las extremidades inferiores, arreflexia, proteinorraquia, linfopenia y trombocitopenia, como anormalidades importantes en laboratorio; estudios de electrodiagnóstico reportaron polineuropatía desmielinizante, por lo cual se hizo diagnóstico de SGB y recibió manejo con inmunoglobulina. La paciente no tenía síntomas para Covid-19 al inicio del cuadro; sin embargo, a los ocho días presentó fiebre, tos y cambios en estudios de imagen pulmonar, con PCR positiva para infección por Covid-19; recibió manejo en unidad de cuidados intensivos, antivirales y soporte sintomático con mejoría completa de los síntomas de la neuropatía periférica y de los síntomas respiratorios a los 30 días, cuando fue dada de alta.

Un caso en Estados Unidos y cinco más en el norte de Italia fueron diagnosticados con SGB asociados a Covid-19¹⁶. De los seis nuevos casos, cinco cursaron con debilidad de dos o cuatro extremidades y arreflexia; todos fueron mayores de 50 años y un paciente de 23 años cursó con ataxia y parestesias en las piernas. Tres casos de SGB de tipo axonal y dos de tipo desmielinizante fueron reportados en los estudios de electrofisiología. Tres pacientes necesitaron ventilación asistida en relación con síntomas bulbares presentes. Todos los casos de SGB se presentaron entre 5 a 10 días posteriormente al inicio de los síntomas por Covid-19.

La respuesta del nervio periférico a la inflamación causada por el Covid-19 surge como hipótesis para explicar la posible asociación entre SGB y otras neuropatías axonales y mielínicas (por un mecanismo de ‘mimetismo inmunológico’)¹⁷. Ello demostraría que la for-

ma de presentación del SGB puede no ocurrir siempre post-infección como es habitual. Sin embargo la teoría de un SGB inicial de causa desconocida y posterior infección nosocomial con Covid-19 es una alternativa posible.

Las Sociedades Italianas de Neurología, Neurofisiología y del Sistema Nervioso Periférico publicaron recomendaciones para el manejo de polineuropatías autoinmunes durante la pandemia por el alto riesgo de complicaciones severas en esa población¹⁸.

Polineuritis cranial (Síndrome de Miller Fisher)

Gutiérrez-Ortiz y colaboradores publicaron en *Neurology* dos casos de SMF asociado a infección por Covid-19 en Madrid, España¹⁹. El síndrome de Miller Fisher se considera la variante más frecuente del SGB. Se describen dos hombres de 50 y 39 años, el primero con cuadro de oftalmoplejía externa, ataxia y arreflexia; el segundo con diplopía, parálisis del músculo abductor del ojo y arreflexia; ambos tenían diagnóstico de SMF con buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina.

Una mujer de edad avanzada en Tailandia cursó con hipoacusia neurosensorial posiblemente asociada a Covid-19, lo cual se reportó en una carta al editor sin mayor información del caso¹⁶.

Miastenia gravis

No se ha reportado asociación de enfermedades de la unión neuromuscular y la infección por Covid-19; sin embargo, el grupo internacional de miastenia gravis desarrolló una guía sobre el manejo de estos pacientes así como para el Síndrome de Eaton Lambert durante la pandemia¹⁶.

Dolor muscular (mialgias)

En un estudio realizado en 1.099 pacientes de 550 hospitales en China, se encontró que el 14,9 % de los sujetos presentaron mialgias¹⁰.

El 19 % de pacientes con infección Covid-19 grave presentaron aumento de la creatinofosfoquinasa (CPK) mayor a 200 u/l, mientras que en casos moderados a leves sólo el 12,5% lo presentaron¹⁹. Por otra parte, en un estudio observacional con 138 sujetos Covid positivos en China se evidenció que el 34,8 % reportaron dolor muscular²⁰.

En el estudio de Ling Mao *et al.* encontraron que los sujetos con lesión muscular mostraban aumento, no sólo de CPK (mayor a 400 u/l), sino también de la deshidrogenasa láctica (LDH), del conteo de neutrófilos, con linfopenia y elevación de la proteína C reactiva y del dímero D¹¹. Los autores sugieren que el daño muscular se puede relacionar con la presencia de ECA 2 en el músculo esquelético o, de forma indirecta, secundario al proceso inflamatorio.

Rabdomiólisis

La rabdomiólisis puede estar asociada a septicemia, abuso de sustancias, miopatías autoinmunes y a infección viral; se puede manifestar con mialgia, fatiga, pigmenturia y falla renal y puede ser mortal. Dos estudios reportaron casos de rabdomiólisis asociada a infección por Sars-CoV-2^{16,21}.

DISCUSIÓN

A pesar de que la infección por Sars-CoV-2 es tema de reciente investigación, se encuentra disponible un importante número de estudios y revisiones de la literatura acerca de los síntomas neurológicos asociados a esta infección, así como hipótesis respecto al neurotropismo del virus.

La mortalidad global del Covid-19 se estima que está en un 8%, secundaria principalmente a falla respiratoria severa o daño multiorgánico²². A pesar de no ser tan alta como otros virus, el número de infectados en el mundo es muy significativo y en este momento desconocemos las posibles secuelas que se

presentarán en los sobrevivientes, convirtiendo la pandemia en un problema de salud pública.

La Sociedad Española de Neurología estableció un sistema de registro de síntomas neurológicos posiblemente asociados a la pandemia, siendo esta idea aplaudida en el mundo y permitiendo la implementación de registros o bases de datos de síntomas neurológicos asociados al virus de inicio temprano o tardío¹⁶. Ello hace posible, además, de disponer de información para futuras investigaciones sobre el tema. Colombia no tiene establecido un registro sistemático para estos síntomas.

Estudios acerca de los polimorfismos de los ECA 2 entre poblaciones asiáticas y europeas han permitido explicar la variabilidad de los síntomas y la severidad de los mismos en la infección por Covid-19 en diferentes regiones¹³. Por ejemplo, la pérdida del olfato y del gusto fueron síntomas frecuentemente encontrados en la infección en Europa pero no en la asiática.

La importancia de los síntomas neurológicos periféricos, como la anosmia y la ageusia, radica en que muchos pacientes pueden debutar con esta sintomatología siendo fundamental reconocerlos y tomar las medidas pertinentes. Muchos síntomas que afectan el SNP, se pueden considerar leves comparados si se los compara con el impacto del virus en el SNC (enfermedad cerebrovascular, encefalitis, etc); sin embargo, el compromiso del nervio periférico, como es el caso de SGB y polineuropatías axonales, puede generar secuelas graves. Conociendo los posibles mecanismos de invasión al SNC, la anosmia podría indicar el inicio de complicaciones neurológicas más serias^{16,23,24}. El compromiso neuropsiquiátrico es de suma importancia, pero excede los objetivos de la presente revisión.

La pandemia ha modificado la atención en salud en el mundo. La telemedicina se ha usado como una herramienta para cumplir con las medidas como el distanciamiento social y ha

logrado disminuir la afluencia de pacientes a los servicios de urgencia; así mismo, los servicios de neurología han tenido que modificar sus protocolos de atención para dar paso a complicaciones neurológicas asociadas al virus^{25,26}.

CONCLUSIÓN

Tener conocimiento de las manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por Sars-CoV-2 permite hacer un diagnóstico y manejo oportuno de la infección por Covid-19, así como de sus principales complicaciones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

FINANCIACIÓN

Ninguna

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud [OPS] . Organización Mundial de la Salud (OMS). Covid-19 - Respuesta de la OPS/OMS, (1o. de junio de 2020) [Internet]. Washington: OPS-OMS; 2020 [citado 2020 junio 25]. Reporte 10. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-respuesta-opsoms-reporte-10-1-junio-2020>
2. Sun J, He W-T, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. Covid-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020;26(5):483-495. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
3. Ministerio de Salud y Protección Social - República de Colombia. Coronavirus (Covid-19). Reportes y Tableros de Control [Internet]. 2020 [citado 2020 junio 25]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx
4. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (Covid-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):29. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>
5. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of Sars-CoV-2: from neurological manifestations of Covid-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179-2184. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00415-020-09929-7>
6. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruville DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018-1027. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>
7. Baig AM, Sanders EC. Potential Neuroinvasive Pathways of Sars-CoV-2: Deciphering the Spectrum of Neurological Deficit Seen in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *J Med Virol.* 2020;92(10):1845-1857. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26105h>
8. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of Covid-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1667-1671. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>
9. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in Sars-CoV-2 Infection. *Neurotox Res.* 2020;38(1):1-7. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs12640-020-00219-8>
10. Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A Review of Neurological Complications of Covid-19. *Cureus.* 2020;12(5):e8192. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7759%2Fcureus.8192>
11. 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: <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
12. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of Covid-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jns.2020.116832>
13. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (Covid-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-2261. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1h>

14. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in Covid-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3346%2Fjkms.2020.35.e174>
15. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with Sars-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19(5):383-384. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30109-5)
16. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al. The neurology of Covid-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414:116884. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jns.2020.116884>
17. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of Covid-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:105921. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
18. Dubbioso R, Nobile-Orazio E, Manganello F, Santoro L, Briani C, Cocito D, et al. Dealing with immune-mediated neuropathies during Covid-19 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurology (SIN), the Italian Society of Clinical Neurophysiology (SINC) and the Italian Peripheral Nervous System Association (ASNP). *Neurol Sci.* 2020;41:1345-1348. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04448-9>
19. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in Covid-19. *Neurology.* 2020;95(5):e601-e605. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1001%2Fjama.2020.1585>
21. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with Covid-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618-1620. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200445>
22. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y Covid-19. *Rev Neurol;* 2020;70(9):311-322. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
23. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological Insights of Covid-19 Pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(9):1206-1209. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00201>
24. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with Covid-19: a review and a call for action. *J Neurol.* 2020;267(6):1573-1576. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z>
25. Berardelli A, Silani V, Barone P, Calabresi P, Girlanda P, Lopiano L, et al. Neurology and the Covid-19 emergency. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1343-1344. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04465-8>
26. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Lopez-Valdes E, Garcia-Morales I, Guerrero-Solá A, Matias-Guiu JA. La gestión de la asistencia neurológica en tiempos de la pandemia de Covid-19. *Neurología.* 2020;35(4):233-237. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.nrl.2020.04.001>