

**DÍME QUIÉN SOY COVID-19.**  
**UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS EFECTOS**  
**NEUROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2**



Grado en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud.

Curso académico 2020-2021

Autor: Laura Barajas Cava

Tutor: Francisco Ros Bernal



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** DÍME QUIÉN SOY COVID-19. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS EFECTOS NEUROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2

**ALUMNO/A:** Laura Barajas Cava

**DNI:** 35605906C

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Francisco Ros Bernal

**Fdo (Tutor/a):** .....

**COTUTOR/A INTERNO/A** (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

**Fdo (CoTutor/a interno):** .....

# ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| ABREVIATURAS .....   | 2  |
| RESUMEN.....   | 3  |
| ABSTRACT .....   | 4  |
| EXTENDED SUMMARY .....   | 5  |
| 1. INTRODUCCIÓN.....   | 7  |
| 1.1. Origen del SARS-CoV2.....                                   | 7  |
| 1.2. Epidemiología .....   | 7  |
| 1.3. Sintomatología.....   | 8  |
| 1.4. Respuesta inmunitaria.....                                  | 9  |
| 1.5. Diagnóstico y tratamiento .....                             | 9  |
| 1.6. Alteraciones neurológicas asociadas a SARS-CoV2.....        | 11 |
| 2. OBJETIVOS.....  | 14 |
| 3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....                               | 14 |
| 4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN.....                             | 14 |
| 5. METODOLOGÍA .....   | 15 |
| 5.1. Criterios de inclusión y exclusión.....                     | 15 |
| 5.2. Medidas de resultados.....                                  | 15 |
| 5.3. Estrategia de búsqueda .....                                | 16 |
| 5.4. Extracción de datos.....                                    | 17 |
| 5.5. Evaluación de la calidad.....                               | 18 |
| 6. RESULTADOS.....   | 20 |
| 6.1. Selección de estudios de la búsqueda .....                  | 20 |
| 6.2. Características principales de los estudios incluidos ..... | 22 |
| 7. DISCUSIÓN .....   | 32 |
| 7.1. Discusión de los resultados obtenidos.....                  | 32 |
| 7.2. Limitaciones del estudio .....                              | 37 |
| 8. CONCLUSIONES.....   | 40 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA.....   | 42 |
| ANEXOS.....  | 46 |

## **ABREVIATURAS**

AIT: Ataque Isquémico Transitorio

ARN: Ácido Ribonucleico

CNE: Centro Nacional de Epidemiología

COVID-19: enfermedad por Coronavirus-19

CPK: Creatina-Fosfocinasa

DM: Diabetes Mellitus

ECA2: Enzima Convertidora de Angiotensina 2

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FEVI: Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo

IC: Intervalo Confianza

LDH: Lactado Deshidrogenasa

MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

NOS: Newcastle-Ottawa Scale

NT-proBNP: Porción N-terminal del pro-Péptido Natriurético tipo B

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Presión arterial de Oxígeno/Fracción Inspirada de Oxígeno

PCR: Proteína C Reactiva

QUADAS-2: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2

ROBINS-I: Risk Of Bias in Non-randomized Studies

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa

SARS-CoV1: Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 1

SARS-CoV2: Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 2

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

TOAST: Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

## RESUMEN

**Introducción:** En este último año la COVID-19 ha ocasionado más de tres millones de fallecidos a nivel mundial. A pesar de que el síntoma más característico es la dificultad respiratoria, se ha observado una mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas por el posible neurotropismo del SARS-CoV2.

**Objetivos:** Realizamos una revisión sistemática acerca de las complicaciones neurológicas derivadas de la infección por SARS-CoV2 y su patogenia para determinar cómo produce la afectación del sistema nervioso.

**Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Scopus que fue acotada según los criterios de inclusión establecidos. Para evaluar la calidad metodológica se utilizó la Newcastle-Ottawa Scale para establecer el riesgo de sesgo y los criterios Scottish Intercollegiate Guidelines Network para determinar el nivel de evidencia científica y la fuerza de recomendación.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 20 estudios observacionales que incluían 2883 pacientes, la mayoría hospitalizados, el 56% varones y una edad media de 55 años. Los síntomas neurológicos más frecuentemente descritos fueron trastornos del gusto y del olfato (en 16 estudios), cefalea (en 15 estudios), mialgias, encefalopatía y síndrome confusional agudo. Además, el desarrollo de un ictus, principalmente isquémico, aumentaba la tasa de mortalidad.

**Conclusión:** A pesar de la inespecificidad de la sintomatología, la identificación de la anosmia podría condicionar un diagnóstico temprano de la enfermedad. Sin embargo, son necesarios más estudios con mayor evidencia científica que determinen la vía de entrada del virus al sistema nervioso central y si existe relación causal con las manifestaciones neurológicas.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV2, manifestaciones neurológicas, sistema nervioso, anosmia

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Last year, COVID-19 has caused more than three million deaths worldwide. Although the most characteristic symptom is respiratory distress, a higher frequency of neurological manifestations has been observed due to the possible neurotropism of SARS-CoV2.

**Objectives:** We conducted a systematic review of the neurological complications of SARS-CoV2 infection and its pathogenesis to determine how it affects the nervous system.

**Methods:** A literature search was performed on PubMed and Scopus databases, which was narrowed down according to the established inclusion criteria. To assess the methodological quality, Newcastle-Ottawa Scale was used to define the risk of bias and Scottish Intercollegiate Guidelines Network criteria was used to determine levels of scientific evidence and degrees of recommendation.

**Results:** A total of 20 observational studies involving 2883 patients, mostly hospitalized, 56% male and with a mean age of 55 years, were included. The most frequently described neurological symptoms were taste and smell disorders (in 16 studies), headache (in 15 studies), myalgia, encephalopathy and acute confusional syndrome. In addition, the development of a stroke, mainly ischemic, increased the mortality rate.

**Conclusion:** Despite of non-specific symptomatology, identification of anosmia could lead to an early diagnosis of the disease. However, further studies with higher scientific evidence are needed to determine the virus's port of central nervous system's entry and if there is causality with neurological manifestations.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV2, neurological manifestations, nervous system, anosmia

## EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** Since the first case of unknown pneumonia was reported in Wuhan, COVID-19 has caused more than three million deaths and has been declared as a global pandemic by the WHO. In Spain, more than 3.5 million cases have been reported and more than 77.000 people have died. SARS-CoV2 interacts with the angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE2), which is found in multiple organs of the human body and it is the reason why the infection causes a wide variety of clinical manifestations. Although its most serious complication is acute respiratory distress syndrome (ARDS), which in many cases requires mechanical ventilation, neurological manifestations have been frequently observed. Although the most recognized neurological symptom is anosmia, the frequency of other neurological complications such as stroke, encephalopathy, seizures and Guillain-Barré syndrome has increased. For all these reasons, many studies and investigations have recently been carried out to determine the neurotropism of SARS-CoV2. Therefore, a systematic review is necessary to know the neurological manifestations derived from the infection and find out if there is causality between them. Knowing if there is a statistically significant association can help us prevent complications.

**Objectives:** The main aim was to conduct a systematic review of the current scientific evidence to find out which neurological complications can be developed in COVID-19 and if they could be attributed to the infection. In addition, as secondary aims we sought to review the neuropathogenesis and neurotropism of SARS-CoV2 in causing nervous system involvement.

**Methods:** During November and December 2020, a literature search was performed on PubMed and Scopus databases, using keywords combinations such as “SARS-CoV2”, “COVID-19” and “neurological”. Studies were selected using the following inclusion criteria: observational studies (including case series, cross-sectional, cohorts and case-control studies), dealing with neurological manifestations of COVID-19 (including clinical, laboratory or radiological features, neurotropism and neuropathogenesis), studies with more than 30 people, in adult population (18 years and older), published in English or Spanish language during 2020. The risk of bias was defined using Newcastle-Ottawa Scale and the criteria of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network were used to determine levels of scientific evidence and degrees of recommendation. Moreover, a table was prepared with the following information of each study: corresponding author, publication date and country where the study was carried out, type of observational study, description of the sample (sample size, gender and mean age), definition and assessment of exposure, outcomes, variables for statistical analysis, levels of scientific evidence and risk of bias.

**Results:** Once definitive searches had been carried out, we obtained 4.635 articles to which we applied the inclusion criteria. A total of 20 observational studies involving 2883 patients were included in the review. Overall, 56% of the patients were male and the mean age was 55 years. In addition, most of them were hospitalized and their most common comorbidities were hypertension and diabetes. Regarding to neurological symptoms taste and smell disorders (in 16 studies), headache (in 15 studies), myalgia, encephalopathy and acute confusional syndrome were most frequently described. Anosmia was one of the first symptoms to appear and had a mean duration of 8 days, although not all patients had fully recovered by the end of the study. Headache associated with the disease was oppressive, intense and bilateral, focused at frontal lobe. During hospitalization, altered mental state, encephalopathy and ischemic strokes were also common due to the thromboinflammatory nature of the virus, increasing the severity of the patients and their mortality rates. No seizures could be assigned to SARS-CoV2 in our review. One study found a statistical association between Guillain-Barré syndrome and increased severity of distress but it cannot be yet determined if it is caused by COVID-19. Due to the lack of homogeneity between the different studies, to be able to compare the results as optimally as possible, categorical or qualitative variables were expressed as counts or percentages. Moreover, a moderate-high risk of bias and level of evidence 2<sup>-</sup> was detected, thus there is a significant risk that the correlation is not spontaneous.

**Conclusion:** In this review, multiple non-specific neurological symptoms of SARS-CoV2 infection have been observed. The most frequently described was anosmia, whose identification could lead to an early diagnosis of the disease. In addition, the hypercoagulable state and increased inflammatory response of these patients has increased the frequency of cerebrovascular disease, predominantly ischemic stroke. However, further studies with higher scientific evidence are needed to clarify if there is causality between the infection and the development of these neurological complications and to determine the virus's port of central nervous system's entry.

# 1. INTRODUCCIÓN

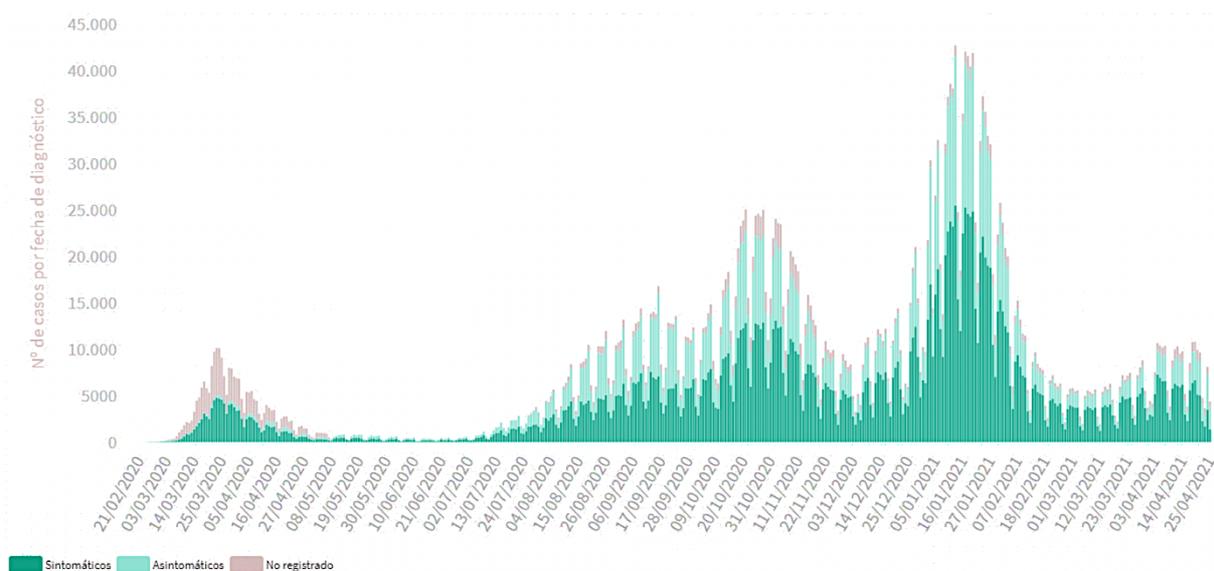
## 1.1. Origen del SARS-CoV2

El año 2020 quedó marcado por la pandemia generada por el coronavirus 2 del síndrome agudo respiratorio severo (SARS-CoV2), un nuevo virus que proviene de la familia *Coronaviridae* (1). Los primeros coronavirus humanos fueron descritos en la década de 1960 y desde entonces se estima que son el agente causal de alrededor de un tercio de los resfriados comunes (2).

Fue a finales de diciembre de 2019 cuando China informó de la creciente aparición de casos de neumonía de causa desconocida en Wuhan, lugar donde fue notificado el primer brote de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) (1). Durante los primeros meses del año, se produjo un aumento progresivo del número de casos y una rápida propagación a nivel mundial que supuso la declaración de pandemia mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

## 1.2. Epidemiología

Desde que se identificó el primer caso en Wuhan, hasta la fecha se han notificado más de 152 millones de casos y más de 3 millones de fallecidos a nivel mundial (3). En España, a día de la presentación del presente trabajo, se han cuantificado más de 3 millones y medio de casos (Figura 1) con más de 78.000 personas fallecidas (3). Además, la mediana de edad de la población de España con COVID-19 se sitúa en 47 años, con un rango de edad de los pacientes infectados entre los 30 y 79 años). De éstos, más del 50% son varones (1).



**Figura 1. Evolución del número de casos confirmados y sospechosos de COVID-19 en España. Gráfica creada por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (Ministerio de Sanidad) (3)**

El SARS-CoV2 es un virus que infecta tanto al ser humano como a una amplia variedad de animales, lo que posibilita que se trate de una enfermedad zoonótica (existe transmisión entre humanos y animales) (1,4). Aunque, hasta la fecha, no se ha dilucidado como tuvo lugar la transmisión del virus al ser humano, la OMS, en un reciente estudio, estableció la siguiente clasificación de posibles vías de introducción, desde muy probable a extremadamente improbable: i) a través de un huésped intermedio; ii) introducción zoonótica directa; iii) introducción a través de la cadena de frío/alimentación; y iv) introducción resultante de un incidente de laboratorio (5). La hipótesis más aceptada es que procede de un virus de murciélago que ha evolucionado mediante mutaciones o recombinaciones en hospedadores intermediarios hasta la forma conocida como SARS-CoV2 (5).

### **1.3. Sintomatología**

En el ser humano la principal vía de transmisión del virus es la inhalatoria, a través de gotas respiratorias mayores de 5 micras que provienen de secreciones del tracto respiratorio de personas infectadas (1). La exposición prolongada a aerosoles en un ambiente cerrado también se ha considerado una forma de transmisión habitual (4). Aparte de detectar el SARS-CoV2 en secreciones salivares y nasofaríngeas, se ha conseguido aislar algunas cepas virulentas en heces, orina y semen sin existir de momento evidencia de que se pudiera producir transmisión a través de estas secreciones (4).

Generalmente, el periodo de incubación del SARS-CoV2 es de unos 5 días, desarrollando la clínica las personas sintomáticas dentro de los 11 días tras la exposición (1,2). Estos meses se ha observado una alta tasa de ataque secundario predominante en el ámbito intrafamiliar (incluyendo amigos íntimos) y fundamentalmente en espacios cerrados (1). En España, el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) calcula diariamente el número de reproducción básico instantáneo ( $R_t$ ), número promedio de casos secundarios que cada sujeto infectado puede llegar a infectar en una etapa de tiempo ( $t$ ), para llevar a cabo medidas de contención del virus y evaluar su efectividad (6). Actualmente en nuestro país el  $R_t$  se encuentra alrededor del 0'97, mientras que el mes de marzo de 2020 era superior a 2'50 (el día 9 de marzo concretamente era 2'72) (6).

Alrededor del 60% de los infectados por SARS-CoV2 superan la infección de forma asintomática (4). Esto hace más difícil prevenir y controlar la transmisión del virus (4). Sin embargo, la mayor parte de los infectados tienen un curso sintomático entre los cuales la OMS describe como síntomas y signos más frecuentes los siguientes: fiebre, tos seca, astenia, disnea y dolor de garganta, entre otros (1).

Además, se ha evidenciado afectación sintomática en distintos órganos y sistemas (1). A grandes rasgos, algunos de estos síntomas serían daño miocárdico agudo, fenómenos trombóticos, erupciones

cutáneas, ojo seco, visión borrosa, dolor facial, obstrucción nasal, anosmia y ageusia. Estos dos últimos síntomas (la pérdida del gusto y del olfato) han sido considerados los síntomas que mejor predijeron la COVID-19 en aquellos casos sospechosos (1).

Hay una clara influencia de las comorbilidades individuales en el curso clínico de la enfermedad por COVID-19 (7). El número de casos de personas enfermas por COVID-19 con comorbilidad asociada depende de la prevalencia de esta comorbilidad en cada población (1). En España, la enfermedad cardiovascular (ECV), la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son las patologías más prevalentes y las que se ha comprobado que tienen más riesgo de desarrollar síntomas graves por COVID-19(1). Así pues, la complicación clínica más grave asociada a la infección por SARS-CoV2 es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (1,4).

#### **1.4. Respuesta inmunitaria**

Estudios derivados de pacientes infectados evidencian que la infección por SARS-CoV2 provoca la generación de anticuerpos contra el virus. Concretamente, en varios estudios se ha demostrado que aquellos anticuerpos que se dirigen contra una zona de la proteína S (dominio de unión al receptor a las células humanas) tienen mayor potencia neutralizante, aunque no se conoce la duración de esta inmunidad (1,4,8). Por otro lado también existe evidencia a favor de la inmunidad protectora y la efectividad de las vacunas debido a que se ha comprobado que la infección provoca una respuesta linfocitaria potente con actividad CD4+ y CD8+ (1).

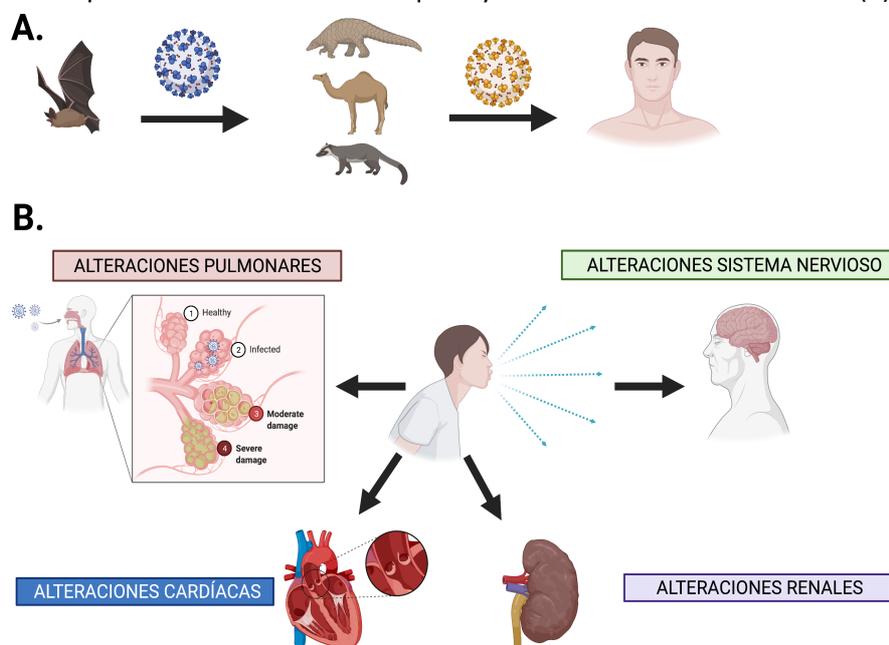
A nivel fisiopatológico, se ha demostrado que la interacción de una proteína de superficie del SARS-CoV2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que tiene una amplia distribución en múltiples órganos, se relaciona con la aparición de diversas manifestaciones clínicas (4). El aumento de angiotensina 2 se asocia con procesos de vasoconstricción, enfermedades cardíacas, daño pulmonar y degeneración cerebral (1). Cuando el SARS-CoV2 se une a la ECA2 se desencadena una liberación masiva de citoquinas que aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación generalizada, activan el sistema de la coagulación e inhiben la fibrinólisis (8). Todo esto ha derivado en que se estén investigando nuevos fármacos que tienen como diana terapéutica la ECA2 (1).

#### **1.5. Diagnóstico y tratamiento**

Es importante diagnosticar precozmente la infección para lograr un buen control de los brotes. Éste se ha llevado a cabo mayoritariamente a través de pruebas de amplificación del ácido ribonucleico (ARN) del virus mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) obtenido de una muestra de exudado nasofaríngeo (9).

Otro método disponible para el diagnóstico serían las pruebas serológicas, cuya utilidad es detectar la presencia de anticuerpos responsables de la respuesta inmunitaria a la infección pero no son útiles por sí solas para diagnosticar la infección en fase aguda (9). También se han elaborado pruebas de detección de antígenos para diagnosticar la infección mediante inmunoanálisis rápidos, que presentan la ventaja de disponer de los resultados en un plazo inferior a 30 minutos y la desventaja de ser menos sensibles que la PCR (9).

De forma general, el tratamiento de estos pacientes es de soporte, incluyendo una nutrición adecuada y oxigenoterapia en los casos necesarios. Se ha comprobado que mantener un equilibrio hidroelectrolítico y una ingesta calórica adecuada resulta beneficioso en pacientes COVID-19 (4). En los casos más graves, con gran dificultad respiratoria o empeoramiento en poco tiempo, es preciso realizar de forma rápida una intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva (4).



**Figura 2. Esquema representativo del SARS-CoV2.** En la actualidad se piensa que la transmisión del virus al ser humano procede de un hospedador intermedio (A). Las principales secuelas de la infección son pulmonares, del sistema nervioso, cardíacas y renales (B). *Imagen creada con BioRender.com*

En la actualidad, las estrategias para frenar esta pandemia están orientadas al desarrollo de más vacunas y medicamentos seguros y eficaces para prevenir y tratar la infección por SARS-CoV2 (10). A pesar de que hay varios ensayos clínicos activos, actualmente no existe ningún tratamiento antiviral específico que haya resultado significativamente eficaz para frenar la COVID-19 (4). En cuanto al desarrollo de las vacunas, aunque en la actualidad disponemos en España de cuatro vacunas aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (10), tampoco está siendo un proceso sencillo ya que todavía no se conoce la eficacia de las mismas en un tiempo prolongado ni el efecto inmunitario que genera a largo plazo la enfermedad (1).

## **1.6. Alteraciones neurológicas asociadas a SARS-CoV2**

Por otro lado, a pesar de que el síntoma más característico de la infección es la dificultad respiratoria, durante estos meses se ha observado la aparición de distintas manifestaciones neurológicas en pacientes enfermos por COVID-19 (11). Algunos virus, entre ellos el SARS-CoV2, tienen propiedades neuroinvasivas y neurotrópicas que activan la respuesta inmune en el cerebro, pudiendo causar daño a largo plazo similar al que se observa en algunas enfermedades neurodegenerativas (12). Sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos y las rutas de invasión que sigue el virus para alcanzar el sistema nervioso central (SNC) (13).

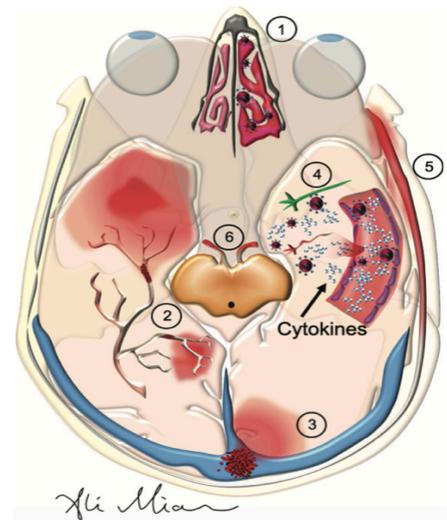
Los datos sugieren que aquellos pacientes con presentaciones sistémicas más graves son más propensos a desarrollar manifestaciones neurológicas entre las cuales destacarían anosmia, convulsiones, ictus o encefalopatía (13,14). Esto ha supuesto que se produjera un incremento en el desarrollo de estudios e investigaciones para tratar de encontrar los mecanismos inefectivos asociados al neurotropismo del SARS-CoV2 (15). Se postula que el SARS-CoV2 puede contribuir a la disfunción neurológica a través de mecanismos que incluyen i) la infección de las células residentes en el SNC lo que implicaría la entrada del virus en el cerebro y ii) la activación sistémica del sistema inmunitario, que no implica necesariamente la entrada viral en el cerebro, sino más bien interacciones fisiopatológicas entre el cerebro y el sistema inmunitario, ya sea por infección de células endoteliales o por la inflamación sistémica, parece ser que la alteración de la barrera hematoencefálica desempeña un papel clave en las alteraciones neurológicas tras la infección por SARS-CoV2 (16).

En este sentido, no es la primera vez que se objetiva dicha relación entre la familia de los coronavirus y el sistema nervioso ya que, infecciones producidas por el coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV1) y el virus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) también provocaron manifestaciones neurológicas similares a las producidas por el SARS-CoV2 (12,15).

Para entender la razón por la cual el SARS-CoV2 puede causar esta variedad de manifestaciones neurológicas es necesario conocer cómo se desencadenan cada una de ellas (Figura 3). Una de las manifestaciones más ampliamente reconocida es la anosmia (14,15), que se produce debido a una inhibición de las células epiteliales olfativas (11,13). A nivel del SNC, el estado de hipercoagulabilidad y los altos niveles de citoquinas pueden desencadenar la formación de trombos que ocluyen los vasos cerebrales (provocando un ictus) (13,15,17) y dañar las neuronas y células de glía (que provocaría el desarrollo de convulsiones y/o encefalopatía) (11). A nivel del sistema nervioso periférico (SNP), SARS-CoV2 puede desencadenar la formación de anticuerpos que afectan a axones y mielina causando el síndrome de Guillain-Barré (11,17), desencadenado 5-10 días tras el inicio de la clínica. Identificar todas

estas manifestaciones en pacientes COVID-19 es relevante debido a que se ha observado que poseen un mayor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y de mortalidad (11).

**Figura 3. Acción del SARS-CoV2 en la generación de distintas manifestaciones neurológicas.** 1) Anosmia 2) ictus 3) Trombosis venosa 4) Convulsiones / encefalopatía 5) Meningitis 6) Afectación nervios craneales (Modificado de Papadakis et al., 2020) (11).



Según los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la clínica neurológica desarrollada en pacientes COVID-19, se distinguen 3 etapas que varían dependiendo del nivel de respuesta inmunitaria. En primer lugar, tenemos la unión del SARS-CoV2 a los receptores ECA2 de las células epiteliales nasales (dando lugar a la anosmia), todavía sin activación masiva de las citoquinas. En segundo lugar, una vez establecida la tormenta de citoquinas, se desencadena el estado de hipercoagulabilidad, favoreciendo la aparición de ictus. En tercer lugar, el daño de la barrera hematoencefálica favorece la aparición de edema y lesión cerebral que conduce a las convulsiones y/o encefalopatía (11).

Otro punto destacable sería cómo afecta la COVID-19 a personas que padecen alguna patología neurológica de base (17). Pacientes en tratamiento crónico con inmunosupresores o con enfermedades tipo esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica tienen bajas tasas de supervivencia una vez contraída la infección por SARS-CoV2 (15,18). También hay evidencia del mal pronóstico de la infección en pacientes con antecedentes de ictus (15).

Se ha visto también un aumento de la incidencia de la infección en pacientes con demencias tipo Alzheimer, debido a la dificultad que supone que comprendan y entiendan las recomendaciones sanitarias de prevención y puedan seguirlas correctamente (11,15). Además de los déficits en cuanto a su protección individual, supone un desafío que aquellos pacientes con COVID-19 consigan mantener el aislamiento domiciliario y así evitar poner en riesgo al resto de la población (11).

Anteriormente se ha observado que otros virus de la familia *Coronaviridae* tienen la capacidad de permanecer de forma latente en el interior de algunas neuronas, sin ser tóxicos de forma aguda y desarrollar secuelas neurológicas a largo plazo (13). Un ejemplo sería la relación observada entre la infección por SARS-CoV1 y el mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple (11). Actualmente hay evidencias de que el SARS-CoV2 también posee esta capacidad de permanecer en las neuronas y que puede llegar a generar degeneración cerebral meses o años tras la infección (12).

Con la infección por SARS-CoV1 también se observó un incremento de secuelas neuropsiquiátricas en los pacientes afectados por el virus meses más tarde de su infección, secuelas como por ejemplo trastornos de estrés postraumático, depresión, trastornos obsesivos o trastornos de pánico (11,17). Por tanto, también se espera que haya un incremento en la incidencia de estos trastornos neuropsiquiátricos en pacientes afectados por el SARS-CoV2 (11,18).

A pesar de todo, todavía es pronto para conocer cómo pueden contribuir la exposición sostenida al estrés y los altos niveles de citoquinas derivados de la infección en el desarrollo de complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas (11). Va ser necesario un seguimiento exhaustivo de pacientes afectados por COVID-19 para ver su evolución en el tiempo y si desarrollan o no secuelas. Una de las recomendaciones actuales sería realizar revisiones periódicas en neurología a pacientes que presentan problemas cognitivos tras su infección (11).

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión sistemática de la evidencia científica existente acerca de las complicaciones neurológicas que se pueden desarrollar en pacientes con la enfermedad por coronavirus y en qué medida se deben a la infección por el propio SARS-CoV2.

Como objetivos secundarios este estudio plantea revisar la neurobiología, el neurotropismo y la neuropatogenia existente entre el SARS-CoV2 y el sistema nervioso para determinar cómo acontece la afectación neurológica.

## **3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Cuáles son las manifestaciones neurológicas provocadas por el SARS-CoV2?
- ¿Qué efecto tiene el SARS-CoV2 en el sistema nervioso?
- ¿En qué momento de la infección se desarrollan las complicaciones neurológicas?
- ¿En qué rango de edad de la población adulta es más determinante la aparición de manifestaciones neurológicas en la COVID-19?

## **4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN**

A lo largo de estos últimos meses se ha comprobado que el SARS-CoV2 no solamente provoca una afectación grave a nivel respiratorio, sino que en numerosos estudios se ha objetivado que la afectación neurológica está asociada con síntomas más graves y con una mayor mortalidad (19). Además, durante este tiempo ha emergido entre la comunidad científica un alto interés sobre la preocupante afectación de COVID-19 en el sistema nervioso de pacientes jóvenes, sin factores de riesgo preexistentes ni comorbilidades significativas y las alteraciones neurológicas, tanto motoras como cognitivas, que se podrían desarrollar a largo plazo (20).

Por tanto, con esta revisión se pretende conocer y agrupar la evidencia científica existente acerca de las manifestaciones neurológicas desarrolladas a partir de la infección por el SARS-CoV2, para así poder averiguar su relación y conseguir prevenir su aparición.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para seleccionar los artículos más adecuados para realizar la revisión sistemática se concretaron los criterios que vamos a detallar a continuación.

#### Criterios de inclusión:

- Estudios observacionales (incluyen series de casos, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles y estudios de cohortes).
- Estudios que traten sobre manifestaciones neurológicas de COVID-19 (incluyendo características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio o radiológicas, neurotropismo y neuropatogenia).
- Estudios con más de 30 sujetos.
- Estudios realizados en población adulta (>18 años)
- Estudios publicados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre del año 2020
- Textos publicados en inglés y español.

#### Criterios de exclusión:

- Otras revisiones sistemáticas, editoriales, estudios en animales y estudios *in vitro*.
- Estudios que informan de síntomas neurológicos inespecíficos.

### 5.2. Medidas de resultados

En nuestros estudios encontramos una falta de homogeneidad entre ellos debido a que abarcan una amplia variedad de manifestaciones neurológicas provocadas por la infección por SARS-CoV2 y a que muchos de los desenlaces obtenidos, como por ejemplo la presencia de anosmia, han sido medidos de forma subjetiva.

Por lo tanto, para realizar la comparación de los resultados entre los distintos ensayos de la manera más óptima posible se expresaron las variables categóricas o cualitativas en forma de recuentos o porcentajes.

### 5.3. Estrategia de búsqueda

Para responder a las preguntas de investigación y alcanzar los objetivos propuestos, se ha realizado una revisión de la bibliografía existente con el objetivo de conocer y agrupar la evidencia científica disponible actualmente acerca de nuestro tema de investigación.

Durante los meses de noviembre y diciembre de 2020 se realizó la búsqueda de artículos científicos en la base electrónica de datos médica PubMed. En primer lugar, se seleccionaron las palabras clave que iban a ser incluidas en las distintas búsquedas: “SARS-Cov2”, “COVID-19” y “neurological”. Como se evidencia en la Tabla 1, debido a que la neurología es un tema de investigación muy amplio, se fueron realizando múltiples búsquedas en las que, utilizando el operador booleano OR, se incluyeron distintos términos y enfermedades neurológicas cuya mayor asociación con la COVID-19 es sustentada por la comunidad científica. Todos estos términos se enlazaron utilizando el operador booleano AND junto con las palabras claves “SARS-Cov2” y “COVID-19”.

Como se puede observar (ver punto 4 de la Tabla 1 como ejemplo), para lograr más precisión en la selección de los artículos, en algunas de las búsquedas se optó por especificar que las palabras clave aparecieran en el título o en el resumen (*abstract*). Sin embargo, esta opción se descartó en la búsqueda final debido a que limitaba enormemente la búsqueda y no se obtenían resultados suficientes para realizar una revisión bibliográfica adecuada.

**Tabla 1. Búsquedas iniciales realizadas en PubMed**

|    | Búsqueda  | Resultados |
|----|---|------------|
| 1. | (((coronavirus[MeSH Major Topic] OR (SARS-Cov2[Title/Abstract])) OR (COVID-19[Title/Abstract])) AND (neurological)) OR (nervous system)) OR (neural)  | 2.302.960  |
| 2. | (((SARS-Cov2) OR (COVID-19)) AND (nervous system)) OR (neurological)) OR (neuro)) OR (neural)   | 1.276.273  |
| 3. | (((SARS-Cov2) OR (COVID-19))) AND (nervous system)) OR (neurological)   | 478.107    |
| 4. | ((COVID-19[Title/Abstract]) OR (SARS-Cov2[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((neurological) OR (neuro)) OR (neural)) OR (nervous system)) OR (brain)) OR (CNS)) OR (encephalitis)) OR (myelitis)) OR (headache)) OR (dizziness)) OR (anosmia)) OR (ageusia)) OR (consciousness)) OR (cerebral)) OR (cerebrovascular)) OR (seizure)) OR (epilepsy)) OR (Guillain-Barré syndrome)) OR (Parkinson's disease)) OR (Alzheimer's disease)) | 5.492      |
| 5. | ((SARS-Cov2) OR (COVID-19)) AND (((((((((((neurlogical) OR (nervous system)) OR (encephalitis)) OR (myelitis)) OR (anosmia)) OR (ageusia)) OR (cerebrovascular)) OR (Guillain-Barré syndrome))  | 3.814      |

Para acotar la búsqueda final de una manera lo más adecuada posible a nuestros objetivos, esta se basó en la fusión de los términos de dos búsquedas previas independientes. Esta búsqueda final, como se observa en la Tabla 2, se compone de las tres palabras clave descritas anteriormente asociadas los términos neurológicos con los cuales queríamos relacionar nuestras palabras clave.

**Tabla 2. Búsqueda definitiva en PubMed**

|                       | <b>Búsqueda</b>   | <b>Resultados</b> |
|-----------------------|---|-------------------|
| <b>1.</b>             | ((COVID-19) OR (SARS-Cov2)) AND (neurological)  | 2.610             |
| <b>2.</b>             | ((((((((((((((((((nervous system) OR (CNS)) OR (brain)) OR (neural)) OR (neuro)) OR (encephalitis)) OR (myelitis)) OR (headache)) OR (dizziness)) OR (anosmia)) OR (ageusia)) OR (consciousness)) OR (cerebral)) OR (cerebrovascular)) OR (seizure)) OR (epilepsy)) OR (Guillain-Barré syndrome)) OR (Parkinson's disease)) OR (Alzheimer's disease))   | 3.739.464         |
| <b>Búsqueda final</b> | ((COVID-19) OR (SARS-Cov2)) AND (neurological) AND (((((((((((((((((((nervous system) OR (CNS)) OR (brain)) OR (neural)) OR (neuro)) OR (encephalitis)) OR (myelitis)) OR (headache)) OR (dizziness)) OR (anosmia)) OR (ageusia)) OR (consciousness)) OR (cerebral)) OR (cerebrovascular)) OR (seizure)) OR (epilepsy)) OR (Guillain-Barré syndrome)) OR (Parkinson's disease)) OR (Alzheimer's disease)) | 1.628             |

Por otro lado, para lograr agrupar la mayor evidencia científica de los artículos que respondan a nuestras preguntas de investigación se realizó esta misma búsqueda en la base electrónica de datos Scopus, obteniendo de esta forma 3.007 resultados.

#### **5.4. Extracción de datos**

Una vez realizada la selección de los artículos que iban a componer esta revisión, para facilitar la extracción de información y el análisis de los datos se elaboró una tabla con los aspectos que se describen a continuación:

- Título del estudio.
- Autor principal, fecha de publicación y país donde se desarrolla el estudio.
- Tipo de estudio observacional: series de casos, estudios de corte transversal, estudios de casos y controles, estudios de cohortes.
- Descripción de la muestra: tamaño muestral, género y edad media de los participantes.
- Exposición/intervención: método de medida de la exposición a la que se someten los participantes.

- Resultados: principales hallazgos de los estudios.
- Variables de ajuste: otros parámetros que se consideraron para el análisis estadístico.
- Nivel de evidencia científica: clasificación según la propuesta del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.
- Riesgo de sesgo: clasificación en alto, moderado o bajo riesgo de sesgo según la *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*.

## 5.5. Evaluación de la calidad

En una revisión sistemática tiene especial relevancia la evaluación la calidad metodológica de los artículos incluidos para así poder asegurar la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos. Para ello, es preciso conocer los posibles sesgos o errores sistemáticos que hayan podido ser introducidos.

Se revisaron las principales herramientas disponibles para la estimación del riesgo de sesgo: Manual Cochrane 5.1.0 (21), ROBINS-I (*Risk Of Bias in Non-randomized Studies*) (22), QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2*) (23) y NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) (24). Debido a las características de nuestros estudios, siendo la mayoría de tipo cohortes retrospectivo y no aleatorizados, se seleccionó la escala Newcastle-Ottawa Scale para realizar esta evaluación.

Para conocer el riesgo de sesgo de los estudios según la NOS contábamos con dos plantillas, una para los estudios de cohortes y otra para los estudios de casos y controles. Las series de casos y los estudios transversales anidados a una cohorte fueron evaluados con la primera plantilla mientras que el resto de los estudios transversales fueron evaluados con la segunda. Esta escala valora los estudios según tres dominios: selección de los grupos de estudio, comparabilidad de los grupos y determinación de la exposición en los estudios de casos y controles, sustituyendo la determinación de la exposición por el resultado de interés en los estudios de cohortes. La puntuación máxima que se puede obtener son 9 puntos o estrellas (4 en selección, 2 en compatibilidad y 3 en exposición/resultados). Según estas puntuaciones se clasifica como riesgo alto de sesgo aquellos que tienen una puntuación menor o igual a 3 (visualizándose con el signo - y en color rojo), riesgo moderado entre 4-6 (con el signo +/- y en color amarillo) y riesgo bajo si la puntuación es mayor o igual a 7 (con el signo + y en color verde). Las plantillas para la verificación y la evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio se pueden ver en el Anexo 1.

Una vez realizada dicha clasificación se utilizó la escala SIGN (25) para determinar el nivel de evidencia (Tabla 3) y el grado de recomendación (Tabla 4).

**Tabla 3. Escala SIGN para evaluar los niveles de evidencia de los estudios.**

| Nivel de evidencia | Interpretación   |
|--------------------|--|
| 1 <sup>++</sup>    | Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.  |
| 1 <sup>+</sup>     | Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.  |
| 1 <sup>-</sup>     | Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con alto riesgo de sesgo.  |
| 2 <sup>++</sup>    | Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2 <sup>+</sup>     | Estudios de cohortes o casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con moderada probabilidad de establecer una relación causal.   |
| 2 <sup>-</sup>     | Estudios de cohortes o casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.   |
| 3                  | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.  |
| 4                  | Opinión de expertos.   |

**Tabla 4. Escala SIGN para los grados de recomendación de los estudios.**

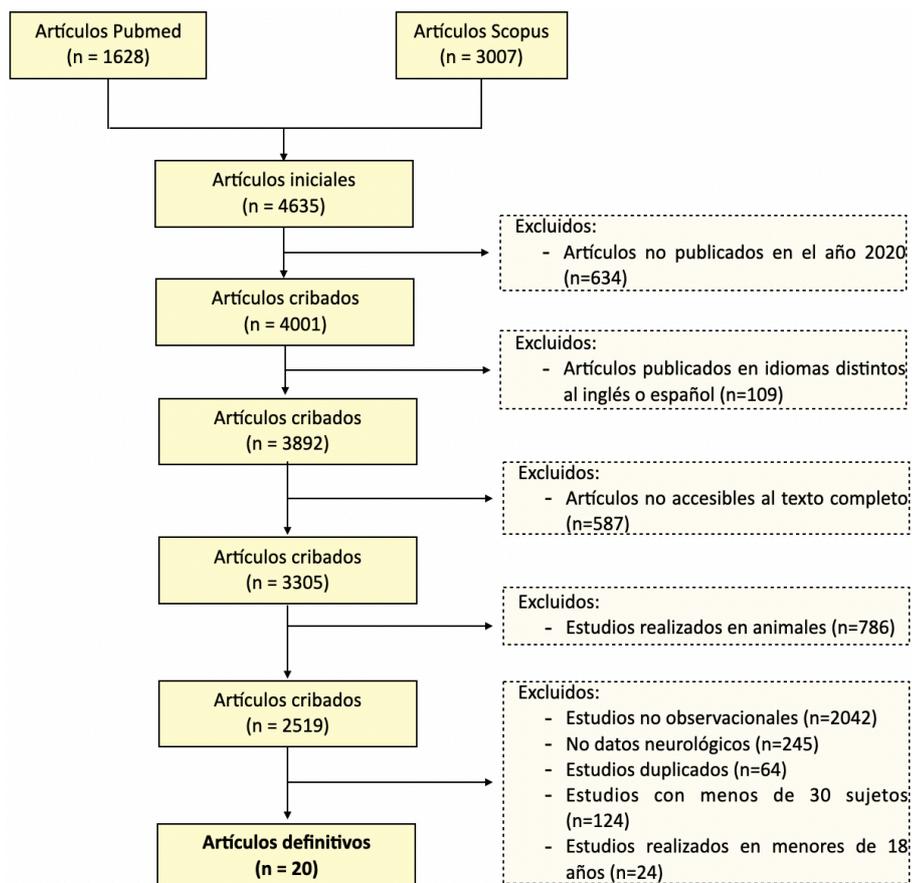
| Grados de recomendación | Interpretación  |
|-------------------------|---|
| A                       | Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1 <sup>++</sup> y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1 <sup>+</sup> y con gran consistencia entre ellos.               |
| B                       | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 <sup>++</sup> , directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 <sup>++</sup> o 1 <sup>+</sup> . |
| C                       | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 <sup>+</sup> directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 <sup>++</sup> .                    |
| D                       | Evidencia científica del nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 <sup>+</sup> .  |

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Selección de estudios de la búsqueda

Una vez realizadas las búsquedas definitivas en ambas bases de datos se obtuvieron un total de 4.635 artículos a los cuales había que aplicar los criterios de inclusión. Para ello, como se puede apreciar en el diagrama de flujo mostrado en la Figura 4, se fueron seleccionando los filtros adecuados para conseguir delimitar los artículos en base a nuestros objetivos. En primer lugar, se seleccionó el criterio de la fecha de publicación, limitando la búsqueda a aquellos artículos publicados desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre del año 2020 y obteniendo 4.001 artículos. Posteriormente, se acotó la búsqueda a aquellos artículos publicados en español o inglés, así como a los que presentaban accesible el texto completo, obteniendo 3.892 y 3.305 artículos respectivamente. Finalmente, se restringió a estudios realizados en humanos, resultando 2.519 artículos, y a estudios observacionales, obteniendo como resultado final un total de 477 artículos.

A partir de este momento primero se eliminaron los estudios duplicados y se fueron revisando todos los *abstracts* con el objetivo de seleccionar aquellos que cumplieran todos los criterios de inclusión de la revisión, obteniendo un total de 20 artículos.



**Figura 4. Diagrama de flujo de los artículos incluidos en la revisión.** Se resume la estrategia utilizada en la búsqueda, cribado y selección de artículos.

En cuanto a la evaluación del riesgo de sesgo de cada estudio según la NOS, que se puede observar de forma resumida en la Tabla 5, ninguno de los estudios reúne las condiciones necesarias para ser clasificado con un bajo riesgo de sesgo mientras que los estudios de Liguori et al.(26), Barón-Sánchez et al.(27) y Membrilla et al.(28) tienen un alto riesgo de sesgo. Los dieciséis estudios restantes que componen esta revisión presentan un riesgo moderado de sesgo. A pesar de que con la escala NOS se puede obtener una puntuación máxima de 9 solamente los estudios de Li et al.(29), Luigetti et al.(30), Liotta et al.(31), Lu et al.(32), y Trifan et al.(33) han llegado a obtener 6 puntos (la puntuación máxima de nuestra revisión), siendo la puntuación media de 4.55. Esto es debido a que hay estudio como el de Klopfenstein et al.(34), Li et al.(29), Liotta et al.(31), Mao et al.(35), Fan et al.(36), Abenza-Abildúa et al.(37), Talavera et al.(38), Barón-Sánchez et al.(27), Rifino et al.(39), Membrilla et al.(28), Lu et al.(32), Varatharaj et al.(40), Trifan et al.(33) y Mahammedi et al.(41) que muestran puntuaciones bajas en cuanto a la evaluación del sesgo de selección y otros como el de Patel et al.(42), Luigetti et al.(30), Liguori et al.(26), Hopkins et al.(43), Mao et al.(35), Fan et al.(36), Barón-Sánchez et al.(27), Membrilla et al.(28), López et al.(44) y Ceron et al.(45) que obtienen estas bajas puntuaciones en la evaluación del resultado o exposición.

**Tabla 5. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios de la revisión según la NOS\***

|                             | SELECCIÓN | COMPARABILIDAD | RESULTADO/EXPOSICIÓN | TOTAL | RIESGO DE SESGO |
|-----------------------------|-----------|----------------|----------------------|-------|-----------------|
| Klopfenstein et al., 2020   | 1         | 1              | 2                    | 4     | +/-             |
| Li et al., 2020             | 1         | 2              | 3                    | 6     | +/-             |
| Patel et al., 2020          | 2         | 2              | 1                    | 5     | +/-             |
| Luigetti et al., 2020       | 3         | 2              | 1                    | 6     | +/-             |
| Liotta et al., 2020         | 1         | 2              | 3                    | 6     | +/-             |
| Liguori et al., 2020        | 2         | 1              | 0                    | 3     | -               |
| Hopkins et al., 2020        | 2         | 1              | 1                    | 4     | +/-             |
| Mao et al., 2020            | 1         | 2              | 1                    | 4     | +/-             |
| Fan et al., 2020            | 1         | 2              | 1                    | 4     | +/-             |
| Abenza-Abildúa et al., 2020 | 1         | 1              | 2                    | 4     | +/-             |
| Talavera et al., 2020       | 1         | 2              | 2                    | 5     | +/-             |
| Barón-Sánchez et al., 2020  | 0         | 1              | 0                    | 1     | -               |
| Rifino et al., 2020         | 1         | 1              | 3                    | 5     | +/-             |
| Membrilla et al., 2020      | 1         | 2              | 0                    | 3     | -               |
| Lu et al., 2020             | 1         | 2              | 3                    | 6     | +/-             |
| López et al., 2020          | 2         | 1              | 1                    | 4     | +/-             |
| Varatharaj et al., 2020     | 1         | 1              | 3                    | 5     | +/-             |
| Trifan et al., 2020         | 1         | 2              | 3                    | 6     | +/-             |
| Ceron et al., 2020          | 2         | 2              | 1                    | 5     | +/-             |
| Mahammedi et al., 2020      | 1         | 1              | 3                    | 5     | +/-             |

\* Con la escala NOS se puede obtener una puntuación máxima de 9 puntos: 4 en selección, 2 en compatibilidad y 3 en exposición/resultados. Se representa con el signo - (color rojo) aquellos estudios con una puntuación menor o igual a 3 (riesgo alto de sesgo) y con el signo +/- (color amarillo) aquellos con puntuación entre 4-6 (riesgo moderado). No tenemos ningún estudio con el signo + (color verde) ya que ninguna puntuación ha sido mayor o igual a 7 (riesgo bajo).

Asimismo, como se puede ver en la Tabla 6, según la escala SIGN objetivamos que prácticamente la mitad de los estudios incluidos en la revisión (11 estudios) tienen nivel de evidencia 2- ya que presentan un moderado-alto riesgo de sesgo y por lo tanto riesgo significativo de que la relación no sea causal. Por otro lado, los 9 estudios restantes tienen un nivel de evidencia 3 debido a que se trata de estudios descriptivos (no analíticos) como las series de casos o los estudios transversales. Así pues, la fuerza de recomendación derivada de este grupo de estudios según la escala SIGN sería de grado D ya que se incluyen bastantes estudios con un nivel de evidencia 3.

**Tabla 6. Nivel de evidencia de los estudios de la revisión según la SIGN**

|                             | NIVEL DE EVIDENCIA |                            | NIVEL DE EVIDENCIA |
|-----------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| Klopfenstein et al., 2020   | 2-                 | Talavera et al., 2020      | 2-                 |
| Li et al., 2020             | 3                  | Barón-Sánchez et al., 2020 | 3                  |
| Patel et al., 2020          | 2-                 | Rifino et al., 2020        | 2-                 |
| Luigetti et al., 2020       | 2-                 | Membrilla et al., 2020     | 3                  |
| Liotta et al., 2020         | 2-                 | Lu et al., 2020            | 3                  |
| Liguori et al., 2020        | 3                  | López et al., 2020         | 3                  |
| Hopkins et al., 2020        | 2-                 | Varatharaj et al., 2020    | 2-                 |
| Mao et al., 2020            | 3                  | Trifan et al., 2020        | 2-                 |
| Fan et al., 2020            | 3                  | Ceron et al., 2020         | 2-                 |
| Abenza-Abildúa et al., 2020 | 3                  | Mahammedi et al., 2020     | 2-                 |

## 6.2. Características principales de los estudios incluidos

Una vez aplicados todos los criterios, 20 artículos fueron incluidos en la revisión (ver *Anexo 2* para descripción detallada de los mismos), siguiendo la mayoría de ellos un diseño observacional de tipo cohorte retrospectivo. De forma general, alguna de las características principales serían que han sido realizados durante el año 2020 en varios países de Europa (Francia (34,45), Reino Unido (40,42,43), Italia (26,30,39,41) y España (27,28,37,38,44) y en otros continentes (Estados Unidos (31,33) y China (29,32,35,36).

En total han sido estudiados 2883 sujetos, variando el número desde el mínimo tamaño muestral necesario para ser incluidos en la revisión (n=30) en un estudio (37) hasta un máximo de n=1.760 en un estudio realizado en población italiana(39). En cuanto al sexo de los participantes existe una mayor proporción de varones, siendo 3.054 de los sujetos son hombres (56%) y 2.400 mujeres (44%), con una edad media total de unos 55 años.

Unos de los síntomas más prevalentes de la infección por SARS-CoV2 son los trastornos del gusto y del olfato por lo que en varios estudios (27,34,38,42,45) han analizado sus características y su evolución durante la enfermedad hasta la resolución. Otras de las manifestaciones neurológicas con las que más se ha relacionado la infección es con la presencia de cefalea (28,44), el desarrollo de ictus (29,33) y la aparición de convulsiones (32). Además como la clínica neurológica que puede provocar la infección es muy amplia muchos estudios han analizado gran variedad de síntomas neurológicos, describiendo los hallazgos más frecuentes (26,30,31,35–37,39,40,45).

#### **A. ANOSMIA Y AGEUSIA**

Del total de 20 artículos que componen esta revisión la presencia de trastornos del gusto o del olfato está presente en 16 de ellos, lo que significa que es el síntoma neurológico más frecuentemente hallado en esta revisión. De todos estos, en seis artículos se han centrado específicamente en estudiar estas disfunciones.

**Klopfenstein et al.**(34) realizaron un estudio con 54 pacientes (18 hombres y 36 mujeres con una edad media de  $47 \pm 16$  años) diagnosticados de COVID-19 confirmado mediante RT-PCR. Su objetivo era describir la prevalencia y las características de la anosmia a lo largo de la enfermedad. Para ello realizaron llamadas telefónicas aproximadamente 7 días después del inicio de los primeros síntomas y durante cada semana hasta su recuperación para monitorizar la evolución. En esta cohorte observaron que en ningún paciente la anosmia fue el síntoma inicial sino que aparece alrededor del cuarto día ( $4.4 \pm 1.9$ ) y su duración media fue de  $8.9 \pm 6.3$  días (en el 55% mayor a 7 días y en el 20% mayor a 14 días). Solamente un paciente no recuperó el olfato tras 28 días de seguimiento. Además de la anosmia, el 85% de los pacientes presentaron trastornos del gusto (disgeusia). Otros síntomas típicos de la infección bastante frecuentes en estos pacientes fueron fatiga (93%), tos (87%), cefalea (82%), fiebre (74%) y mialgias (74%).

**Patel et al.**(42) investigaron la prevalencia de la anosmia y ageusia en pacientes diagnosticados de COVID-19 por RT-PCR. Realizaron mediante consultas telefónicas una serie de preguntas estandarizadas para documentar la sintomatología. Un total de 141 pacientes fueron incluidos en el estudio (83 hombres y 58 mujeres con una edad media de 45.6, similar al estudio realizado por Klopfenstein et al.). Los síntomas generales más frecuentes fueron fiebre (75.7%), tos (72.3%) y mialgias (66%). En cuanto a los trastornos del olfato y del gusto, 77 pacientes (55%) reportaron la presencia de anosmia y ageusia, 3 solamente anosmia y 9 solamente ageusia. En cuanto a la cronología, el inicio de la anosmia fue alrededor del cuarto día desde el inicio de la infección y su duración media 8 días, aunque 32 pacientes continuaban con síntomas de anosmia o hiposmia al final del período del estudio.

El estudio de **Hopkins et al.**(43) pretendía informar acerca de las tasas de duración y recuperación de la anosmia en 382 pacientes con una edad media entre 30-39 años. Solamente 15 pacientes habían sido sometidos a prueba RT-PCR para confirmar la infección (12 fueron positivos). Mediante la realización de dos encuestas online separadas 1 semana entre ellas observaron como al principio 330 pacientes (86.39%) reportaron una pérdida total del olfato mientras que en la segunda solamente 66 (17.28%) continuaban manteniendo esta disfunción olfativa total ( $p < 0.001$ ). A las cuatro semanas desde el inicio de la anosmia la tasa de recuperación de la disfunción era del 75%. Además, en la primera encuesta el 94.8% reportaron la presencia de hipogeusia aunque podían distinguir sabores dulces, salados, agrios y amargos, por lo que no era tan predominante como la disfunción olfativa.

**Talavera et al.**(38) tenían el objetivo de evaluar las características de la anosmia y si existía asociación con la mortalidad hospitalaria. Para ello, siguieron hasta su resolución completa 576 pacientes diagnosticados de COVID-19 cuya edad media era de 67.18 años y asociaban como comorbilidades más frecuentes hipertensión (52.1%), cardiopatías (26.7%) y patologías respiratorias (25.2%). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (80.2%) y tos (69.9%) mientras que la anosmia se presentó en 146 pacientes (25.3%). Esta disfunción fue hallada en pacientes más jóvenes y con menos comorbilidades pero se asociaba con más frecuencia a otros síntomas como artralgias ( $p = 0.024$ ), fiebre ( $p = 0.006$ ), tos ( $p < 0.001$ ), diarrea ( $p = 0.016$ ), mialgias ( $p < 0.001$ ) y cefalea ( $p < 0.001$ ). Por último, se observó que tenían menos probabilidades de ingreso en UCI (OR (Odds Ratio): 0.438, IC (Intervalo Confianza) 95%: 0.229–0.838,  $p = 0.013$ ) y menor tasa de mortalidad (3.4% vs 28.4%,  $p < 0.001$ ).

Para evaluar la pérdida del sentido del gusto y el olfato en una serie de pacientes con o sin confirmación con RT-PCR de COVID-19, **Barón-Sánchez et al.**(27) realizaron un cuestionario, online o telefónico, con seguimiento vía email cada 7-8 días hasta la resolución de los síntomas. Analizaron 86 pacientes (con una edad media de 44.61) en los que el 60.5% había tenido contacto estrecho con algún caso de COVID-19 confirmado. De las 34 pruebas RT-PCR que se realizaron 31 fueron positivas (91.17%). En los que resultaron positivos, el 83.9% presentaban ambas alteraciones (anosmia y ageusia), siendo el único síntoma presente en el 6.5%. La duración media de la anosmia fue de 8 días mientras que su recuperación completa fue a los 17.79 días de media, a pesar de que el 22.6% manifestaron solamente una recuperación parcial 41 días tras su inicio. Además, el sentido del gusto fue recuperado en una media de 8.33 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparando con el resto de pacientes sin pruebas diagnósticas en cuando a la duración de la anosmia (siendo en este grupo ligeramente inferior, 6 días) pero sí hubo diferencias en la recuperación olfativa total (13.16 días de media,  $p = 0.011$ ). Por otro lado, otros síntomas como cefalea (51.6%), tos (51.6%), mialgia (45.2%), astenia (38.7%) o fiebre (41.9%) fueron hallados en el 93.5% de los pacientes.

**Ceron et al.**(45) diseñaron su estudio para determinar la asociación entre los pacientes SARS-CoV2 confirmados por RT-PCR y la pérdida del olfato para así valorar el grado de precisión diagnóstica de la enfermedad con esta disfunción. A través de entrevistas telefónicas realizaron el seguimiento de la disfunción olfativa o gustativa de 55 pacientes con una edad media de 34 años. En el 29.1% la anosmia fue el signo inicial de la COVID-19 mientras que en el resto se inició a los 3 días de media, debutando como una pérdida brusca en el 88.7%. Además, el 83.6% asociaron también disfunciones gustativas. Se observó una asociación estadística,  $p=0.05$ , entre el hecho de padecer una anosmia intermitente y tener antecedentes de rinitis alérgica, rinofaringitis o sinusitis. Otros síntomas de la infección que se observaron fueron cefalea (69.1%), astenia (56%), tos leve (40%), mialgia (30.9%), diarrea (29.1%) y fiebre (29.1%). A los 15 días del seguimiento el 94.1% experimentaron una recuperación del olfato que solamente fue completa en el 27.1% de los pacientes. En la segunda parte de su estudio seleccionaron a 1824 pacientes que fueron sometidos a RT-PCR para el SARS-CoV2 objetivando que el 40.8% de los positivos tenían pérdida del olfato y/o gusto, con lo que el valor predictivo positivo (78.5%) y la especificidad (90.3%) fueron superiores a otros síntomas como tos o cefalea mientras que la sensibilidad (40.8%) fue inferior.

**Tabla 7. Resumen de los resultados de los estudios acerca de la anosmia y ageusia**

| ESTUDIO              | TAMAÑO MUESTRAL | EDAD MEDIA | PACIENTES CON ANOSMIA/AGEUSIA (%) |
|----------------------|-----------------|------------|-----------------------------------|
| Klopfenstein et al.  | 54              | 47         | 100%                              |
| Patel et al.         | 141             | 45.6       | 63.12%                            |
| Hopkins et al.       | 382             | 30-39      | 86.39%                            |
| Talavera et al.      | 576             | 67.1       | 25.3%                             |
| Barón-Sánchez et al. | 86              | 44.6       | 100%                              |
| Ceron et al.         | 55              | 34         | 100%                              |

## **B. ICTUS**

La complicación neurológica en forma de ictus de la infección por SARS-CoV2 ha sido evidenciada en 10 de los 20 estudios, analizando específicamente sus características en 2 de ellos.

**Li et al.**(29) llevaron a cabo un estudio con 219 pacientes (89 hombres y 130 mujeres) que fueron hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 confirmado con RT-PCR. Su objetivo era describir las características y el desenlace de los pacientes que desarrollan un ictus durante la infección. Se observó que 11 pacientes (5.02%) desarrollaron un ictus (10 de ellos isquémico y 1 hemorrágico). En cuanto a las características de estos pacientes, su edad media era de  $75.7 \pm 10.8$  ( $p < 0.001$ ), 45.5% eran del sexo femenino y 90.9 tenían alguna comorbilidad, siendo las más frecuentes hipertensión (81.8%,  $p < 0.001$ )

y diabetes (54.5%,  $p < 0.01$ ). Clasificaron el tipo de ictus isquémico según la clasificación TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) con lo cual 5 tenían oclusión de vaso grande, 2 oclusión de vaso pequeño y 3 origen cardioembólico. Además, todos los pacientes asociaban parámetros de respuesta inflamatoria aumentada (leucocitosis media de  $7.7 \times 10^9/L$  ( $p < 0.01$ ) a expensas de neutrófilos ( $6.4 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.01$ ) con linfopenia ( $0.6 \times 10^9/L$ ,  $p < 0.001$ ) y PCR (Proteína C Reactiva) media de 51.1 mg/L ( $p < 0.05$ ) y un estado de hipercoagulabilidad (dímero-D medio) de 6.9 mg/L ( $p < 0.001$ ). La tasa de mortalidad fue del 63.63% (7 de los 11 pacientes con ictus fallecieron).

En el segundo estudio, **Trifan et al.**(33) tenían como objetivo determinar las características del ictus en SARS-CoV2 confirmados con RT-PCR y averiguar si el sexo era un determinante en los resultados. Para ello, seleccionaron 83 pacientes (44 hombres y 39 mujeres, con una edad media de 64 años) cuyas comorbilidades más frecuentes eran hipertensión (75%) y diabetes (59%). El 39% tuvo un ictus, siendo el 77% isquémico, el 19% hemorrágico y el 4% una hemorragia subaracnoidea. En cuanto a los datos de laboratorio se observaron niveles elevados de LDH (Lactado Deshidrogenasa), dímero-D, troponina, ferritina, PCR, creatinina, urea e IL-6. Además, 10 pacientes tenían anticuerpos anti-cardiolipina positivos. En cuanto a las características según el sexo, se observó que las mujeres tenían tasas más altas de síntomas COVID-19 mientras que los hombres requerían con más frecuencia ingreso en UCI (tenían niveles más bajos de FEVI (Fracción Eyección Ventrículo Izquierdo),  $p = 0.03$ , y parámetros analíticos más elevados). La tasa de mortalidad fue del 30.12%.

A parte de estos dos estudios, el ictus es una de las manifestaciones más frecuentes en otras investigaciones que componen la revisión, como es el caso de **Varatharaj et al.**(40). Ellos desarrollaron un estudio para investigar las complicaciones neurológicas de la COVID-19. La originalidad de esta investigación se basa en que construyeron una plataforma online llamada *CoroNerve* para que los profesionales sanitarios pudieran notificar las manifestaciones neurológicas en los casos confirmados. Así pues, seleccionaron 153 pacientes con una edad media de 71 años y observaron que un 62% había sufrido un ictus (74% isquémicos y 12% hemorrágicos), 31% tenían alteración del estado mental (23% encefalopatía y 18% encefalitis) y 3.92% enfermedades neuromusculares. Además, de los 23 pacientes con trastornos neuropsiquiátricos el 43% desarrollaron un nuevo episodio de psicosis durante la infección.

Con la intención de caracterizar los síntomas neurológicos y las características de neuroimagen, **Mahammedi et al.**(41) evaluaron 108 pacientes con una edad media de 69 años hospitalizados por COVID-19 confirmada con RT-PCR, cuyas comorbilidades más frecuentes eran hipertensión (51%) y diabetes (28%). Las manifestaciones neurológicas más comunes fueron alteración del estado mental

(50%), encontrando asociación estadística con la edad del paciente ( $p=0.007$ ), e ictus (31% isquémico y 0.6% hemorrágico). En la neuroimagen se observó que el 18% de los isquémicos eran infartos grandes del territorio de las arterias cerebrales, 10% infartos pequeños y 3% de origen cardioembólico. De las hemorragias cerebrales el hallazgo más común fue la hemorragia subaracnoidea (3%). Otros signos menos frecuentes fueron cefalea (12%), mialgias (12%), convulsiones (9%), mareo (4%) y neuralgia (2%).

**Tabla 8. Resumen de los resultados de los estudios acerca del ictus**

| ESTUDIO           | TAMAÑO MUESTRAL | EDAD MEDIA | PACIENTES CON ICTUS (%) |
|-------------------|-----------------|------------|-------------------------|
| Li et al.         | 219             | 53.3       | 5.02%                   |
| Trifan et al.     | 83              | 64         | 39%                     |
| Varatharaj et al. | 153             | 71         | 62%                     |
| Mahammedi et al.  | 108             | 69         | 37%                     |

### C. CEFALEA

La aparición de cefalea durante el curso de la infección ha sido uno de los síntomas más comunes que se ha observado tanto en hospitalizados como en la comunidad. La mayoría de los artículos seleccionados son estudios en población hospitalizada, hallando la presencia de cefalea en 15 de ellos y siendo el segundo síntoma neurológico más frecuente.

**Membrilla et al.**(28) seleccionaron 145 pacientes cuya edad media era de 42.7 años para describir la semiología de la cefalea y sus características asociadas a la COVID-19. Mediante un cuestionario, observaron que el 68.3% asociaron cefalea (45.5% eran casos COVID-19 confirmados mediante RT-PCR). En cuanto a las características del dolor, frecuentemente era bilateral (86.9%), localización frontal (34.3%) u holocraneal (34.3%), opresivo (73-7%), con una intensidad  $\geq 5$  (89.9%) y llegando a no remitir durante más de 24 horas en el 45.5%. No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los parámetros analíticos con la intensidad del dolor ni la duración mayor de 24 horas. Además, el 18.2% el desencadenante del dolor fue la fiebre y en el 24.2% de inicio vespertino. Existían agravantes de la cefalea como actividad física (45.5%) o tos (43.4%) y solía existir fotofobia (29.3%) o fonofobia (27.3%). El 91.9% utilizaron medicación para aliviar los síntomas aunque solamente en el 26.3% se logró un alivio total del dolor. El 33.3% de estos pacientes tenían una historia previa de cefaleas (25.3% migrañas) y se observó una asociación estadística con una mayor duración a 24 horas de la cefalea ( $p<0.001$ ). El 49.5% asociaron también anosmia, siendo más prevalente en los que tenían historia previa de migrañas ( $p=0.042$ ).

Por otra parte, **López et al.**(44) también buscaban la caracterización fenotípica de la cefalea asociada a la COVID-19 y para ello realizaron entrevistas a 106 pacientes confirmados con RT-PCR para desarrollar su estudio. La muestra se componía en un 64.2% por mujeres con una edad media 56.6 años y cuyas comorbilidades más frecuentes eran hipertensión (34%) y enfermedad pulmonar (22.6%). El 37.7% tenían antecedentes familiares de cefalea (90% migraña) y el 48.2% historia previa de dolor de cabeza (58.82% cefalea hipertensiva). La cefalea fue uno de los primeros síntomas, iniciándose en el 73.6% de los pacientes en las primeras 72 horas. El dolor era bilateral (84.9%), frontal (83%) opresivo (75.5%) y con una intensidad media de 7.1, agravándose con la tos (33%) o el movimiento de la cabeza (31.1%). También asociaba la presencia de fotofobia (45.3%) y fonofobia (39.6%). En el 54.7% el dolor se resolvía a la vez que mejoraba el resto de sintomatología, aunque en el momento del estudio en el 45.28% continuaba persistiendo la cefalea. A parte de esta manifestación, otros síntomas generales observados fueron fiebre (29.2%), tos (11.3%) y astenia (11.3%).

**Tabla 9. Resumen de los resultados de los estudios acerca de la cefalea**

| ESTUDIO          | TAMAÑO MUESTRAL | EDAD MEDIA | PACIENTES CON CEFALEA (%) |
|------------------|-----------------|------------|---------------------------|
| Membrilla et al. | 145             | 42.7       | 68.3 %                    |
| López et al.     | 106             | 56.6       | 100%                      |

#### **D. CONVULSIONES**

Menos común ha sido que la infección desencadene convulsiones y solamente han sido comentadas en 7 de los artículos, siendo muy bajo su porcentaje en cada uno de ellos.

Entre los estudios seleccionados destacamos el de **Lu et al.**(32) cuyo objetivo era clarificar la incidencia y el riesgo de convulsiones sintomáticas en un grupo de 304 pacientes con una edad media de 44 años con COVID-19, confirmada mediante RT-PCR. Aunque ninguno de los pacientes tenía antecedentes de epilepsia, durante el curso de la enfermedad en el 27% se evidenciaron factores de daño cerebral, como la hipoxia (25.33%) que podían desarrollar una crisis convulsiva. Sin embargo, no se registró ningún tipo de convulsión (ni febril ni epiléptica) durante la hospitalización. Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente observadas fueron hipopotasemia (13%), hiponatremia (11%), hipocalcemia (7%) así como niveles elevados de urea, creatinina y glucosa.

#### **E. ENCEFALITIS/ENCEFALOPATÍA**

Diez de los estudios hallaron casos de encefalitis o encefalopatía durante la infección. **Luigetti et al.**(30) desarrollaron un estudio en 431 pacientes (251 hombres y 180 mujeres cuya edad media era 70.2) para evaluar las manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados SARS-CoV2 positivos en

comparación con aquellos hospitalizados por síntomas gripales/respiratorios SARS-CoV2 negativos. Los síntomas respiratorios como fiebre (97.1%), disnea (74.6%) y tos (57.2%) fueron más comunes en los pacientes SARS-CoV2 positivos con una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (Presión arterial de Oxígeno / Fracción Inspirada de Oxígeno) <200 en el 43.1% (p<0.0001). En cuanto a los parámetros inflamatorios solamente se hallaron diferencias significativas en los valores de la PCR, siendo su media de 135.3 mg/L en los positivos y 98.9 mg/L en los negativos (p=0.0004). En ambos grupos se notificaron manifestaciones neurológicas aunque en pacientes diagnosticados de COVID-19 fue más frecuente la presencia de encefalopatía (35.2%, p=0.0013), mialgias (9.3%, p<0.0001), anosmia (6.1%, p=0.0033) y cefalea (4.6%, p=0.0044) en comparación con el grupo control.

A destacar el estudio de **Liotta et al.**(31) en el que pretendían descubrir, en pacientes COVID-19 confirmados con RT-PCR, cuáles eran las manifestaciones neurológicas más frecuentes, destacando su asociación con la encefalopatía. Para ello analizaron la evolución de la enfermedad en 509 pacientes (281 hombres y 228 mujeres) y observaron que en algún momento 419 pacientes (82.3%) tuvieron alguna manifestación, siendo las más frecuentes mialgias (44.8%), cefalea (37.7%), encefalopatía (31.8%), mareos (29.7%), disgeusia (15.9%) y anosmia (11.4%). Estos síntomas neurológicos eran más frecuentes en pacientes más jóvenes (edad media 57.53, p=0.005) y suponían una duración hospitalaria de unos 8 días (p<0.001). También aumentaba su frecuencia en pacientes con un curso grave de la enfermedad (92.5%, p=0.001) destacando la encefalopatía en un 84.3% (p<0.001). La encefalopatía fue más frecuente en pacientes con comorbilidades y edad media 65.51 (p<0.001), conllevando una hospitalización media de 17 días (p<0.001). Estos pacientes eran menos propensos a experimentar un resultado funcional favorable al alta (OR 0.22, IC 95% 0.11-0.42, p<0.001).

**Tabla 10. Resumen de los resultados de los estudios acerca de la encefalopatía**

| ESTUDIO         | TAMAÑO MUESTRAL | EDAD MEDIA | PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA (%) |
|-----------------|-----------------|------------|---------------------------------|
| Luigetti et al. | 431             | 70.2       | 35.2%                           |
| Liotta et al.   | 509             | 58.5       | 31.8%                           |

#### **F. MISCELÁNEA**

El estudio llevado a cabo por **Liguori et al.**(26) tenía el objetivo de evaluar, mediante entrevistas clínicas, los síntomas neurológicos subjetivos que iban surgiendo durante el curso de la enfermedad en 103 pacientes positivos confirmados con RT-PCR. En este sentido 94 pacientes (91.3%) confirmaron al menos un síntoma neurológico (el 66.02% mencionaron 3 o más síntomas), siendo los más frecuentes el **deterioro del sueño** (49.51%), disgeusia (46.60%), cefalea (38.85%), hiposmia (38.83%) y **depresión** (37.86%). Cronológicamente, documentaron que la aparición de estos síntomas era más

frecuente los dos primeros días del ingreso y a partir del séptimo día de hospitalización. En cuanto a los parámetros de la inflamación, se observó una mayor frecuencia de leucocitosis ( $9.65 \times 10^9/L$ ,  $p=0.0082$ ) y PCR elevada ( $21.49 \text{ mg/L}$ ,  $p=0.0024$ ) en los varones.

Una amplia variedad de manifestaciones clínicas fueron analizadas igualmente por **Mao et al.**(35) en 214 pacientes hospitalizados por COVID-19 confirmados por RT-PCR. La edad media de esta cohorte era de 52.7 años, siendo el 40.7% varones y un 38.8% tenían al menos una comorbilidad, siendo la hipertensión (23.8%) y la diabetes (14%) las más frecuentes. Los síntomas generales más habituales fueron fiebre (61.7%), tos (50%) y anorexia (31.8%). Un total de 78 pacientes (36.4%) experimentaron síntomas neurológicos, subdividiéndose en los propios del SNC, siendo los más frecuentes **mareos** (16.8%) y cefalea (13.1%) y los trastornos del SNP como los del gusto (5.6%) y del olfato (5.1%). Las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes en pacientes con infecciones graves ( $p=0.02$ ) e incluían el ictus (4 isquémicos y 1 hemorrágico,  $p=0.03$ ), deterioro del nivel de conciencia ( $p<0.001$ ) y lesión músculo esquelética ( $p<0.001$ ). Además, 1 paciente tuvo una crisis convulsiva con pérdida del conocimiento y una duración de 3 minutos. En cuanto a los parámetros inflamatorios, se asociaban a la infección grave la presencia de leucocitosis ( $5.4 \times 10^9/L$ ,  $p<0.001$ ) con neutrofilia ( $3.8 \times 10^9/L$ ,  $p<0.001$ ) y linfopenia ( $0.9 \times 10^9/L$ ,  $p<0.001$ ), PCR aumentada ( $37.1 \text{ mg/L}$ ,  $p<0.001$ ) y niveles más altos de dímero-D ( $0.9 \text{ mg/L}$ ,  $p<0.001$ ), además de otros parámetros de afectación orgánica.

**Fan et al.**(36) observaron las manifestaciones neurológicas de 86 pacientes SARS-CoV2 positivos ingresados en la UCI cuya edad media era de 66.6 años y la hipertensión y la diabetes sus comorbilidades más frecuentes. La presencia de fiebre (87.2%) y tos (75.6%) fueron los síntomas generales más frecuentes. Durante el curso de la enfermedad, 54 pacientes (65.1%) presentaron al menos un síntoma neurológico, siendo **mialgias** (17.4%), cefalea (9.3%) y mareos (7%) los más frecuentes. Ninguno asoció pérdida del olfato. Además, las complicaciones del SNC más comunes fueron delirium (12.8%) e ictus isquémico (7%). Se observó que la positividad al panel de anticuerpos del síndrome antifosfolípido era más común en los pacientes que habrían sufrido un ictus que en los que no ( $p<0.05$ ). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron linfopenia en el 89.5% y coagulopatía en el 57%. Otros parámetros inflamatorios elevados fueron PCR (93%), LDH (90.7%), IL-6 (76.7%), porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B o NT-proBNP (69.8%) y dímero-D (64%). La tasa de mortalidad en esta cohorte fue alta (64%).

También realizaron su estudio acerca de las complicaciones neurológicas en pacientes críticos diagnosticados de COVID-19 **Abenza-Abildúa et al.**(37). En este estudio se analizaron a 30 pacientes con una edad media de 57.41 años cuyas comorbilidades más frecuentes eran hipertensión (26.66%),

obesidad (26.66%) y diabetes (20%). Las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron **síndrome confusional agudo** (93.33%), patología neuromuscular (50%), cefalea (16.66%), ictus (13.33%) y encefalopatía/encefalitis (13.33%). El parámetro de laboratorio que destacó por su elevación en el 93.33% de los pacientes fue la creatina-fosfocinasa o CPK (379,69 ±309,341 mcg/l). Se les realizaron pruebas de imagen a todos los pacientes, hallando 4 ictus, 4 encefalopatías, 1 cavernoma y 11 lesiones lacunares crónicas, y un electroencefalograma en el que todos presentaban enlentecimiento leve difuso sin anomalías epileptiformes. En este caso la tasa de mortalidad fue del 10%.

**Rifino et al.**(39) realizaron un estudio acerca de las principales complicaciones neurológicas en una cohorte de 1760 pacientes (la mayor de todos los estudios que componen la revisión), todos diagnosticados de COVID-19 confirmado mediante RT-PCR. Del total de pacientes 1162 eran hombres con una edad media era de 64.9 años y cuyas comorbilidades más frecuentes eran hipertensión (60.6%) y dislipemia (22.6%). El 7.8% desarrollaron complicaciones neurológicas en una mediana de 16 días desde el inicio de los síntomas. La enfermedad cerebrovascular fue la más frecuente (38.7%), que incluía ictus isquémico (27%), ictus hemorrágico (8%), ataque isquémico transitorio o AIT (2.9%) y trombosis venosa central (0.7%), encontrando en todos ellos un valor de dímero-D elevado (8.120 ng/mL ±11.056,8). La segunda más frecuente fue la alteración del estado mental (35.8%) con 5 diagnósticos de encefalitis (10.2%). La tercera manifestación fueron las enfermedades neuromusculares (22.6%) que incluían 17 pacientes con **síndrome Guillain-Barré** (54.83%). En este grupo se encontraron diferencias significativas ya que presentaban con más frecuencia un SDRA moderado/grave ( $p<0.0002$  comparando con la ECV y  $p<0.01$  con la alteración del estado mental) y mayor estancia hospitalaria ( $p<0.002$  respecto a aquellos con ECV). Además, se observaron un 7.3% de convulsiones, 5.1% discinesias y 1.4% de mielitis. La tasa de mortalidad global fue del 29.7%.

**Tabla 11. Resumen de los resultados de los estudios acerca de otros síntomas neurológicos**

| ESTUDIO               | TAMAÑO MUESTRAL | EDAD MEDIA | PACIENTES CON OTROS SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS (%)      |
|-----------------------|-----------------|------------|--|
| Liguori et al.        | 103             | 55         | Deterioro del sueño (49.51%)<br>Depresión (37.96%) |
| Mao et al.            | 214             | 52.7       | Mareos (16.8%)                                     |
| Fan et al.            | 86              | 66.6       | Mialgias (17.4%)                                   |
| Abenza-Abildúa et al. | 30              | 57.4       | Síndrome confusional agudo (93.3%)                 |
| Rifino et al.         | 1760            | 64.9       | Síndrome Guillain-Barré (54.83%)                   |

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Discusión de los resultados obtenidos

La COVID-19 continúa siendo un reto tanto a nivel médico como de investigación (46). Con esta revisión sistemática hemos pretendido agrupar los principales síntomas neurológicos y complicaciones del SNC y SNP provocadas por la infección por SARS-CoV2 durante el curso de la COVID-19.

La mayoría de los estudios han sido realizados en pacientes que tuvieron que ser hospitalizados debido a la COVID-19 (26,29,44,30,32,33,36–39,41). En general, en esta muestra la edad media del paciente es de unos 55 años (aproximadamente), y las comorbilidades que más frecuentemente se han visto asociadas han sido la hipertensión arterial y la diabetes (29,33,35–39,41,44). La presencia de estas comorbilidades es importante ya que se ha demostrado su relación directa con una mayor gravedad de la COVID-19 (47). Asimismo, se han descrito casos de pacientes diabéticos infectados con SARS-CoV2 que presentan alteraciones en los niveles de glucosa que afectan a la homeostasis cerebral (46). También parece que la progresión de la COVID-19 de una forma leve a otra crítica se asocia con la dislipemia de los pacientes la cual puede ser agravada por el SARS-CoV2 (46).

Además, la sintomatología general de la COVID-19 que más se ha descrito en estos pacientes ha sido fiebre, tos, astenia, disnea y diarrea. A nivel cronológico, los síntomas neurológicos se notificaban más comúnmente los dos primeros días de ingreso y a partir del séptimo día de hospitalización (26) y las complicaciones neurológicas se desarrollaban a los 16 días de media (39). Además, analíticamente estos pacientes solían tener alterados los parámetros de respuesta inflamatoria (26,29,30,33,35,36) y coagulabilidad (29,33,35,36,39).

Como hemos podido observar hay un amplio espectro de síntomas neurológicos asociados al SARS-CoV2 siendo los más frecuentes los trastornos del gusto y del olfato, cefalea, mialgias, encefalopatía y síndrome confusional agudo. A pesar de que estos síntomas no son específicos de la infección por SARS-CoV2 ya que también se asocian a otras infecciones, Luigetti et al.(30) hallaron diferencias significativas al comparar los datos de los pacientes afectados con este virus con los de otros pacientes hospitalizados por síntomas gripales/respiratorios SARS-CoV2 negativos, observando que dichos síntomas neurológicos eran más frecuentes en SARS-CoV2 positivos. Asimismo, en el estudio realizado por Ceron et al.(45) objetivaron que la pérdida del gusto y/o olfato tenían una especificidad y un valor predictivo positivo altos en pacientes con resultado positivo en la prueba RT-PCR para el SARS-CoV2.

La disfunción olfativa asociada a rinorrea debido a una reacción inflamatoria en la mucosa nasal ha sido observada a lo largo de la historia en otras infecciones virales causadas por rinovirus, parainfluenza, Epstein-Barr y otros coronavirus (46). Sin embargo, la literatura existente hasta el momento indica mayor prevalencia de estas disfunciones en la COVID-19 (48), con ausencia de rinorrea y, por tanto, se plantea que el SARS-CoV2 siga una ruta de invasión directa al SNC a través de la lámina cribosa etmoidal (46). Esta vía de entrada al SNC junto con la diseminación por la circulación sistémica y la invasión del tejido neural asociada con su neurotropismo son las dos teorías más comúnmente aceptadas que explicarían la mayoría de los síntomas de la enfermedad (49).

Debido a esta asociación observada entre el SARS-CoV2 y la anosmia/ageusia muchos de los estudios se han realizado para describir las características y la prevalencia de esta sintomatología. Con la excepción del estudio realizado por Talavera et al. (38) que se llevó a cabo en población hospitalizada, en el resto los datos fueron recopilados mediante entrevistas telefónicas o cuestionarios online. De forma general se objetivó que la anosmia aparecía alrededor del cuarto día de la enfermedad (34,42,45) y tenía una duración media de 8 días (34,42), a pesar de que en varios estudios había un número considerable de pacientes que continuaban sin experimentar una recuperación completa del olfato al finalizar el período de seguimiento del estudio -30 días de media- (27,42,43,45). También se comprobó que en la mayoría de los pacientes la pérdida del sentido del olfato no era un síntoma aislado sino que se acompañaba de pérdida del gusto (27,34,42,43,45). El análisis de la población hospitalizada mostró una anosmia significativamente más frecuente en jóvenes, asociada con menos comorbilidades, una mayor sintomatología general sin embargo menor probabilidades de ingresar en UCI y una tasa de mortalidad inferior (38), similar a lo hallado en la revisión de Favas et al (47).

Otro de los síntomas neurológicos que más se ha descrito en estos pacientes ha sido la cefalea. Concretamente en dos estudios llevados a cabo por Membrilla et al.(28) (en pacientes atendidos en urgencias) y López et al.(44) (en pacientes hospitalizados) se analizó sus características fenotípicas y su asociación con otros síntomas. En ambos estudios los pacientes relataban un dolor de características opresivas, intenso y bilateral, más localizado a nivel frontal, que asociaba fotofobia y fonofobia. También coincidían en que había diversos factores que agravaban la cefalea como por ejemplo la actividad física, la tos o el movimiento de la cabeza. Muchos de estos pacientes tenían antecedentes personales de cefaleas, siendo la más frecuente la migraña en el estudio de Membrilla et al.(28) (observando además una asociación estadística entre la historia previa de migrañas y la duración de más de 24 horas de la cefalea) y la cefalea hipertensiva en el de López et al.(44).

En pacientes hospitalizados otra de las manifestaciones neurológicas más frecuentes observada durante el curso de la COVID-19 fue la alteración del estado mental (somnolencia, confusión, delirium, estupor o coma) (50). Según la OMS, puede ser un síntoma de presentación de la COVID-19 la alteración del nivel de conciencia incluso sin síntomas respiratorios (51). Asimismo, efectos directos de la invasión viral, síntomas derivados de la COVID-19 como la fiebre o la hipoxemia, la encefalopatía secundaria a la inflamación sistémica u otros factores asociados como la edad avanzada o la duración prolongada de la estancia hospitalaria pueden desencadenar estas alteraciones (50,51). En nuestra serie destaca la prevalencia del síndrome confusional agudo en el estudio de Abenza-Abildúa et al.(37), donde más del 90% de los pacientes ingresados en la UCI desarrollaron dicha manifestación, aunque el tamaño muestral del estudio era de 30 pacientes. En otros estudios como el llevado a cabo por Mao et al.(35) en 214 pacientes determinaron que su prevalencia en los pacientes hospitalizados (no en la UCI) era del 15%. No solamente se ha objetivado su frecuencia de aparición en hospitalizados sino que también se ha observado asociación con una mayor mortalidad (50).

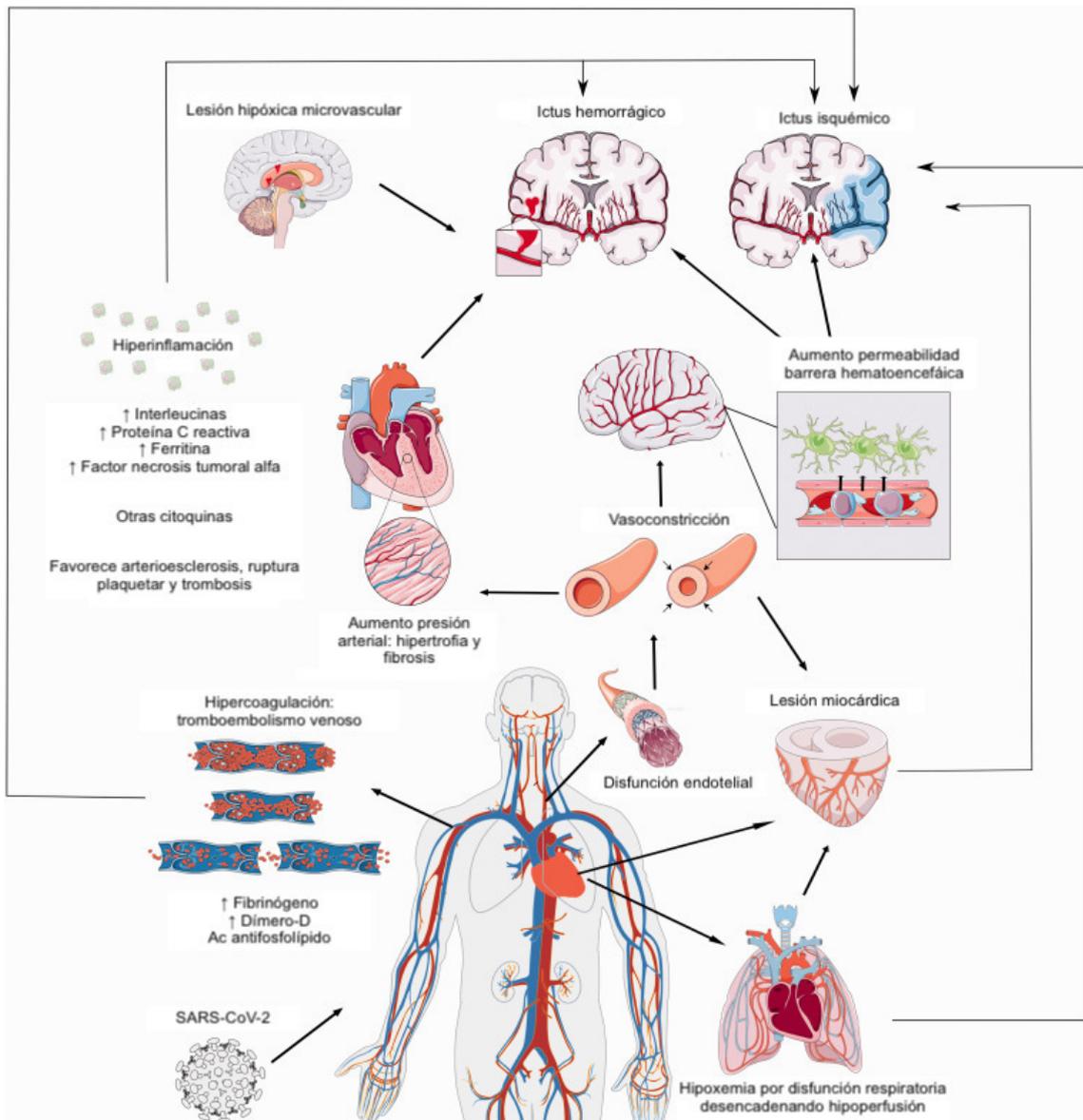
Además, estadísticamente se observaron hallazgos significativos en la asociación de la encefalopatía y la gravedad de la infección por SARS-CoV2, ya que esta manifestación neurológica era más habitual en pacientes más mayores (una edad media de 65.5 años) y con comorbilidades asociadas (31). Varios estudios sugieren que puede estar causado por un mecanismo indirecto de neuropatogenicidad, como la hipoxia (46). Como describen Correia et al.(52) no es la primera vez que se objetiva una asociación similar ya que varios estudios han descrito la asociación de virus de la familia Coronaviridae con casos de encefalomiелitis aguda diseminada. En nuestra revisión, Liotta et al.(31) observaron que el desarrollo de encefalopatía aumentaba el tiempo de hospitalización a una media de 17 días y disminuía las probabilidades de conseguir un resultado funcional favorable cuando fueran dados de alta. Estos hallazgos son similares a los de otras revisiones como la de Nepal et al.(53) donde observaron una mayor frecuencia de encefalopatía en varones de edad avanzada con comorbilidades (principalmente cardiovasculares) y una evolución grave de la enfermedad, con parámetros de inflamación sistémica y disfunción multiorgánica.

Menos habitual ha sido observar la presencia de convulsiones ni como síntoma preponderante durante el curso de la infección por SARS-CoV2 ni asociadas a mecanismos indirectos de neuropatogenicidad como por ejemplo por la fiebre, la hipoxia o el distress respiratorio (46). En el estudio específico acerca del riesgo de convulsionar llevado a cabo por Lu et al.(32) no se registró ninguna crisis convulsiva a pesar de evidenciarse mecanismos indirectos como la hipoxia que podían desencadenarlas. Abenza-Abildúa et al.(37) realizaron un electroencefalograma a todos sus pacientes sin hallar tampoco anomalías epileptiformes. Sí que se notificaron un 7.3% de convulsiones en el estudio realizado por

Rifino et al.(39) y una crisis convulsiva con pérdida del nivel de conciencia en el estudio de Mao et al.(35). Estos datos concuerdan con los obtenidos en otras revisiones sistemáticas como la llevada a cabo por Chen et al.(46) y Asadi-Pooya et al.(54) en las que sugieren que la infección por SARS-CoV2 no aumenta el riesgo de sufrir convulsiones. Así pues, si una paciente con COVID-19 presenta una crisis convulsiva se debe tratar de determinar la etiología que ha desarrollado esa convulsión, siendo las más frecuentemente implicadas la hipoxia o los trastornos metabólicos (54).

Por otro lado, la complicación neurológica que más se ha evidenciado en esta serie de estudios ha sido el desarrollo de un ictus. En todos los estudios en los que se han observado esta complicación el predominio ha sido en forma de ictus isquémico (29,33,35,36,39–41) principalmente por oclusión de una arteria cerebral grande (29,41), similar a lo que había sido descrito en otros estudios (55). Esta manifestación se ha visto en una población mayor de 50 años, la mayoría varones y con comorbilidades asociadas. Por tanto, se trataba de pacientes que contaban con factores de riesgo predisponentes a desarrollar un ictus (47). Asimismo, presentaban parámetros analíticos de una respuesta inflamatoria aumentada e hipercoagulabilidad (29,33,35,36,39). Se ha demostrado que la elevación estos parámetros, como el marcador coagulatorio dímero-D, junto con otros factores de disfunción endotelial aumentan el riesgo de padecer una enfermedad cerebrovascular (Figura 5) (46,56). En este sentido el aumento de la incidencia de las complicaciones tromboembólicas ha sido objetivada en otras revisiones como la llevada a cabo por Whittaker et al.(49), concluyendo que el aumento de esta predisposición se debe a la naturaleza tromboinflamatoria del SARS-CoV2 y no solamente es debida a las comorbilidades cardiovasculares y metabólicas de los pacientes o a la estancia hospitalaria prolongada.

En cuanto a posibles diferencias de género en el grado de afectación de la enfermedad, Trifan et al.(33) encontraron una significativa mayor sintomatología de la enfermedad en las mujeres afectadas por el COVID-19 mientras que los hombres ingresaban en UCI con mayor frecuencia. Por último destacar que con el desarrollo de este tipo de complicaciones neurológicas las tasas de mortalidad aumentan, variando entre 30% (33,39) y 64% (29,36).



**Figura 5. Representación general de los mecanismos que favorecen el desarrollo de un ictus en pacientes SARS-CoV2 positivos.** Los principales mecanismos de activación de la coagulación con aumento del fibrinógeno y dímero-D, son la invasión viral directa a través del receptor de la ECA-2 causando disfunción endotelial y lesión miocárdica, la activación incontrolada del sistema inmune con la llamada “tormenta de citoquinas” y el desajuste en la autorregulación cerebral por la hipoxemia e hipoperfusión (Adaptada de Nannoni et al., 2020) (56).

Junto con el ictus, a lo largo de estos meses una de las complicaciones neurológicas del SNP cuya asociación con la COVID-19 más se ha planteado es el síndrome de Guillain-Barré, ya que ha habido un aumento de su incidencia durante la pandemia (55). En esta revisión, hemos encontrado algunos casos del síndrome de Guillain-Barré observando una asociación estadísticamente significativa entre dicho síndrome y un distress de mayor gravedad, necesitando una estancia hospitalaria más prolongada (39).

Asimismo fue hallado un caso de síndrome de Miller-Fisher, una variante autoinmune del Guillain-Barré que también se manifiesta días o semanas más tarde de la infección viral (41). Al tratarse de casos esporádicos y hallados con la misma frecuencia en otras revisiones sistemáticas (46,49) actualmente no está claro si la COVID-19 aumenta la incidencia de estos síndromes o si se trata de una mera coincidencia (57). Sin embargo, y a pesar de que se necesitan más investigaciones, en varias series ha surgido la hipótesis de que el SARS-CoV2 se relacione más con el subtipo desmielinizante del síndrome que con la variante axonal (57,58).

El neurotropismo del SARS-CoV2 parece influir en una evolución más grave de la COVID-19, con mayores tasas de hospitalización (26,29,30,34,38,40,41) y mortalidad (29,31,33,36,37,39). Sin embargo, serían necesarios más estudios para aclarar el efecto que tienen las complicaciones neurológicas desarrolladas durante la COVID-19 sobre la mortalidad y morbilidad de estos pacientes (49).

## **7.2. Limitaciones del estudio**

En cuanto a las limitaciones que presenta esta revisión sistemática, muchos de los estudios han sido realizados durante el período de confinamiento total. En ese momento los datos más accesibles eran los de los pacientes que estaban hospitalizados por lo que la gran mayoría de los estudios que conforman esta revisión se basaron en este grupo de usuarios. La literatura evidencia que, debido a la gravedad de la enfermedad, la frecuencia de síntomas neurológicos es mayor en esta población (48) y, por tanto, los resultados no serían representativos de la población general (49). Así pues, serían necesarios más estudios para poder comparar si la frecuencia de las manifestaciones neurológicas en el resto de la población es igual o menor a la de los hospitalizados y qué diferencias se encuentran.

Los participantes de los distintos estudios tienen que cumplir una serie de criterios de inclusión para formar parte de éstos. De esta manera se está cometiendo un sesgo de selección y no se está siguiendo ninguna secuencia aleatorizada. Otro aspecto a tener en cuenta es que los estudios que componen esta revisión son del tipo observacional, y en nuestro caso la mayoría eran estudios en los que solamente se analiza al grupo de expuestos, por lo que el riesgo de sesgo de estos estudios es alto. Por tanto, serían necesarios estudios experimentales que eliminen estos sesgos y aumenten la fiabilidad y validez de los resultados. Asimismo, la mayoría de los estudios se realizaron de forma retrospectiva, lo que ha supuesto que existan exploraciones o pruebas complementarias que no fueron realizadas en aquel momento y que de haber sido realizadas podrían haber aportado datos relevantes para clarificar las manifestaciones.

Además, la mayoría de los estudios se centran en la fase aguda de la enfermedad con una duración del seguimiento limitada, lo que supone que hay algún estudio en el cual sigue persistiendo el síntoma al finalizar el seguimiento, como por ejemplo sucede con la anosmia (27,42,43,45). Por otro lado, tampoco se han estudiado la aparición de los síntomas a largo plazo, lo que hubiera sido útil para dilucidar si la tormenta de citoquinas proinflamatorias que daña el pulmón también podría dañar al SNC, por lo que sería conveniente diseñar más estudios que evalúen el impacto a largo plazo de la COVID-19 en las funciones neurológicas.

Al igual que sucede con otros coronavirus, se ha visto una prevalencia elevada de síntomas neurológicos en la COVID-19 que sugiere la posibilidad de que el SARS-CoV2 sea un virus neurotrópico (48). Sin embargo, acaba de cumplirse un año desde el inicio de la pandemia por lo que todavía son necesarios muchos más estudios que terminen por clarificar si las manifestaciones neurológicas se relacionan directamente con la infección por SARS-CoV2 o si son producidas por mecanismos indirectos derivados del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Como en todas las revisiones sistemáticas una limitación inevitable es con la que contamos es el sesgo de publicación, que condiciona el hecho de encontrar resultados positivos debido a la no publicación de los estudios que no encuentran diferencias estadísticamente significativas. También se ha limitado la revisión a los artículos publicados en inglés o español, por lo que puede faltar información que esté publicada en otros idiomas.

Al tratarse de un trabajo de final de grado el proceso de búsqueda sistemática y selección de los estudios, evaluación de la calidad metodológica y extracción y análisis de los resultados solamente fue llevado a cabo por un investigador.

Esta revisión pretendía agrupar cuáles eran las manifestaciones neurológicas más frecuentemente asociadas al SARS-CoV2. Para futuras revisiones, una búsqueda más exhaustiva, en más bases de datos y focalizada en una sola manifestación puede favorecer el análisis de los resultados. En nuestro caso, contar con una amplia variedad de manifestaciones neurológicas suponía tener estudios heterogéneos y no disponíamos de instrumentos comunes entre ellos para transformar las variables cualitativas en cuantitativas y poder comparar los estudios de manera más adecuada. Además, a esta heterogeneidad también puede haber contribuido el hecho de que muchos de los estudios mostraron mala calidad metodológica según la escala SIGN.

Por último, y a pesar de contar con varias limitaciones, esta revisión sistemática supone una primera aproximación para conocer las principales manifestaciones neurológicas derivadas de la infección por SARS-CoV2, principalmente en aquellos y aquellas pacientes con un curso más grave de la COVID-19 precisando ingreso hospitalario. Conocer las complicaciones neurológicas y la frecuencia de las mismas, que han sido detalladas en esta revisión, puede como un apropiado punto de inicio para futuras investigaciones que traten de favorecer su prevención en la práctica clínica.

## 8. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta revisión sistemática son:

1. Los síntomas neurológicos que más frecuentemente se presentan durante la COVID-19 en nuestra serie son disfunciones del olfato y/o gusto, cefalea, alteraciones del estado mental y mialgias. A pesar de que sintomatología puede ser encontrada en otras infecciones virales la alteración del olfato y/o gusto parece estar más asociada con la infección por SARS-CoV2. De esta manera, y debido a su aparición en las fases iniciales de la COVID-19, su identificación podría conducir a un diagnóstico temprano de la enfermedad.
2. La disfunción olfativa y la cefalea representan los síntomas más comúnmente asociados a la infección. Las características típicas de la cefalea que más han descrito son un dolor opresivo, de intensidad moderada-grave, bilateral y más localizado a nivel frontal. Además, asocia otros síntomas como fotofobia y fonofobia y empeora con la tos o al realizar esfuerzos físicos.
3. El estado de hipercoagulabilidad y de respuesta inflamatoria aumentada junto con las comorbilidades de los pacientes, predisponen al desarrollo de complicaciones neurológicas, siendo la enfermedad cerebrovascular la más comúnmente asociada. Asimismo, se ha objetivado un claro predominio del ictus isquémico frente al hemorrágico, principalmente por oclusión de una arteria cerebral grande. Además, esta complicación neurológica aumenta las tasas de mortalidad durante el curso de la enfermedad.
4. Una manifestación neurológica con alta prevalencia en los pacientes hospitalizados por COVID-19 es la alteración del nivel de conciencia. Esta manifestación puede ser debido a los efectos de la invasión viral del SARS-CoV2, factores precipitantes intrínsecos del paciente (edad avanzada, comorbilidades) o derivados de la COVID-19 (hipoxemia, fiebre).
5. La encefalopatía se asocia con mayor frecuencia a un curso grave de la infección por SARS-CoV2, siendo más frecuente en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas.
6. No es una manifestación común de la COVID-19 el desarrollo de convulsiones ni se ha asociado mayor riesgo de aparición por la infección SARS-CoV2. En caso de desarrollarse, habría que buscar otras causas que pueden desencadenarlas como por ejemplo la hipoxia.

7. Hasta el momento actual no se ha encontrado evidencia suficiente para afirmar que existe una relación causal entre la infección por SARS-CoV2 y el síndrome de Guillain-Barré por lo que son necesarios más estudios que determinen si existe dicha asociación.
  
8. Al igual que sucede en coronavirus, el SARS-CoV2 tiene propiedades neurotrópicas pero su vía de entrada al SNC continúa en investigación. Las teorías sugieren que podría acceder directamente a través del nervio olfativo, por diseminación hematológica, o causar daño cerebral de forma indirecta, por la respuesta inflamatoria sistémica que provoca. Por tanto, hacen falta más estudios para determinar con certeza cómo se produce la neuroinvasión del SARS-CoV2.
  
9. Las comorbilidades que más frecuentemente se han visto asociada en estos pacientes han sido la hipertensión arterial y la diabetes mellitus y los síntomas generales no neurológicos más común es han sido fiebre, tos, astenia, disnea y diarrea.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de sanidad igualdad y asuntos sociales. Información Científica-Técnica Coronavirus. Cent Coord Alertas y Emergencias Sanit. 2021;1:73.
2. Mcfee RB. Disease-a-Month CoV2 ). 2020;66.
3. General S, Consumo DESY. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Minist Sanid - Gob España [Internet]. 2021;1–2.
4. Bai YX, Xu YH, Wang X, Sun C, Guo Y, Qiu S, et al. Advances in SARS-CoV-2: A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(17):9208–15.
5. WHO Guidance Note. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2 : China Part (14 January-10 February 2021). *World Heal Organ.* 2021;(February):120.
6. COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/#ccaa>
7. de Seze J. The neurological manifestations of COVID-19. *Prat Neurol - FMC.* 2020;11(3):145–6.
8. Nilea SH, Nilea A, Qiu J, Lib L, Jiach X, Kaia G. Cytokine and Growth Factor Reviews. 2020;(January).
9. World Health Organization. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2.Orientaciones provisionales.11 de septiembre de 2020. *World Heal Organ.* 2020;
10. ¿Qué vacunas tendremos disponibles en España? | Vacunación COVID-19 Gobierno de España [Internet]. [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.vacunacovid.gob.es/preguntas-y-respuestas/que-vacunas-tendremos-disponibles-en-espana>
11. Papadakis GZ, Millo C SC. *J Alzheimers Dis. Physiol Behav.* 2011;176(1):139–48.
12. 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.* 2020;41(10):2657–69.
13. Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, Klironomos S, Kollia E, Öhberg C, et al. Neurological manifestations of coronavirus infections: A systematic review. *medRxiv.* 2020;(May).
14. 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* [Internet]. 2020;267(8):2179–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
15. Calcagno N, Colombo E, Maranzano A, Pasquini J, Keller Sarmiento IJ, Trogu F, et al. Rising evidence for neurological involvement in COVID-19 pandemic. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1339–41.
16. Erickson MA, Rhea EM, Knopp RC, Banks WA. Interactions of sars-cov-2 with the blood–brain barrier. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1–28.
17. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol.* 2020;26(5):619–30.
18. Res M, Ruts C, Hospital CR, Sciences M, Committee IE, Crh-smims S. Prevalence of. 2018;152(May):517–20.
19. Wang L, Shen Y, Li M, Chuang H, Ye Y, Zhao H, et al. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-

- analysis. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(10):2777–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2>
20. Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(3):587–95. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>
  21. Higgins J [Ed], Green S [Ed]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. Cochrane Collab [Internet]. 2011;(March):1–639. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
  22. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4–10.
  23. QUADAS | Bristol Medical School: Population Health Sciences | University of Bristol [Internet]. [cited 2021 Apr 28]. Available from: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/>
  24. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2021 Apr 28]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
  25. Manterola D C, Zavando M D. Cómo interpretar los “Niveles de Evidencia” en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. 2009;61(6):582–95.
  26. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020;88(May):11–6.
  27. 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. *Neurología*. 2020;35(9):633–8.
  28. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020;60(10):2176–91.
  29. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279–84.
  30. Luigetti M, Iorio R, Bentivoglio AR, Tricoli L, Riso V, Marotta J, et al. Assessment of neurological manifestations in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2322–8.
  31. 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*. 2020;7(11):2221–30.
  32. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020;61(6):e49–53.
  33. Trifan G, Goldenberg FD, Caprio FZ, Biller J, Schneck M, Khaja A, et al. Characteristics of a Diverse Cohort of Stroke Patients with SARS-CoV-2 and Outcome by Sex. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):1–8.
  34. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(5):436–9.
  35. 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):683–90.
36. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H, et al. Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Front Neurol.* 2020;11(July):1–10.
  37. Moreno-arrones BR. Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV-2. 2020;35(9).
  38. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;419(August).
  39. Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol* [Internet]. 2020;(0123456789):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10251-5>
  40. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(10):875–82.
  41. Mahammed A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, et al. Imaging of neurologic disease in hospitalized patients with COVID-19: An italian multicenter retrospective observational study. *Radiology.* 2020;297(2):E270–3.
  42. Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, et al. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1236–41.
  43. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - An observational cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;49(1):1–6.
  44. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1432–42.
  45. Salmon Ceron D, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel AL, et al. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study. *J Infect.* 2020;81(4):614–20.
  46. Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(2):392–402. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>
  47. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. Vol. 41, *Neurological Sciences.* 2020. 3437–3470 p.
  48. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;42(1):39–46.
  49. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14–22.
  50. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;95(December 2020).

51. Cipriani G, Danti S, Nuti A, Carlesi C, Lucetti C, Di Fiorino M. A complication of coronavirus disease 2019: delirium. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020;120(4):927–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01401-7>
52. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JL de S, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2020;37(May):27–32.
53. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review. *Crit Care*. 2020;24(1):1–11.
54. Asadi-Pooya AA, Simani L, Shahisavandi M, Barzegar Z. COVID-19, de novo seizures, and epilepsy: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021;42(2):415–31.
55. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):458–66.
56. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137–49.
57. Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, Papri N, Jahan I, Azam R, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):335–43.
58. De Sanctis P, Doneddu PE, Viganò L, Selmi C, Nobile-Orazio E. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. A systematic review. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2361–70.

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Características de la anosmia en COVID-19 - Klopfenstein et al.

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Adultos (≥18 años) con COVID-19 confirmada que fueron examinados en la consulta de enfermedades infecciosas u hospitalizados
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### Comparability

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱ → Prevalencia y características de la anosmia
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

#### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱
- c) self report → Se citó a los pacientes 7 días después de los primeros síntomas y cada semana hasta la recuperación para controlar la evolución clínica
- d) no description

#### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → Tras 28 días de seguimiento solamente 1 paciente no había recuperado el olfato. El 80% lo recuperaron en los primeros 14 días
- b) no

#### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱ → Dos pacientes (4%) fallecieron
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Enfermedad cerebrovascular aguda tras COVID-19 - Li et al.

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Un total de 219 pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado fueron admitidos en el Hospital de Huazhong
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### Comparability

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

ACV tras infección por SARS-CoV2  
Severidad de la COVID-19

### Outcome

#### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱ → Todos los síntomas neurológicos fueron revisados y confirmados por dos neurólogos capacitados
- b) record linkage ✱
- c) self report
- d) no description

#### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → El ACV se produce a los 12 días de media desde el inicio de la enfermedad y el seguimiento fue de 2 meses
- b) no

#### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱ → Siete pacientes con ACV (3'2%) fallecieron
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Anosmia y ageusia de nueva aparición en pacientes adultos diagnosticados con infección SARS-CoV2 - Patel et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✳
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✳ → 141 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (92 fueron tratados en el hospital y 49 hospitalizados y posteriormente dados de alta)
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✳
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✳ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
  - b) structured interview ✳
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✳
  - b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### Comparability

Prevalencia y duración de la anosmia y/o ageusia  
Severidad de la COVID-19

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✳
  - b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✳
  - b) record linkage ✳
  - c) self report → Cuestionarios estandarizados mediante telefónicas para verificar la sintomatología y el tiempo de resolución de los síntomas clínicos
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✳
  - b) no → Al final del periodo de recogida de datos 45 pacientes continuaban con anosmia/hiposmia
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✳ → No hay pérdidas
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✳
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### Selection Evaluación de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 - Luigetti et al.

#### 1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation \* → Caso COVID-19 confirmado por RT- PCR
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

#### 2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases \* → Pacientes consecutivos hospitalizados (no en UCI) por COVID-19
- b) potential for selection biases or not stated

#### 3) Selection of Controls

- a) community controls \*
- b) hospital controls → Población hospitalizada en el mismo periodo por síntomas gripales/respiratorios, con resultado negativo para el SARS-CoV2
- c) no description

#### 4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) \* → Para considerar a un paciente negativo para el SARS-CoV2, los hisopos nasales o de garganta debían repetirse y resultar negativos dos veces.
- b) no description of source

### Comparability

#### 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
- b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Exposure

↓  
Manifestaciones neurológicas en hospitalizados SARS-CoV2 positivo o negativo

#### 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) \*
- b) structured interview where blind to case/control status \*
- c) interview not blinded to case/control status → Los síntomas subjetivos fueron recogidos por los médicos al ingreso o durante la hospitalización
- d) written self report or medical record only
- e) no description

#### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes \* → Entrevista clínica
- b) no

#### 3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups \*
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Manifestaciones neurológicas frecuentes y morbilidad asociada a la encefalopatía en pacientes con COVID-19 - Liotta et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✳
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✳
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers → 509 pacientes consecutivos ingresados por COVID-19 en Northwestern Medicine Healthcare (NMHC)
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✳
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✳ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
  - b) structured interview ✳
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✳
  - b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✳
  - b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Manifestaciones neurológicas y encefalopatía  
Severidad de la COVID-19 ↑

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✳
  - b) record linkage ✳ → Registros médicos y plantillas electrónicas del NMHC System
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✳ → El 82.3% de los pacientes manifestó algún síntoma neurológico durante los 90 días de seguimiento
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✳
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✳ → 43 pacientes (8.4%) fallecieron
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### Selection Síntomas neurológicos subjetivos ocurren frecuentemente en pacientes con infección SARS-CoV2 - Liguori et al.

#### 1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation \* → Caso COVID-19 confirmado por RT- PCR
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

#### 2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases \* → 103 pacientes hospitalizados que cumplían los criterios de inclusión
- b) potential for selection biases or not stated

#### 3) Selection of Controls

- a) community controls \*
- b) hospital controls
- c) no description

#### 4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) \*
- b) no description of source

### Comparability

#### 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \* → Síntomas neurológicos subjetivos
- b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Exposure

#### 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) \*
- b) structured interview where blind to case/control status \*
- c) interview not blinded to case/control status \* → Al ingreso o durante la hospitalización se realizaba una entrevista para investigar la presencia de síntomas neurológicos subjetivos
- d) written self report or medical record only
- e) no description

#### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes \*
- b) no → La muestra solamente se compone de casos

#### 3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups \*
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Seguimiento de la recuperación temprana de la anosmia durante la pandemia COVID-19 - Hopkins et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \* → Encuesta a pacientes que contactaron debido a la presencia de anosmia
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report → Solamente a 15 pacientes se les realizó la RT-PCR para COVID-19
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \* → Estudio observacional cohortes prospectivo
  - b) no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \* → Características trastornos olfato y gusto y tasas de recuperación temprana
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report → Encuesta online
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no → A las 3 semanas un 30% no habían recuperado totalmente el olfato
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \* → No hay pérdidas
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan - Mao et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✳
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✳
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers → 214 pacientes consecutivos hospitalizados por COVID-19
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✳
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✳ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
  - b) structured interview ✳
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✳
  - b) no → Estudio observacional retrospectivo

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✳
  - b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) →

Manifestaciones neurológicas  
Severidad de la COVID-19

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✳
  - b) record linkage ✳
  - c) self report → Entrevista a los pacientes, a sus familiares o a sus médicos acerca de los síntomas neurológicos
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✳ → La mayoría de las manifestaciones neurológicas se produjeron al principio de la enfermedad
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✳
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✳
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Manifestaciones neurológicas en pacientes críticos con COVID-19 - Fan et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers → 86 pacientes ingresados en la UCI por COVID-19
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
  - b) structured interview ✱
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✱
  - b) no → Estudio observacional retrospectivo

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱
  - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Manifestaciones neurológicas  
ACV isquémico

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✱
  - b) record linkage ✱ → Registros médicos electrónicos
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
  - b) no → La mediana de duración del seguimiento fue de 35 días y algunos pacientes con complicaciones neurológicas seguían hospitalizados en el momento del análisis
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost → Al ser pacientes ingresados en la UCI informan que la mortalidad fue alta (64%) y que hay datos incompletos
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV2 - Abenza- Abildúa et al.

#### Selection

##### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → 30 pacientes consecutivos ingresados en la UCI por COVID-19
- d) no description of the derivation of the cohort

##### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

##### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

##### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no → Estudio observacional retrospectivo

#### Comparability

##### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱ → Complicaciones neurológicas e los pacientes con la infección más grave por SARS-CoV2
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Outcome

##### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱
- c) self report → Se realiza la evaluación neurológica en las primeras 48 horas tras finalizar el ingreso en UCI y salir a planta de hospitalización convencional
- d) no description

##### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → El tiempo medio entre el inicio de la infección respiratoria y la sintomatología neurológica fue de 9,63 ± 4,1 días
- b) no

##### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱ → Evalúan a los pacientes dados de alta de la UCI
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

La anosmia se asocia con una menor mortalidad hospitalaria en COVID-19 -Talavera et al.

### Selection

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Pacientes consecutivos ingresados por COVID-19 que cumplieran los criterios de inclusión
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### Comparability

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Mortalidad intrahospitalaria pacientes COVID-19 con anosmia  
Anosmia e ingreso en UCI ↑

### Outcome

#### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱
- c) self report → Entrevista clínica acerca de la disfunción olfativa
- d) no description

#### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → El seguimiento mínimo fue de 20 días, a partir de los cuales el riesgo de complicaciones por la enfermedad es menor
- b) no

#### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost ✱
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Se han recogido y analizado cuidadosamente todos los datos, aunque algunos pueden estar incompletos (gestionados mediante un análisis completo de los casos)

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### **Selection**      Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles - Barón-Sánchez et al.

#### 1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation ✳
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description** → No todos los casos COVID-19 fueron confirmados por RT- PCR

#### 2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases ✳
- b) potential for selection biases or not stated** → Los pacientes incluidos en nuestra muestra fueron compañeros sanitarios y sus allegados

#### 3) Selection of Controls

- a) community controls ✳
- b) hospital controls
- c) no description**

#### 4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) ✳
- b) no description of source**

### **Comparability**

#### 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) ✳** → Evolución clínica de los trastornos del olfato y el gusto
- b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Exposure**

#### 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✳
- b) structured interview where blind to case/control status ✳
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only** → Encuesta online o telefónica
- e) no description

#### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes ✳
- b) no** → La muestra solamente se compone de casos

#### 3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups ✳
- b) non respondents described**
- c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection** Manifestaciones neurológicas en 1760 pacientes COVID-19 hospitalizados - Rifino et al.

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Pacientes hospitalizados por COVID-19
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### **Comparability**

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱ → Principales complicaciones neurológicas en pacientes COVID-19
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

#### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱ → Pacientes con síntomas neurológicos fueron evaluados mediante exámenes neurológicos estándar, exámenes neurofisiológicos, registros ENG-EMG, TC y/o RM. Todo esto bajo la supervisión de 10 neurólogos
- b) record linkage ✱
- c) self report
- d) no description

#### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → Tras dos meses, han podido interceptar la mayoría de las complicaciones neurológicas relevantes. Las complicaciones se manifestaron después de una mediana de 16 días (rango 1-64 días)
- b) no

#### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost ✱
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

La tasa de mortalidad global durante la hospitalización fue del 29,7%.

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

### **Selection**      Dolor de cabeza como síntoma cardinal de la COVID-19 - Membrilla et al.

#### 1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation ✳
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description → No todos los casos COVID-19 fueron confirmados por RT- PCR

#### 2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases ✳ → Pacientes que acudieron al servicio de urgencias y cumplían los criterios de inclusión
- b) potential for selection biases or not stated

#### 3) Selection of Controls

- a) community controls ✳
- b) hospital controls
- c) no description

#### 4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) ✳
- b) no description of source

### **Comparability**

Semiología cefalea asociada a la COVID-19  
Cefalea que requiere acudir a urgencias  
Cefalea en casos probables o confirmados COVID-19

#### 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) ✳
- b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Exposure**

#### 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✳
- b) structured interview where blind to case/control status ✳
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only → Un especialista en cefaleas diseñó un cuestionario estructurado que contenía los principales aspectos semiológicos del dolor de cabeza
- e) no description

#### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes ✳
- b) no → La muestra solamente se compone de casos

#### 3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups ✳
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection** Nuevos hallazgos de convulsiones sintomáticas agudas y factores de riesgo en la enfermedad por coronavirus 2019 - Lu et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✳
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✳
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers → Se identificaron e inscribieron consecutivamente las 304 personas dadas de alta o fallecidas en los hospitales participantes
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✳
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✳ → Caso COVID-19 confirmado por RT- PCR
  - b) structured interview ✳
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✳
  - b) no → Estudio observacional retrospectivo

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✳
  - b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Incidencia y riesgo de convulsiones sintomáticas en pacientes COVID-19 Severidad COVID-19 ↑

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✳
  - b) record linkage ✳ → Registros médicos electrónicos
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✳ → Durante la fase aguda de la enfermedad (1 mes) no se desarrolló ninguna convulsión a pesar de que un 27% tenían factores que podían precipitarlas
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✳
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✳ → Diez pacientes (6'1% fallecieron)
  - c) follow up rate < \_\_\_\_% (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Caracterización fenotípica del dolor de cabeza agudo atribuido a SARS-CoV2 - López et al.

#### Selection

##### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Cribado sistemático a todos los pacientes que ingresaban por COVID-19
- d) no description of the derivation of the cohort

##### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

##### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → Caso COVID-19 confirmado por RT- PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

##### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱ → Estudio observacional prospectivo
- b) no

#### Comparability

##### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱ → Fenotipo cefalea por SARS-CoV2
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### Outcome

##### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱
- c) self report → Entrevistas por neurólogos sobre la cefalea
- d) no description

##### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
- b) no → En el momento de finalizar la encuesta, la cefalea persistía en 48 pacientes (45,2%)

##### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost ✱
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Datos incompletos gestionados con análisis de casos completos

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection**      Complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de COVID-19 en 153 pacientes - Varatharaj et al.

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Pacientes hospitalizados por COVID-19
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### **Comparability**

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱ → Complicaciones neurológicas de la COVID-19
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

#### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱ → Registros médicos electrónicos
- c) self report
- d) no description

#### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → En 1 mes de seguimiento se notificaron 153 casos
- b) no

#### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

Datos clínicos completos disponibles para 125 (82%) de 153 pacientes. Faltan 36 = 24%.

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection** Características de una cohorte diversa de pacientes con ictus con SARS-CoV2 y resultados por sexo - Trifan et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✱
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✱
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers → Pacientes hospitalizados por COVID-19 con evidencia radiológica de accidente cerebrovascular
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✱ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
  - b) structured interview ✱
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✱
  - b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✱
  - b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

ACV por COVID-19  
Rol del sexo ↑

### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✱
  - b) record linkage ✱ → Registros médicos electrónicos
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱ → Durante estos dos meses el 77% tenía pruebas de neuroimagen de ACV agudo
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✱
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost ✱
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

La evaluación del ictus fue incompleta en algunos casos y 25 pacientes (30'12%) fallecieron ↓

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection Autodiagnóstico de pérdida del olfato sin obstrucción nasal para identificar COVID-19 - Ceron et al.

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✳
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✳
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers → Pacientes consecutivos que consultaron por anosmia reciente (igual o inferior a 7 días)
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort ✳
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) ✳ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
  - b) structured interview ✳
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes ✳ → Estudio observacional cohortes prospectivo
  - b) no

### Comparability

Estado de la COVID-19 en pacientes con anosmia  
Precisión diagnóstica de la pérdida del olfato o gusto autoinformada

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✳
  - b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment ✳
  - b) record linkage ✳
  - c) self report → Entrevista telefónica en el día 7 (+/-2 días) repetida en el día 15 (+/-2 días) para seguir las características de su disfunción olfativa así como la evolución de la enfermedad COVID-19
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✳
  - b) no → A los 15 días de seguimiento solamente habían tenido una recuperación total el 27.1%
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for ✳ → No hay pérdidas
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✳
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### **Selection** Imágenes de enfermedad neurológica en pacientes hospitalizados con COVID-19 - Mahammedi et al.

#### 1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community ✳
- b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community ✳
- c) selected group of users eg nurses, volunteers → Pacientes consecutivos hospitalizados por COVID-19 que cumplían los criterios de inclusión
- d) no description of the derivation of the cohort

#### 2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✳
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort → La muestra se compone únicamente de sujetos expuestos

#### 3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✳ → COVID-19 confirmado con RT-PCR
- b) structured interview ✳
- c) written self report
- d) no description

#### 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✳
- b) no → Estudio observacional cohortes retrospectivo

### **Comparability**

#### 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) ✳ → Pruebas de imágenes de la enfermedad neurológica en pacientes COVID-19
- b) study controls for any additional factor ✳ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### **Outcome**

#### 1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✳
- b) record linkage ✳ → Registros médicos electrónicos
- c) self report
- d) no description

#### 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✳ → Pruebas de imagen a los 108 pacientes durante ese mes
- b) no

#### 3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for ✳ → No hay pérdidas
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✳
- c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

**ANEXO 2:** Tabla resumen estudios incluidos en la revisión

| Nombre del estudio  | Autor, fecha y país                          | Tipo de estudio              | Descripción muestra  | Exposición/intervención   | Resultados  | Variables de ajuste  | Nivel de evidencia científica | Riesgo de sesgo |
|---|--|------------------------------|--|---|---|--|-------------------------------|-----------------|
| <b>Características de la anosmia en COVID-19</b>  | Klopfenstein et al.<br>Abril 2020<br>Francia | Cohortes retrospectivo       | Tamaño muestral: 54<br><br>Sexo: 18 hombres y 36 mujeres<br><br>Edad media: 47 (±16)       | Prevalencia y características de la anosmia en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)                    | La mitad de los pacientes con COVID-19 presentan anosmia y en más del 80% de los casos se asocia con disgeusia. Suele resolverse en menos de 28 días                          | Edad, sexo, consumo actual tabaco, comorbilidades, características de la anosmia, otros síntomas y hospitalización                             | 2-                            | Moderado        |
| <b>Enfermedad cerebrovascular aguda tras COVID-19</b>   | Li et al.<br>Junio 2020<br>China             | Serie de casos retrospectivo | Tamaño muestral: 219<br><br>Sexo: 89 hombres y 130 mujeres<br><br>Edad media: 53.3 (±15.9) | Desarrollo de un ictus tras infección por SARS-CoV2 (confirmado con RT-PCR)                           | No es infrecuente padecer un ictus en pacientes con COVID-19, siendo más propensos los mayores, con una infección grave y factores de riesgo cardiovascular y cerebrovascular | Edad, sexo, consumo tabaco y alcohol, comorbilidades, tipo de ictus, PA, glucosa, gravedad y tiempo entre el inicio de la infección y el ictus | 3                             | Moderado        |
| <b>Anosmia y ageusia de nueva aparición en pacientes adultos diagnosticados con infección SARS-CoV2</b> | Patel et al.<br>Mayo 2020<br>Reino Unido     | Cohortes retrospectivo       | Tamaño muestral: 141<br><br>Sexo: 83 hombres y 58 mujeres<br><br>Edad media: 45.6 (20–93)  | Prevalencia de anosmia de nueva aparición y/o ageusia asociada en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR) | Más de la mitad de los pacientes positivos tienen anosmia y ageusia, lo que sugiere que deberían realizar autoaislamiento   | Edad, sexo, síntomas, cronología, características de la anosmia y hospitalización  | 2-                            | Moderado        |

|   |   |                                 |  |  |  |  |    |          |
|---|---|---------------------------------|--|--|--|--|----|----------|
| <b>Evaluación de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19</b>                        | Luigetti et al.<br>Julio 2020<br>Italia         | Casos y controles retrospectivo | Tamaño muestral: 431<br>Sexo: 251 hombres y 180 mujeres<br>Edad media: 70.2 (± 13.9) | Manifestaciones neurológicas en hospitalizados por COVID-19 (confirmada con RT-PCR)  | Pacientes con COVID-19 suelen tener manifestaciones neurológicas, siendo la hiposmia y la afectación muscular las más frecuentes   | Edad, sexo, comorbilidades, síntomas, P/F<200, SARS-CoV2 positivo, tratamiento, PCR, Dímero D, IL-6              | 2- | Moderado |
| <b>Manifestaciones neurológicas frecuentes y morbilidad asociada a la encefalopatía en pacientes con COVID-19</b> | Liotta et al.<br>Octubre 2020<br>Estados Unidos | Cohortes retrospectivo          | Tamaño muestral: 509<br>Sexo: 281 hombres y 228 mujeres<br>Edad media: 58.5 (± 16.9) | Manifestaciones neurológicas y desenlace asociado a la aparición de encefalopatía en hospitalizados por COVID-19 (confirmada con RT-PCR) | La mayoría de hospitalizados por COVID-19 desarrolla manifestaciones neurológicas. La encefalopatía se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad independientemente de la gravedad de la enfermedad respiratoria | Edad, sexo, raza, etnia, comorbilidad, manifestaciones neurológicas, encefalopatía, datos laboratorio y gravedad | 2- | Moderado |
| <b>Síntomas neurológicos subjetivos ocurren frecuentemente en pacientes con infección SARS-CoV2</b>               | Liguori et al.<br>Mayo 2020<br>Italia           | Transversal                     | Tamaño muestral: 103<br>Sexo: 59 hombres y 44 mujeres<br>Edad media: 55 (±14.65)     | Sintomatología neurológica al ingreso o durante la hospitalización por COVID-19 (confirmada con RT-PCR)                                  | Pacientes con infección por SARS-CoV2 frecuentemente presentan síntomas neurológicos en las primeras fases de la enfermedad  | Edad, sexo, síntomas, TC, datos laboratorio y hospitalización  | 3  | Alto     |
| <b>Seguimiento de la recuperación temprana de la anosmia durante la pandemia COVID-19</b>                         | Hopkins et al.<br>Abril 2020<br>Reino Unido     | Cohortes prospectivo            | Tamaño muestral: 382<br>Sexo: 99 hombres y 283 mujeres<br>Edad media: 30 – 39        | Nuevas alteraciones del olfato y/o gusto durante la pandemia COVID-19 y sus tasas de recuperación  | La pérdida del olfato es un marcador de infección en COVID-19 y, aunque las tasas de recuperación temprana son alentadoras, deben ser investigadas las tasas a largo plazo   | Edad, sexo, pérdida total/parcial del olfato y tiempo de recuperación  | 2- | Moderado |

|   |  |                              |  |   |  |  |    |          |
|---|--|------------------------------|--|---|--|--|----|----------|
| <b>Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan</b> | Mao et al.<br>Abril 2020<br>China              | Serie de casos retrospectivo | Tamaño muestral: 214<br>Sexo: 87 hombres y 127 mujeres<br>Edad media: 52.7 ( $\pm 15.5$ )  | Manifestaciones neurológicas en hospitalizados por COVID-19 (confirmada con RT-PCR)                               | SARS-CoV2 puede infectar el sistema nervioso y el músculo esquelético, así como el tracto respiratorio. Además, en aquellos con infección grave la afectación neurológica es mayor   | Edad, sexo, comorbilidades, síntomas, datos laboratorio, TC y gravedad   | 3  | Moderado |
| <b>Manifestaciones neurológicas en pacientes críticos con COVID-19</b>                | Fan et al.<br>Julio 2020<br>China              | Serie de casos retrospectiva | Tamaño muestral: 86<br>Sexo: 54 hombres y 32 mujeres<br>Edad media: 66.6 ( $\pm 11.1$ )    | Complicaciones neurológicas en pacientes en estado crítico por la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)                | El espectro clínico de complicaciones neurológicas en críticos con COVID-19 es amplio, siendo comunes el ictus, el delirium y las enfermedades neuromusculares                       | Edad, sexo, comorbilidades, síntomas, complicaciones, ictus, datos laboratorio, TC, tratamiento y gravedad                           | 3  | Moderado |
| <b>Complicaciones neurológicas en pacientes críticos por SARS-CoV2</b>                | Abenza-Abildúa et al.<br>Agosto 2020<br>España | Serie de casos retrospectivo | Tamaño muestral: 30<br>Sexo: 21 hombres y 9 mujeres<br>Edad media: 57.4 ( $\pm 11.6$ )     | Complicaciones neurológicas de pacientes que han requerido ingreso en UCI por la COVID-19 (confirmada con RT-PCR) | La mitad de los pacientes presentan miopatía aguda y casi la totalidad de los pacientes salen de la UCI con síndromes confusionales agudos que evolucionan a una resolución completa | Edad, sexo, comorbilidades, cronología, síntomas, días de ingreso, datos laboratorio, pruebas complementarias y tratamientos         | 3  | Moderado |
| <b>La anosmia se asocia con una menor mortalidad hospitalaria en COVID-19</b>         | Talavera et al.<br>Octubre 2020<br>España      | Cohortes retrospectivo       | Tamaño muestral: 576<br>Sexo: 326 hombres y 250 mujeres<br>Edad media: 67.1 ( $\pm 14.7$ ) | Presentación clínica de la anosmia y mortalidad hospitalaria por la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)              | La presencia de anosmia fue un predictor independiente de buen resultado que se refleja en una menor tasa de mortalidad hospitalaria y una menor frecuencia de ingreso en UCI        | Edad, sexo, comorbilidades, síntomas, características de la anosmia, pruebas complementarias, tratamiento, complicaciones y gravedad | 2- | Moderado |

|  |  |                               |   |  |   |   |           |                 |
|--|--|-------------------------------|---|--|---|---|-----------|-----------------|
| <p><b>Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles</b></p> | <p>Barón-Sánchez et al.<br/><br/>Julio 2020<br/><br/>España</p>  | <p>Transversal</p>            | <p>Tamaño muestral: 86<br/><br/>Sexo: 12 hombres y 19 mujeres (de los 31 PCR positivos)<br/><br/>Edad media: 44.6 (±13.1)</p> | <p>Evolución clínica de los trastornos del olfato y gusto en la enfermedad leve COVID-19</p>                           | <p>Hay una gran prevalencia de alteraciones del olfato y gusto en la presentación clínica de la infección leve por COVID-19, que pueden asociarse a otros síntomas virales leves o presentarse de forma aislada</p> | <p>Edad, sexo, antecedentes patológicos, características de la anosmia o ageusia, cronología, recuperación, otros síntomas y prueba PCR</p>                                       | <p>3</p>  | <p>Alto</p>     |
| <p><b>Manifestaciones neurológicas en 1760 pacientes COVID-19 hospitalizados</b></p>   | <p>Rifino et al.<br/><br/>Octubre 2020<br/><br/>Italia</p>       | <p>Cohortes retrospectivo</p> | <p>Tamaño muestral: 1760<br/><br/>Sexo: 1162 hombres y 598 mujeres<br/><br/>Edad media: 64.9 (±14.0)</p>                      | <p>Principales complicaciones neurológicas en una gran cohorte de pacientes en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)</p> | <p>Es común que la infección por SARS-CoV2 provoque afectación en el sistema nervioso</p>   | <p>Edad, sexo, comorbilidades, síntomas, gravedad, datos laboratorio y pruebas imagen</p>   | <p>2-</p> | <p>Moderado</p> |
| <p><b>Dolor de cabeza como síntoma cardinal de la COVID-19</b></p>   | <p>Membrilla et al.<br/><br/>Septiembre 2020<br/><br/>España</p> | <p>Transversal</p>            | <p>Tamaño muestral: 145<br/><br/>Sexo: 82 hombres y 63 mujeres<br/><br/>Edad media: 42.7 (±11.5)</p>                          | <p>Semiología y características de la cefalea asociada a la COVID-19</p>   | <p>El síntoma que frecuentemente presentan pacientes COVID-19 en urgencias es la cefalea, que suele ser holocraneal o bifrontal de intensidad moderada-grave</p>  | <p>Edad, sexo, historia previa cefalea/depresión/ansiedad, comorbilidades, características cefalea, otros síntomas, cronología, neumonía, datos laboratorio y hospitalización</p> | <p>3</p>  | <p>Alto</p>     |

|  |  |                                    |  |  |  |  |    |          |
|--|--|------------------------------------|--|--|--|--|----|----------|
| <b>Nuevos hallazgos de convulsiones sintomáticas agudas y factores de riesgo en la enfermedad por coronavirus 2019</b> | Lu et al.<br>Abril 2020<br>China               | Transversal anidado en una cohorte | Tamaño muestral: 304<br>Sexo: 182 hombres y 122 mujeres<br>Edad media: 44 (33-59.25)             | Incidencia y riesgo de convulsiones sintomáticas agudas en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR) | La COVID-19 conlleva riesgo mínimo de convulsiones durante la enfermedad aguda   | Edad, sexo, historia médica, complicaciones tratamiento, factores de riesgo de convulsión y gravedad                   | 3  | Moderado |
| <b>Caracterización fenotípica del dolor de cabeza agudo atribuido a SARS-CoV2</b>                                      | López et al.<br>Noviembre 2020<br>España       | Transversal anidado en una cohorte | Tamaño muestral: 106<br>Sexo: 38 hombres y 68 mujeres<br>Edad media: 56.6 ( $\pm 11.2$ )         | Fenotipo de la cefalea atribuida al SARS-CoV2 (confirmado con RT-PCR)                          | El dolor de cabeza atribuido a la infección por SARS-CoV2 en pacientes hospitalizados suele ser de intensidad moderada a grave con predominio frontal y calidad opresiva, en las primeras 72 horas desde la manifestación de la COVID-19 | Edad, sexo, comorbilidades, historia previa de cefalea, características cefalea, cronología, pruebas imagen y gravedad | 3  | Moderado |
| <b>Complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de COVID-19 en 153 pacientes</b>                                   | Varatharaj et al.<br>Junio 2020<br>Reino Unido | Cohortes retrospectivo             | Tamaño muestral: 153<br>Sexo: 73 hombres y 44 mujeres (36 desconocido)<br>Edad media: 71 (23-94) | Complicaciones neurológicas en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)                             | La segunda manifestación más común fueron alteraciones del estado mental, incluyendo encefalopatía o encefalitis y diagnósticos psiquiátricos primarios, a menudo en pacientes más jóvenes   | Edad, sexo, ictus, alteración del estado mental, SNP, síndromes neuropsiquiátricos y otros síntomas                    | 2- | Moderado |

|   |   |                               |   |  |   |  |           |                 |
|---|---|-------------------------------|---|--|---|--|-----------|-----------------|
| <p><b>Características de una cohorte diversa de pacientes con ictus con SARS-CoV2 y resultados por sexo</b></p> | <p>Trifan et al.<br/>Septiembre 2020<br/>Estados Unidos</p> | <p>Cohortes retrospectivo</p> | <p>Tamaño muestral: 83<br/>Sexo: 44 hombres y 39 mujeres<br/>Edad media: 64 (±18)</p>   | <p>Características del ictus agudo en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)</p>  | <p>La mayoría de los pacientes tenían factores de riesgo vascular pre-existentes y manifestaron cambios en los parámetros de la inflamación y coagulabilidad. Además, los varones eran más propensos a desarrollar COVID-19 grave y a tener peores resultados del ictus isquémico al alta</p> | <p>x</p>   | <p>2-</p> | <p>Moderado</p> |
| <p><b>Autodiagnóstico de pérdida del olfato sin obstrucción nasal para identificar COVID-19</b></p>             | <p>Ceron et al.<br/>Julio 2020<br/>Francia</p>              | <p>Cohortes prospectivo</p>   | <p><u>Primera parte:</u><br/>Tamaño muestral: 55<br/>Sexo: 24 hombres y 31 mujeres<br/>Edad media: 34 (28-43)<br/><u>Segunda parte:</u><br/>Tamaño muestral: 1824</p> | <p>Características y precisión diagnóstica de la disfunción olfativa/gustativa en la COVID-19 (confirmada con RT-PCR)</p>          | <p>Existe un alto valor predictivo y especificidad entre el autodiagnóstico de la pérdida de olor y/o sabor y la infección por SARS-CoV2 como signo temprano de enfermedad</p>  | <p>Edad, sexo, peso, altura, profesión, consumo tabaco, comorbilidades, síntomas, factores riesgo disfunción olfativa, características anosmia y ageusia, cronología y tratamiento</p> | <p>2-</p> | <p>Moderado</p> |
| <p><b>Imágenes de enfermedad neurológica en pacientes hospitalizados con COVID-19</b></p>                       | <p>Mahammedi et al.<br/>Mayo 2020<br/>Italia</p>            | <p>Cohortes retrospectivo</p> | <p>Tamaño muestral: 108<br/>Sexo: 69 hombres y 39 mujeres<br/>Edad media: 69 (±15)</p>  | <p>Síntomas neurológicos y las características de neuroimagen en pacientes hospitalizados por COVID-19 (confirmada con RT-PCR)</p> | <p>Las características de imagen neurológica de los pacientes hospitalizados con COVID-19 eran variables, sin un patrón específico pero dominadas por infartos isquémicos agudos y hemorragias intracraneales</p>   | <p>Edad, sexo, comorbilidades, síntomas neurológicos y características neuroimagen</p>   | <p>2-</p> | <p>Moderado</p> |