

Fisiopatología y características clínicas de las neuropatías en pacientes con COVID-19: una revisión narrativa

Andrés Calle-Meneses¹ , Carolina Sierra-Aguilar¹ , Nicolás Calle-Vélez² ,
Paulina González-Obando³ , Johanna Marcela-Vanegas⁴ 

¹ Estudiante de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Médico, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³ Neurólogo, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁴ Docente investigadora, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

COVID-19;
Manifestaciones Neurológicas;
Patología Clínica;
Polineuropatía;
SARS-CoV-2

Recibido: julio 18 de 2023

Aceptado: junio 18 de 2024

Correspondencia: Johanna M. Vanegas;
johanna.vanegas@upb.edu.co

Como citar: Calle-Meneses A, Sierra-Aguilar C, Calle-Vélez N, González-Obando P, Vanegas JM. Fisiopatología y características clínicas de las neuropatías en pacientes con COVID-19: una revisión narrativa. *Iatreia* [Internet]. 2025 Abr-Jun;38(2):302-316. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.293>



Copyright: © 2025
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Introducción: el SARS-CoV-2 posee capacidades neurotrópicas y neuroinvasivas que pueden generar manifestaciones neurológicas; sin embargo, la identificación de pacientes con manifestaciones en el sistema nervioso periférico puede pasar desapercibida.

Objetivos: describir la fisiopatología y las características clínicas de las neuropatías en pacientes con COVID-19.

Metodología: la información utilizada en esta revisión fue recolectada de cuatro bases bibliográficas: PubMed, Clinical Key, Scielo y Scopus. Se incluyeron artículos en español e inglés publicados entre enero de 2019 y enero de 2022. Se analizaron estudios transversales, de cohorte y reportes de caso.

Resultados: existen mecanismos que explican la capacidad neuroinvasiva del SARS-CoV2 como infección directa, transporte axonal subyacente y transporte hematógeno por la barrera hematoencefálica. Lo anterior puede generar diferentes neuropatías, siendo los síntomas más frecuentes la anosmia y la ageusia. Otras manifestaciones han sido reportadas, como polineuropatía sensitivomotora, neuropatía del nervio facial, neuropatías motoras oculares, neuropatía craneal inferior, neuropatías craneales múltiples y amiotrofia neurálgica, las cuales pueden estar o no directamente asociadas con el virus.

Conclusiones: las neuropatías en pacientes con COVID-19 impactan de manera importante el pronóstico funcional posterior a la infección. El reconocimiento temprano de las manifestaciones neurológicas favorece la realización de terapias de rehabilitación que mejoran la calidad de vida del paciente.

Pathophysiology and Clinical Characteristics of Neuropathies in COVID-19 Patients: A Narrative Review

Andrés Calle-Meneses¹ , Carolina Sierra-Aguilar¹ , Nicolás Calle-Vélez² ,
Paulina González-Obando³ , Johanna Marcela-Vanegas⁴ 

¹ Medical Student, School of Health Sciences, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Physician, School of Health Sciences, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

³ Neurologist, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁴ Research Professor, School of Health Sciences, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

COVID-19;
Clinical Pathology;
Neurological Manifestations;
Polyneuropathy;
SARS-CoV-2

Received: July 18, 2023

Accepted: June 18, 2024

Correspondence: Johanna M. Vanegas;

johanna.vanegas@upb.edu.co

How to cite: Calle-Meneses A, Sierra-Aguilar C, Calle-Vélez N, González-Obando P, Vanegas JM. Pathophysiology and Clinical Characteristics of Neuropathies in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Iatreia* [Internet]. 2025 Apr-Jun;38(2):302-316. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.293>



Copyright: © 2025

Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2 possesses neurotropic and neuroinvasive capabilities that can generate neurological manifestations; however, the identification of patients with peripheral nervous system manifestations may go unnoticed.

Objectives: To describe the pathophysiology and clinical characteristics of neuropathies in patients with COVID-19.

Methodology: The information used in this review was collected from four bibliographic databases: PubMed, Clinical Key, Scielo, and Scopus. Articles in Spanish and English published between January 2019 and January 2022 were included. Cross-sectional studies, cohort studies, and case reports were analyzed.

Results: There are mechanisms that explain the neuroinvasive capacity of SARS-CoV-2, such as direct infection, underlying axonal transport, and hematogenous transport across the blood-brain barrier. These mechanisms can generate various neuropathies, with anosmia and ageusia being the most frequent symptoms. Other manifestations have been reported, including sensorimotor polyneuropathy, facial nerve neuropathy, ocular motor neuropathies, lower cranial neuropathy, multiple cranial neuropathies, and neuralgic amyotrophy, which may or may not be directly associated with the virus.

Conclusions: Neuropathies in patients with COVID-19 significantly impact functional prognosis following infection. Early recognition of neurological manifestations facilitates the implementation of rehabilitation therapies that improve the patient's quality of life.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha resultado en más de 6,8 millones de muertes y, hasta el 5 de marzo de 2023, se habían confirmado más de 759 millones de casos a escala global (1). Los primeros reportes de neumonías virales de etiología desconocida fueron en Wuhan, Hubei, en China, en diciembre de 2019 (2). En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) le otorgó el nombre de COVID-19 a la enfermedad causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) (3). Posteriormente, el 11 de marzo de 2020 la OMS declaró el comportamiento de la enfermedad como una pandemia, por el aumento inusitado de casos en diferentes países del mundo.

El SARS-CoV-2 hace parte de una subfamilia de virus ARN de cadena positiva pertenecientes al orden de los *Nidovirales*, los cuales se dividen en 4 géneros: alfa, beta, gamma y delta. Sin embargo, solo los coronavirus alfa y beta afectan a los humanos (4–7). Históricamente han existido dos variantes endémicas de los coronavirus, el SARS-CoV-1 del 2002 y el Síndrome del Oriente Medio (MERS) del 2012, ambas con rápida difusión y tasas de letalidad significativas, 11 % y 37 %, respectivamente (8–11). En la literatura están descritas las manifestaciones pulmonares causadas por estos dos virus; sin embargo, estos también pueden causar manifestaciones extrapulmonares en los sistemas cardiovascular, renal y nervioso que no se encuentran tan bien descritas. En este sentido, se ha reconocido la neurotransmisión retrógrada por las neuronas infectadas como una de las vías de entrada del virus al sistema nervioso (SN), incluida su entrada por el nervio olfatorio y el endotelio vascular, generando manifestaciones neurológicas tanto del sistema nervioso central (SNC) como del sistema nervioso periférico (SNP) y el sistema musculoesquelético (ME) (8–10).

Por otro lado, se han publicado estudios donde se propone la asociación de las manifestaciones neurológicas con la gravedad de infección por COVID-19, así como los patrones de respuesta inflamatoria por la tormenta de citoquinas. Sin embargo, aún existen discrepancias y vacíos en el conocimiento frente al hecho de que las manifestaciones neurológicas por COVID-19 sean causadas o bien directamente por la infección viral, o bien indirectamente por la respuesta inflamatoria o por las condiciones y cuidados hospitalarios que implican la infección grave (12). Para entender de una forma más clara el papel del SARS-CoV-2 en el SN es fundamental que haya una recopilación minuciosa de los hallazgos neurológicos en pacientes con COVID-19 (13).

Dentro del espectro de las manifestaciones neurológicas por COVID-19, las neuropatías periféricas (mononeuropatías, mononeuropatía múltiple o multifocal, polirradiculopatías y polineuropatía) son un problema común y frecuente con complicaciones neuromusculares asociadas (13–18).

El objetivo de esta revisión fue describir las características clínicas de las neuropatías asociadas a complicaciones de pacientes con COVID-19 y sus posibles mecanismos fisiopatológicos.

METODOLOGÍA

La información utilizada en esta revisión fue recolectada de cuatro bases bibliográficas: PubMed, ClinicalKey, Scielo y Scopus. Se incluyeron artículos en español e inglés publicados entre enero de 2019 y enero de 2022. Asimismo, se analizaron estudios transversales, de cohorte y reportes de caso. La selección de los artículos estuvo enfocada en la población de estudio de pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas. Se utilizaron los siguientes términos en la ecuación de búsqueda: [(Physiopathology) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2)] y [(Neurologic Manifestations OR Neuropathies) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2)].

RESULTADOS

Infección por SARS-CoV-2 y presentación clínica de la COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria ocasionada por el virus SARS-CoV-2; su ingreso es mediado por la glicoproteína *spike* (S) que posee dos subunidades funcionales: S1, responsable de unirse al receptor de la célula huésped, y S2, encargada de la fusión a la membrana viral y celular. Además de la glicoproteína S, se ha identificado el papel que cumple como receptor funcional la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) en la invasión (19). Inicialmente la proteína S se une con la ACE2 y es escindido por la TMPRSS2, que permite el ingreso y su propagación; tanto ACE2 como TMPRSS2 se encuentran en gran parte del tracto gastrointestinal, explicando en gran parte la presentación clínica y manifestaciones gastrointestinales asociadas (20-22).

La infección se puede clasificar de leve a grave según la respuesta inmune e inflamatoria del huésped. También se puede clasificar según la presentación como asintomática (40 - 45 %) o sintomática con signos y síntomas como fiebre (75 %), tos (45 - 80 %), disgeusia y ageusia (34 - 89 %), mialgias (10 - 40 %), diarrea (34 %), entre otras (12,22,23).

Debido a su patogénesis, el SARS-CoV-2 ocasiona múltiples manifestaciones en varios sistemas, no solo por invasión directa sino por mecanismos indirectos de la infección viral que ocasionan una insuficiencia orgánica múltiple y disfunción del sistema inmune, y que dan como resultado una tormenta de citoquinas que manifiesta en los pacientes tromboinflamación y disfunción microvascular (12,24). Existen además algunas manifestaciones neurológicas descritas en los pacientes con COVID-19, las cuales se abordarán más adelante (25).

Fisiopatología del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso

El sistema nervioso central (SNC) posee protección inmunológica frente a diversas infecciones; además, tiene la capacidad de eludir respuestas inflamatorias potencialmente dañinas para el parénquima cerebral (26,27). Existen dos mecanismos inmunológicos compuestos por barreras encargadas de darle al SN inmunoprotección: una barrera hematoencefálica (BHE) compuesta por células endoteliales y prolongaciones de astrocitos, y una barrera de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) compuesta por células epiteliales de plexos coroideos (26). Ambas barreras separan el SNC de las respuestas inmunológicas sistémicas que podrían afectar la composición del líquido intersticial cerebral y el LCR (26,27).

Se ha descrito que el SARS-CoV-2 es un virus con capacidades neurotrópicas, es decir, que tiene capacidad de invadir y sobrevivir en el SN (28). La neuroinvasión de origen viral se da gracias a mutaciones genómicas presentes en factores de virulencia específicos, lo que le permite ingresar e invadir el SN fácilmente eludiendo efectos inmunológicos que buscan controlar la infección (28). No todas las personas que son infectadas por un virus neurotrópico desarrollan neuroinvasión con manifestaciones clínicas significativas. Esta situación depende en gran medida del estado del hospedero, ya sea por inmunocompromiso o por alguna enfermedad crónica de base (29).

Se han descrito hipótesis sobre tres tipos de mecanismos para dar explicación a la neuroinvasión por SARS-CoV-2 (28):

Infección directa

Se ha detectado material genético y proteínas virales de múltiples virus en terminaciones nerviosas, lo que sugiere la capacidad de invasión directa y daño en el SNC (30).

Transporte axonal subyacente (vía retrograda)

Se ha detectado la presencia del virus en neuronas corticales de autopsias de pacientes que murieron por COVID-19 y características patológicas asociadas con infección como los infiltrados mínimos de células inmunes (31). Además del epitelio olfativo, se han estudiado las ramas del nervio trigémino y facial, los cuales están en estrecha relación con las fosas nasales y con la cavidad oral, por lo que estos nervios están considerados como la conexión más razonable para la neuroinvasión por medio de los pares craneales (Figura 1). La afección de los pares craneales mencionados podría explicar los síntomas más frecuentemente encontrados en los pacientes con diagnóstico de COVID-19, que son la anosmia y ageusia, además de la cefalea por activación trigeminovascular como consecuencia de la inflamación sistémica, inducida por el estrés que ejercen las partículas virales sobre el SN (32).

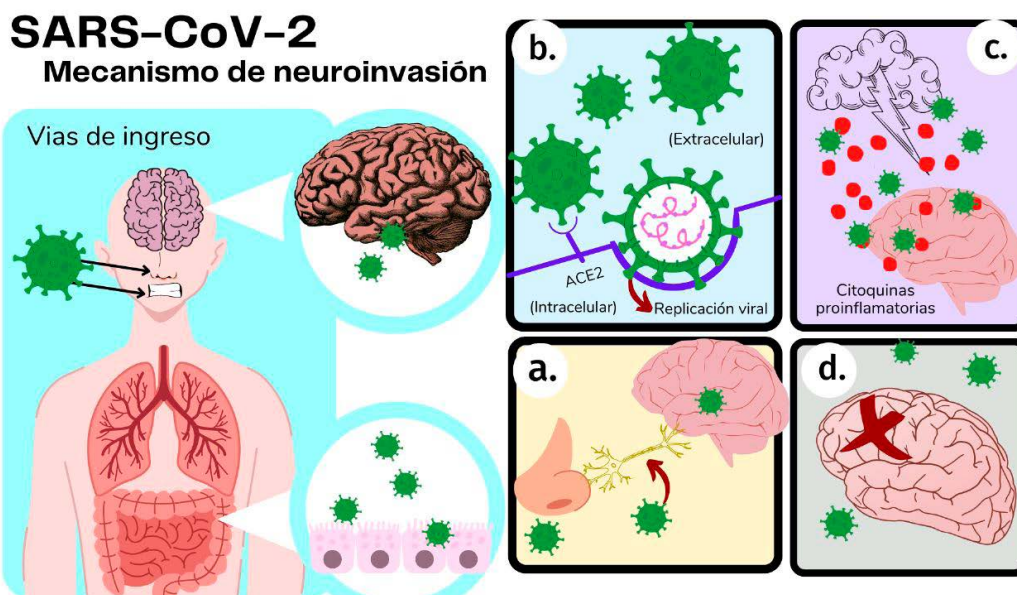


Figura 1. Mecanismo de neuroinvasión del SARS-CoV-2 (Transporte axonal subyacente / vía retrograda).

- a) Entrada a través de la mucosa olfatoria y tropismo por el nervio olfatorio.
- b) Unión del virus al receptor ACE2 para el ingreso a la célula. c) Tormenta de citoquinas proinflamatorias mediada por respuesta inmune exacerbada. d) Alteraciones neurológicas parainfecciosas y postinfecciosas

Fuente: elaboración propia

Vía hematógica

La BHE se compone de diversas estructuras como el endotelio vascular, astrocitos, pericitos y matriz extracelular (28). El endotelio vascular expresa receptores de la ACE2, lo cual explica su neurotropismo —por medio del mecanismo ligado a la proteína S— previamente descrito (33). Una vez que ingresa el virus al tejido vascular, inicia su replicación produciendo daño e inflamación, hasta que usa las células del sistema circulatorio como ‘caballo de Troya’ para, finalmente, traspasar la BHE y así lograr la invasión del tejido neuronal (30).

Por cualquiera de los tres mecanismos mencionados, el virus ingresa al SN, lo que provoca la activación de células de la microglía y astrocitos con función inmunitaria que a su vez contribuyen a

la respuesta defensiva contra la infección. (28). Sin embargo, así como estos mecanismos se activan para modular la respuesta, también se podría presentar una activación exacerbada y transformación en células agresivas, lo que puede llevar a un daño neuronal y explicaría la neurodegeneración a largo plazo (30-34). Adicionalmente, el virus puede provocar, además del daño neuronal, disfunción cerebral mediante efectos citolíticos directos, o reacciones inflamatorias secundarias explicadas principalmente por dos mecanismos (29):

- Lesión cerebral hipóxica: desencadenada por la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes graves, lo que genera inflamación neuronal y edema cerebral (35).
- Mecanismos parainfecciosos o daño cerebral inmunomediado: provocado principalmente por la tormenta de citoquinas (35).

Manifestaciones neurológicas en pacientes con diagnóstico de COVID-19

Todos los mecanismos descritos, que comprometen el SN, se traducen en una variedad de manifestaciones neurológicas por COVID-19 que se pueden categorizar según el sistema comprometido y el momento de aparición (36-53) (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19

Manifestaciones neurológicas del COVID-19 según sistema comprometido		
SNC	SNP	ME
<ul style="list-style-type: none"> • Mareos • Cefalea • Enfermedad cerebrovascular aguda • Ataxia • Convulsiones 	<ul style="list-style-type: none"> • Ageusia • Anosmia • Discapacidad visual • Dolor neuropático 	<ul style="list-style-type: none"> • Miositis • Rabdomiólisis
Manifestaciones neurológicas del COVID-19 según momento de aparición		
Parainfecciosas		Postinfecciosas
<ul style="list-style-type: none"> • Anosmia (38) • Encefalopatía (metabólica/hipóxica) (40) • Meningoencefalitis viral (42,43) • Hipoventilación central (síndrome de Ondina) (45) • ACV† (46) • Encefalopatía aguda necrosante hemorrágica (47) 		<ul style="list-style-type: none"> • EMAD* (39) • Encefalitis del tronco encefálico (41) • Mielitis (44): <ul style="list-style-type: none"> - Mielitis transversa - Mielopatía aguda clásica - Mielitis necrosante • Síndrome de Guillain Barré (49): <ul style="list-style-type: none"> - Miller Fisher (50) - Neuropatías craneales (51) • COVID prolongado (52) - MIS-C‡ en niños (53)
<ul style="list-style-type: none"> • Miositis (48) 		

*EMAD: encefalomielitis aguda diseminada; †ACV: accidente cerebro vascular; ‡ MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico

Fuente: elaboración propia

Por su parte, las neuropatías periféricas son un grupo complejo de afecciones del sistema nervioso periférico (SNP) ocasionadas epidemiológicamente por múltiples etiologías (tóxicas, infecciosas, hereditarias o inflamatorias) que aumentan la susceptibilidad de las fibras nerviosas a sufrir lesiones. Estas patologías se pueden presentar como únicas o múltiples, y se pueden dividir en mononeuropatías, mononeuropatías múltiples, polineuropatías y radiculopatías (54) (Figura 2).

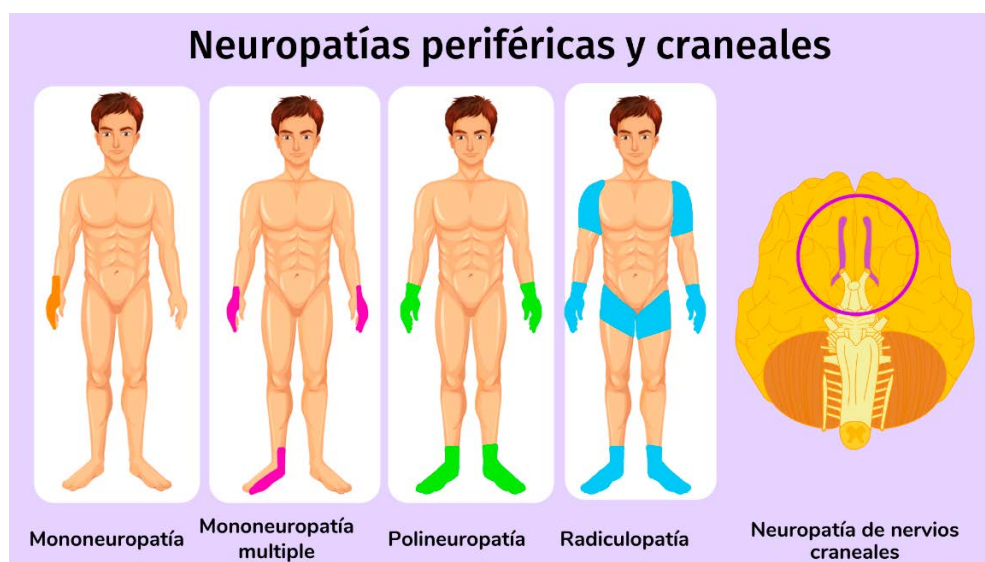


Figura 2. Tipos de neuropatías periféricas

Fuente: elaboración propia

A medida que avanzan los estudios sobre las complicaciones neurológicas parainfecciosas y postinfecciosas que el SARS-CoV-2 ejerce sobre el SNC y SNP, se han evidenciado neuropatías focales y multifocales de nervios periféricos y craneales en los pacientes infectados. De esta manera se han reportado: i) anosmia asociada a invasión del bulbo olfatorio, ii) parálisis del nervio facial, iii) neuropatías motoras oculares, iv) neuropatía craneal inferior (vago, accesorio e hipogloso), v) neuropatías craneales múltiples, vi) amiotrofia neurálgica, vii) polineuropatía sensitivomotora en pacientes con COVID-19 grave que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y se les administra ventilación mecánica, y viii) neuropatías atípicas (51,55–57) (Tabla S1, material suplementario).

i) Anosmia asociada a invasión del bulbo olfatorio (BO)

Entre el 40 - 60 % de los pacientes con COVID-19 presentan anosmia y casi el 90 % presenta algún grado de alteración en el olfato (58-59). La anosmia, junto con la ageusia, son quizás las complicaciones neuropáticas por COVID-19 más mencionadas en la literatura, siendo estos los síntomas más comunes presentados de forma temprana (60). El BO es la vía de entrada que utiliza el virus para ingresar al SNC, ya que es la única estructura del SN que no está protegida por la duramadre. Se ha evidenciado que las neuronas sensoriales olfatorias no expresan ACE2, pero sí se ha encontrado en estudios mediante secuenciación del ARN que este receptor lo expresan las células no neuronales ubicadas en el BO, incluidas las células de soporte, células madre y células perivasculares encargadas de brindarle soporte metabólico a las neuronas, lo que sugiere que estas pueden ser las contribuyentes de la anosmia en los pacientes con COVID-19 (61). En la mayoría de los pacientes, la anosmia es temporal y se recupera más rápido de lo que normalmente tarda en recuperarse la anosmia inducida por otras infecciones virales (61). Sin embargo, se ha evidenciado que el virus tiene la capacidad de atravesar la interfaz neural-mucosa e ingresar al SNC mediante transporte axonal retrógrado, pudiendo generar una lesión del tracto olfatorio (62).

Según los avances en la identificación de los diferentes tipos de células no neuronales que son susceptibles a la infección por COVID-19, se proponen cinco posibles mecanismos no excluyentes entre ellos para darle explicación a la anosmia que se reporta en los pacientes por COVID-19 (61):

- Infección local de células vasculares y de soporte de la nariz y bulbo.
- Desencadenamiento de respuestas inflamatorias que pueden bloquear la conducción adecuada del olor o alterar las neuronas del BO (63,64).
- Lesión en células de soporte responsables del equilibrio local de agua y de iones. Esto podría llevar a una alteración en la señalización de las neuronas del BO al cerebro (63,64).
- Daño a las células sustentaculares y a las células de las glándulas de Bowman, lo que puede llevar a la muerte de las neuronas del epitelio olfatorio y ocasionar la falla en la percepción del olfato (63).
- Daño vascular que podría provocar hipoperfusión, inflamación y luego cambios en la función del bulbo olfatorio (63,64).

Además de los mecanismos descritos y los hallazgos en estudios, se ha encontrado edema significativo mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de pacientes con COVID-19 asociado a anosmia, lo que concluye el fenómeno fisiopatológico descrito (38).

ii) Neuropatía del nervio facial

La parálisis facial periférica o parálisis de Bell es una alteración de origen idiopático o parainfeccioso, con inflamación del nervio facial en su recorrido periférico, lo que genera síntomas de parálisis facial unilateral de origen repentino (65). Se reportó un caso de parálisis facial periférica grado IV en la escala de House-Brackman en un paciente que presentaba una infección por COVID-19, a quien se le realizó una resonancia magnética con hallazgos sugestivos de neuritis por COVID-19 (65). Sin embargo, se requieren más casos que apoyen la causalidad entre COVID-19 y esta condición (65,66).

iii) Neuropatías motoras oculares

Es una complicación neurológica que puede ser idiopática, por infecciones o traumas. En el caso de la COVID-19, se da por inoculación directa del virus en el nervio oculomotor (67). Se reportaron casos de neuropatías motoras oculares donde se pudo observar signos clínicos de la neuropatía, como limitación en la abducción del ojo con el nervio afectado, ptosis palpebral, diplopía, y oftalmoparesia (51). En el enfoque diagnóstico, se podría evidenciar por medio RMN un realce en la vaina del nervio motor ocular externo, así como la presencia de realce en la vaina del nervio óptico podría reflejar una manifestación de invasión leptomeníngea viral, a pesar de ser un hallazgo inespecífico (51). Generalmente, los casos donde se reportan neuropatías motoras oculares suelen estar relacionados con otras neuropatías que surgen durante la aparición de la infección por SARS-CoV-2; entre ellas, parestesias en miembros inferiores y arreflexia (51).

iv) Neuropatía craneal inferior (síndrome de Tapia)

Se asocia con el manejo invasivo de la vía aérea en casos graves de COVID-19, especialmente después de la extubación y en pacientes sometidos a sesiones en decúbito prono, lo que se plantea como una posible causa del síndrome. Este se caracteriza por disfagia debido a la afectación del nervio hipogloso (XII) y disfonía secundaria a la afectación del nervio vago (X) (7).

Se caracteriza por parálisis completa de la cuerda vocal derecha y hemilengua derecha con desviación ipsilateral de la misma y pérdida de fuerza (sugestiva de mononeuropatía del par craneal XII) y paresia de cuerda vocal contralateral (57,68). Se conoce un probable neurotropismo del SARS-CoV-2 en el bulbo raquídeo; sin embargo, esto no es de forma selectiva para los pares craneales mencionados anteriormente. El tratamiento consiste en establecer un programa de rehabilitación de logopedia y deglución (57).

v) Neuropatías craneales múltiples

Con relación a las neuropatías craneales múltiples se determinó, principalmente para el síndrome de Miller Fisher, que gran parte de la patogénesis se debe a mecanismos inmunes y efectos directos patogénicos del virus; sin embargo, no se logró concluir que existiera una relación directa por el solapamiento con otras enfermedades (69). El síndrome de Miller Fisher se caracteriza por la aparición aguda de oftalmoplejía externa, ataxia y pérdida de los reflejos tendinosos (69). La polineuritis craneal o neuropatía craneal múltiple aislada se manifestó en un reporte de caso con una parálisis bilateral del abducens (VI), con grave déficit en abducción y nistagmo de fijación, además de reflejos tendinosos profundos ausentes (50,66,69).

vi) Amiotrofia neurálgica

Conocida también como amiotrofia braquial, es un síndrome descrito como una plexopatía braquial monofásica (70). Algunos reportes de caso en pacientes con COVID-19 sugieren como síntoma inicial la aparición de un dolor continuo e intenso en la porción proximal de la extremidad superior, además de algunos síntomas sensitivos en la extremidad afectada. La neuralgia amiotrófica puede afectar cualquier zona del plexo braquial, sobre todo al plexo superior (70). En uno de los casos reportados, se manifestó con dolor de la muñeca y miembro superior izquierdo en la distribución del nervio cutáneo antebraquial lateral, acompañado de hipoestesia y disestesia, sin otros síntomas de dolor o parestesias en otras partes del cuerpo. Al paciente se le realizó una electromiografía (EMG) 5 semanas después del inicio, donde se evidenció una amplitud reducida del potencial de acción del nervio cutáneo antebraquial lateral izquierdo (70,71).

vii) Polineuropatía sensitivomotora

La infección por SARS-CoV-2 produce el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), siendo este un factor de riesgo que amerita el ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes en estado crítico pueden desarrollar polineuropatía por enfermedad crítica, presentándose en más del 25 % de los pacientes que reciben ventilación mecánica en UCI (72). Se especula que esta condición pueda deberse a una lesión de la microcirculación de los nervios distales, provocando isquemia y degeneración axonal (73).

Los pacientes con este tipo de neuropatía por COVID-19 grave presentan signos y síntomas característicos, como debilidad simétrica y flácida de las extremidades superiores e inferiores, además de debilidad en los músculos de la respiración. Se ha evidenciado que estos pacientes cursan con polineuropatía sensitivomotora, que se compone de cuatro características específicas (66):

- Debilidad y atrofia de los músculos de las extremidades
- Reflejos tendinosos profundos reducidos o ausentes
- Pérdida de la sensación periférica al tacto ligero y al pinchazo
- Conservación relativa de la función de los nervios craneales

viii) Neuropatías atípicas

Se encuentran documentadas algunas neuropatías tras una larga estancia en UCI bajo el término de *atípicas*. Estas son causadas por un daño selectivo de las fibras nerviosas en sitios atípicos, lo cual podría estar explicado por el neurotropismo del SARS-CoV-2; esto genera la aparición de enfermedades en nervios periféricos, y también puede estar asociado a una mayor exposición durante la hospitalización por COVID-19 (74).

Las neuropatías atípicas que se han descrito hasta el momento son: neuropatía del nervio axilar derecho y el nervio supraescapular izquierdo, neuropatía del nervio peroneo izquierdo, neuropatía

peronea bilateral común, plexopatía braquial derecha, neuropatía del nervio ciático común izquierdo y plexopatía lumbosacra derecha (66,74). Dichas neuropatías atípicas se encuentran directamente relacionadas con la respuesta inmune que involucra el SNC y el SNP; adicionalmente, se habla de eventos vasculares, como lo puede ser un estado de hipercoagulabilidad proinflamatorio, endotelopatía o vasculitis, los cuales son posibles factores predisponentes para los trastornos de nervios periféricos (14,74).

Un claro ejemplo de una neuropatía no causada directamente por el virus, sino por condiciones asociadas al manejo de sus complicaciones, es aquella que surge por el mantenimiento prolongado de posturas anormales, como en el caso de la ventilación mecánica. Además, factores de riesgo como la diabetes y la insuficiencia renal pueden contribuir a la formación de microtrombos, debido al estado de hipercoagulabilidad inflamatoria asociado a la endotelopatía, lo que favorece el daño de las fibras nerviosas. (57,68).

DISCUSIÓN

Aunque la COVID-19 parezca ser solo una enfermedad respiratoria por su principal mecanismo de ingreso, el virus no solo genera manifestaciones pulmonares, sino también extrapulmonares, como cardiovasculares, renales y neurológicas; estas últimas se dan tanto a nivel periférico como central. Dentro del espectro de manifestaciones neurológicas, las neuropatías en pacientes con COVID-19 representan gran impacto en la funcionalidad sensitivomotora del paciente (66). Existen diversas presentaciones de las neuropatías; sin embargo, los síntomas más frecuentes son anosmia y ageusia por afectación directa del nervio. Otras menos comunes que se han reportado son parálisis facial, neuropatías oculares, neuropatías craneales inferiores, neuropatías craneales múltiples y amiotrofia neurálgica. No todas ellas se han logrado atribuir directamente al virus, sino también a los cuidados y requerimientos tanto de medicamentos como de dispositivos y estrategias usadas según gravedad de la COVID-19, como es el caso de la neuropatía craneal inferior. En cuanto a las neuropatías craneales múltiples, refiriéndose esta principalmente al síndrome de Miller Fisher, se ha descrito que gran parte de la patogénesis se debe a mecanismos inmunes y efectos directos patogénicos del virus. Sin embargo, no se logró concluir que existiera una relación directa por el solapamiento con otras enfermedades, como en el caso revisado con encefalitis de Bickerstaff (66).

Algunos estudios respaldan que existen factores de riesgo o comorbilidades predisponentes a complicaciones clínicas neurológicas del COVID-19; por ejemplo, la obesidad y el síndrome metabólico se encuentran implicados en una inflamación crónica, lo que modifica el riesgo de una enfermedad severa, debido a que podría exacerbar la respuesta proinflamatoria ocasionada por el SARS-CoV-2 (75,76).

La utilidad del reconocimiento y diagnóstico de las neuropatías podría favorecer una mejor calidad de vida, ya que se podría intervenir de una manera más oportuna y adecuada con rehabilitación y tratamiento para el paciente. Lo anterior permite que, a futuro, la afectación funcional que el paciente presentó en los días de la infección no limite sus actividades diarias, y que pueda tener una recuperación casi total en los casos donde no exista una lesión completa de los nervios (34), esto último debido a que la rehabilitación y la terapia física son los tratamientos de elección en la presentación de polineuropatías (57,77).

Como limitaciones de esta revisión se resalta que a pesar de los esfuerzos de algunos centros neurológicos para recolectar la mayor información posible de los casos en los que se pueda desencadenar una neuropatía a partir de la infección por COVID-19, la información disponible aún es escasa y solo se cuenta con algunos estudios y reportes de caso (10,29,32).

Se ha observado que estas manifestaciones neurológicas pueden estar asociadas no exclusivamente a COVID-19, sino a la larga estancia en la UCI, la inflamación sistémica y demás factores asociados, por lo que sería necesario realizar estudios que ayuden a identificar cuáles de estas manifestaciones son el resultado de una neuropatía de enfermedad crítica y cuáles se deben a la capacidad de neuroinvasión del virus, ajustando por diferentes variables de confusión. Además, es importante ver cómo han evolucionado los pacientes con estancia prolongada en UCI y cuál es la diferencia en el desenlace con aquellos que desarrollaron alguna neuropatía y no requirieron ingreso a UCI (24,57). A futuro, es importante realizar estudios de cohorte para caracterizar las neuropatías en pacientes con COVID-19, con el fin de comprender mejor su incidencia y presentación clínica.

CONCLUSIONES

El SARS-CoV-2 es un virus con capacidad de generar múltiples manifestaciones sistémicas. Se han publicado reportes de caso sobre diferentes neuropatías y revisiones con hipótesis sobre las capacidades neurotrópicas y neuroinvasivas del virus que llevan a complicaciones neuropáticas, las cuales impactan el pronóstico funcional de los pacientes posterior a la infección. Existen aún vacíos en la literatura y pocos estudios con bases metodológicas sólidas que demuestren la asociación del virus con las neuropatías descritas, por lo que es importante continuar la investigación en el tema y realizar un reconocimiento y diagnóstico temprano de las neuropatías en pacientes con COVID-19, favoreciendo así la rehabilitación. La identificación oportuna de neuropatías ayudará a que no pasen desapercibidas este tipo de manifestaciones neurológicas, debido a que se tendría un mayor conocimiento y capacitación del personal de la salud, lo que también impactará directamente en la salud y en la calidad de vida del paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Weekly epidemiological. Update on COVID-19 - 8 March 2023, Edition 133 [Internet]. [citado 2023 Mar 8]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-March-2023>
2. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China [Internet]. [citado 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
3. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. [citado 2022 Feb 9]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2015;28(2):465-522. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
5. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1967;57(4):933-40. <https://doi.org/10.1073/pnas.57.4.933>
6. World Health Organization. Novel Coronavirus - China [Internet]. [citado 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>
7. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citado 2022 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

8. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* [Internet]. 2005;202(3):415-24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
9. Desforges M, Le Coupanec A, Brison É, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and Neurotropic Human Respiratory Coronaviruses: Potential Neurovirulent Agents in Humans. En: Adhikari R, Thapa S, editores. *Infectious Diseases and Nanomedicine I* [Internet]. New Delhi: Springer India; 2014 [citado 2022 Feb 9]. p. 75-96. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6
10. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol* [Internet]. 2000;74(19):8913-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.74.19.8913-8921.2000>
11. Singh L, Kruger HG, Maguire GEM, Govender T, Parboosing R. The role of nanotechnology in the treatment of viral infections. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2017;4(4):105-31. <https://doi.org/10.1177/2049936117713593>
12. Ftiha F, Shalom M, Jradeh H. Neurological symptoms due to coronavirus disease 2019. *Neurol Int* [Internet]. 2020;12(1):8639. <https://doi.org/10.4081/ni.2020.8639>
13. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scandinavica* [Internet]. [citado 2022 Mar 21]. <https://doi.org/10.1111/ane.13266>
14. Pardo-Fernández J, García-Sobrino T, Costa-Arpín E. Neuropatías, radiculopatías y plexopatías. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2015;11(78):4698-710. <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.05.004>
15. 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* [Internet]. 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
16. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* [Internet]. 2020;395:470-473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
17. Finsterer J, Scorza F, Scorza C, Fiorini AC. Peripheral neuropathy in COVID-19 is due to immune-mechanisms, pre-existing risk factors, anti-viral drugs, or bedding in the intensive care unit. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2021;79(10):924-928. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-arp-2021-0030>
18. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Siaty DR, Horoi M, Le-Bon S, Rodríguez 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* [Internet]. 2020;277(8):2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
19. Pizzorno A, Brim H, Ashktorab H. Gastrointestinal manifestations and SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2021;61:114-9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.09.005>
20. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
21. Zhang H, Li HB, Lyu JR, Lei XM, Li W, Wu G, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;96:19-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.027>
22. Pizzorno A, Brim H, Ashktorab H. Gastrointestinal manifestations and SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2021;61:114-9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.09.005>
23. Oldani S, Ravaglia C, Bensai S, Bertolovic L, Ghirotti C, Puglisi S, et al. Pathophysiology of light phenotype SARS-CoV-2 interstitial pneumonia: from histopathological features to clinical presentations. *Pulmonology* [Internet]. 2021;25(5):333-344. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.003>
24. Johansson A, Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2021;358:577658. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577658>
25. Alessandro L, Appiani F, Bendersky M, Borrego-Guerrero B, Bruera G, Cairola P, et al. Registro argentino de manifestaciones neurológicas por coronavirus-19 (COVID-19). *Neurol Argent* [Internet]. 2021;13(2):84-94. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.04.001>
26. Pardridge W, Oldendorf W, Cancilla P, Frank HJ. Blood-Brain Barrier: Interface Between Internal Medicine and the Brain. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008;105(1):82-95. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-1-82>

27. Gastón I, Muruzábal J, Quesada P, Maraví E. Infecciones del sistema nervioso central en urgencias. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2008 [citado 2022 Feb 9];31(1 Supl). <https://doi.org/10.4321/S1137-66272008000200009>
28. Cuevas-García C, Calderón-Vallejo A, Berrón-Ruiz L. La neurología de COVID-19. *Rev Alerg Mex* [Internet]. 2020 Oct-Dec;67(4):338-349. <https://doi.org/10.29262/ram.v67i4.828>
29. Yachou Y, El-Idrissi A, Belapasov V, Ait-Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* [Internet]. 2020;41(10):2657-69. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
30. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
31. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* [Internet]. 2021;218(3):e20202135. <https://doi.org/10.1084/jem.20202135>
32. Alarco R, Huarcaya-Victoria J. Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2021;84(1):25-32. <https://doi.org/10.20453/rnp.v84i1.3935>
33. Govil-Dalela T, Sivaswamy L. Neurological Effects of COVID-19 in Children. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021;68(5):1081-91. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.05.010>
34. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. COVID-19 associated nervous system manifestations. *Sleep Med* [Internet]. 2022;91:231-236. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.07.005>
35. Zhang M, Zhou L, Wang J, Wang K, Wang Y, Pan X, et al. The nervous system-A new territory being explored of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020;82:87-92. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.10.056>
36. 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* [Internet]. 2020;77(6):683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
37. Arriola-Torres LF, Palomino-Taype KR. Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurol Argent* [Internet]. 2020;12(4):271-4. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.07.005>
38. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, Gérault M, Chagnaud C, Ahmadi A-AE, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurol* [Internet]. 2020;95(5):224-5. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009850>
39. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* [Internet]. 2020;7(5):e797. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000797>
40. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2020;7(11):2221-30. <https://doi.org/10.1002/acn3.51210>
41. Guilmot A, Maldonado-Slootjes S, Sellimi A, Bronchain M, Hanseeuw B, Belkhir L, et al. Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(3):751-7. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10108-x>
42. 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* [Internet]. 2020;94:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
43. Huang YH, Jiang D, Huang JT. SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87:149. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.012>
44. Baghbanian SM, Namazi F. Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)-a case report. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020;121:1875-1876. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01497-x>
45. Moreno-Zambrano D, Arévalo-Mora M, Freire-Bonifacini A, García-Santibáñez R, Santibáñez-Vásquez R. Neurologic Manifestations Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Neuro-Review of COVID-19. *Rev Ecuator Neurol* [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 9];29(1):115-124. Disponible en: <https://bit.ly/4dRGILU>
46. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *Solomon CG, N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(25):2451-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009575>
47. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* [Internet]. 2020;296(2):E119-20. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>

48. Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020;62(3):E57-60. <https://doi.org/10.1002/mus.27003>
49. 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* [Internet]. 2021;268(4):1133-70. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>
50. Li Z, Li X, Shen J, Chan MTV, Wu WKK. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19: an up-to-date systematic review. *Environ Sci Pollut Res* [Internet]. 2021;28(17):20939-44. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13233-w>
51. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* [Internet]. 2020;95(5):221-3. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009700>
52. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology* [Internet]. 2020;95(13):559-60. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010640>
53. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children* [Internet]. 2020;7(7):69. <https://doi.org/10.3390/children7070069>
54. Hanewinkel R, Ikram MA, Van Doorn PA. Chapter 15 - Peripheral neuropathies. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 2022 Feb 9];138:263-282. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00015-X>
55. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage. *Neuron* [Internet]. 2020;107(2):219-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.032>
56. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, Somani J, Chan ACY. Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology* [Internet]. 2020;95(8):364-7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009863>
57. Romano-Cardozo A, Ruiz I, de la Rosa Carrillo D, Peñacoba P. Síndrome deapia y pronación en paciente con neumonía por COVID-19: a propósito de un caso. *Enfermedades Infecc Microbiol Clín* [Internet]. 2021;40(9):519-520. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.019>
58. 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* [Internet]. 2020;277(8):2251-59. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
59. Hornuss D, Lange B, Schröter N, Rieg S, Kern WV, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020;26(10):1426-7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.017>
60. Díaz-Reyna D, Pineda-Cásares F, Andrade-Galicia A, Aguilar-García CR, Gutiérrez-Ortiz M, Gelover-Manzo R. Frequency of anosmia and dysgeusia in patients hospitalized with SARS-CoV-2. *Med Intern Mex* [Internet]. 2021;37(1):56-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=98473>
61. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* [Internet]. 2020;6(31):eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
62. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* [Internet]. 2021;24(2):168-75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>
63. Barón-Sánchez J, Santiago C, Goizueta-San Martín G, Arca R, Fernández R. Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurol Barc Spain* [Internet]. 2020;35(9):633-8. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.006>
64. Izquierdo-Domínguez A, Rojas-Lechuga MJ, Mullol J, Allobid I. Pérdida del sentido del olfato durante la pandemia COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(9):403-8. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.006>
65. Casas E, Barbosa A, Rubio-García E, Cebrián J, Díaz-Pérez C, de la Fuente E, et al. Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID 19. *Rev Neurol* [Internet]. 2020;71:40-41. <https://doi.org/10.33588/rn.7101.2020229>
66. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2005 Aug;11(4):381-90. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000168530.30702.3e>
67. Lin E, Lantos JE, Strauss SB, Phillips CD, Champion TR, Navi BB, et al. Brain Imaging of Patients with COVID-19: