

**EL DOLOR EN LA SOMBRA.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS
EFECTOS NEUROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN
POR SARS-CoV-2**



Grado en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud.

Curso 2021-2022

Autor: Víctor Blasco Ibáñez

Tutor: Francisco Ros Bernal



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** 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: EL DOLOR EN LA SOMBRA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LOS EFECTOS NEUROLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

ALUMNO/A: Víctor Blasco Ibáñez

DNI: 20922176L

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.....	8
1.1 Origen y microbiología.....	8
1.2 Primeros casos e inicio de la pandemia.....	10
1.3 Epidemiología.....	10
1.4 Mecanismos de transmisión.....	11
1.5 Cuadro clínico de la infección aguda por SARS-CoV-2.....	13
1.6 Manifestaciones neurológicas relacionadas con la COVID-19.....	14
1.7 Entrada del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central.....	16
2. OBJETIVOS.....	17
3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	18
4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN.....	18
5. METODOLOGÍA.....	19
5.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	19
5.2 Medidas de resultados.....	19
5.3 Estrategia de búsqueda.....	20
5.4 Extracción de datos.....	21
5.5 Evaluación de la calidad.....	22
6. RESULTADOS.....	24
6.1 Selección de estudios de la búsqueda.....	24
6.2 Características principales de los estudios.....	26
7. DISCUSIÓN.....	44
7.1 Discusión de los resultados obtenidos.....	44
7.2 Limitaciones del estudio.....	51
8. CONCLUSIONES.....	53
9. BIBLIOGRAFÍA.....	55
ANEXOS.....	67

ABREVIATURAS

- **ACE-2:** angiotensin converting enzyme 2
- **ACV:** accidente cerebrovascular
- **AIT:** accidente isquémico transitorio
- **COVID-19:** Coronavirus Disease 2019
- **DT:** desviación típica
- **DAUCI:** debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos
- **EMA:** estado mental alterado
- **ESPII:** emergencia de salud pública de importancia internacional
- **GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
- **HIC:** hemorragia intracerebral
- **IC:** intervalo de confianza
- **JBI:** Joanna Briggs Institute
- **JHMI:** Johns Hopkins Medical Institutions
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo
- **MEC:** miopatía del enfermo crítico
- **MERS-CoV:** Middle East Respiratory Syndrome
- **MSHS:** Mount Sinai Health System
- **NEC:** neuropatía del enfermo crítico
- **NHLBI:** National Heart Lung and Blood Institute
- **NIHSS:** National Institutes of Health Stroke Scale
- **NOS:** Newcastle-Ottawa Scale
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** odds ratio
- **PCR:** proteína-C reactiva
- **RIC:** rango intercuartílico
- **RT-PCR:** reverse transcription polymerase chain reaction
- **SARS-CoV:** Severe Acute Respiratory Syndrome
- **SARS-CoV-2:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- **SDRA:** síndrome de distrés respiratorio agudo
- **SGB:** síndrome de Guillain-Barré
- **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- **SNC:** sistema nervioso central
- **SNP:** sistema nervioso periférico
- **SNU:** Seoul National University
- **TSCV:** trombosis de senos venosos cerebrales
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos
- **VSG:** velocidad de sedimentación globular
- **WMC:** Westchester medical center

RESUMEN

Introducción: El SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, se extendió rápidamente por el mundo desde su aparición en Wuhan en 2019 desencadenando la pandemia actual. Desde los primeros casos se hizo evidente la estrecha relación entre este microorganismo y el sistema nervioso debido al amplio espectro de síntomas de esta índole que presentaban.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de describir los síntomas y manifestaciones neurológicas asociados a la infección aguda por SARS-CoV-2, determinar si son más frecuentes en algún grupo de edad o sexo, si se relacionan con la gravedad de la infección y comprender sus mecanismos fisiopatológicos.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en enero de 2022 en Pubmed y Scopus y se seleccionaron los artículos publicados entre enero y diciembre del 2021 en función de una serie de criterios de inclusión y exclusión. Se aplicó el protocolo de la Newcastle-Ottawa Scale y de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network para evaluar el riesgo de sesgo y el nivel de evidencia científica y grado de recomendación de los estudios incluidos respectivamente.

Resultados: Finalmente, 22 estudios fueron incluidos en la revisión. El número total de pacientes fue de 26490, con una edad media aproximada de 60 años y mayor frecuencia de hombres. Del total de estudios, 16 fueron realizados en pacientes hospitalizados. El nivel de sesgo medio hallado fue de 6.14 (moderado), con un nivel de evidencia 2- y grado de recomendación D. Los síntomas más frecuentes fueron las alteraciones del gusto y el olfato, la cefalea y la alteración del estado mental. Las complicaciones más frecuentes fueron los accidentes cerebrovasculares.

Conclusión: Los síntomas neurológicos son frecuentes y en ocasiones aparecen previamente al resto de síntomas, lo que puede facilitar la detección temprana de casos. La cefalea y las alteraciones del gusto y el olfato se asocian a un desenlace favorable. El estado mental alterado se asocia a un curso más grave de la infección. La COVID-19 puede producir un estado de hipercoagulabilidad que predispone a los accidentes cerebrovasculares incluso en ausencia de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, síntomas neurológicos, anosmia, cefalea, accidente cerebrovascular

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2, COVID-19 agent, rapidly expanded itself all over the world since its first detection in Wuhan in 2019. In a few months, WHO declared the situation to be a pandemic. Since the very beginning, it became evident that there was a tight relation between this virus and the nervous system due to the wide range of neurologic symptoms associated with this syndrome.

Objectives: To perform a systematic review of the scientific literature with the objective of describing the neurologic symptoms and manifestations that appear during SARS-CoV-2 acute infection. To determine if they are more frequent in any group of age or sex. To assess if it exists any link between them and the disease severity and to better understand the pathophysiologic mechanism underneath.

Methods: A research of the current literature was conducted in January 2022. The final papers were selected following several inclusion and exclusion criteria. Newcastle-Ottawa Scale and Scottish Intercollegiate Guidelines Network protocols were applied to evaluate the risk of bias, scientific evidence level and grade of recommendation.

Results: Eventually, 22 studies were included in our review. The total sample size was 26490 patients, with an approximate mean age of 60 years and a higher frequency of men. Out of de 22 studies, 16 were performed in hospitalized patients. The mean bias score was 6.14 (moderate), with 2- as the predominant level of evidence and a D grade of recommendation in all the articles. The main symptoms were smell and taste disorders, headache and altered mental status. The more frequent complications were strokes.

Conclusion: Neurologic symptoms are frequent, occasionally appearing before the rest of them. This can lead to an early detection of new cases. Headache and smell and taste disorders are associated with a good prognosis. Altered mental status is associated with an increased disease severity. COVID-19 can produce a hypercoagulability state, leading to strokes even in young patients without cardiovascular risk.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, neurologic symptoms, anosmia, headache, stroke

EXTENDED SUMMARY

Introduction: SARS-CoV-2 first detection was reported by Chinese authorities on January 7, 2020. As a response to the fast propagation of the virus through the whole world, WHO declared COVID-19 to be a pandemic. On December 3, 2021, 263563622 cases had been confirmed, causing 5232562 deaths. In Spain, 5189220 cases and 88122 deaths had been registered. International scientific community has been detecting new SARS-CoV-2 variants since late 2020 with different characteristics in its transmission, disease severity and immune scape. Some of these changes are causing vaccines to lose efficacy. COVID-19 early caught health professionals' attention not only because of its rapid expansion, but also due to the wide range of symptoms it can provoke. It is true that respiratory system is the main affected one, but SARS-CoV-2 can also have a cardiologic, ophthalmologic, otorhinolaryngologic, dermatologic, hematologic, and neurologic affection. In fact, the latter is the most frequent one after respiratory symptoms. Furthermore, olfactory, and gustatory dysfunction is one of the most specific manifestations of SARS-CoV-2 infection. Taking this into account, it is easy to understand why so much research has been carried out to better understand why SARS-CoV-2 is so linked to the nervous system. A proper comprehension of neurological involvement in COVID-19 may help to early detect new cases and to better handle these patients.

Objectives: The aim of this project was to conduct a systematic review of the existent scientific literature to describe the neurologic symptoms and manifestations of SARS-CoV-2 acute infection. The secondary aim consisted in finding evidence on the link between these symptoms, age, sex, and disease severity. Finally, we also wanted to gather information on the pathophysiology behind neurological involvement.

Methods: A research of the current literature was performed using Pubmed and Scopus databases. The key words were "SARS-CoV-2", "COVID-19" and "Coronavirus" and they were combined with other terms that were related with the previously described COVID-19 neurological symptoms. The inclusion criteria were observational studies, performed in humans older than 18 years, with more than 100 SARS-CoV-2 positive patients, free-full text accessible, available in English or Spanish, published in 2021 and focused exclusively on neurological symptoms of SARS-CoV-2 acute infection. Newcastle-Ottawa Scale was used to assess the risk of bias of the

studies. Scottish Intercollegiate Guidelines Network was used to determine the level of scientific evidence and degree of recommendation. To make the processing of information easier, a table with the main information of the studies (name of the study, main author, publication year, country, type of study, sample description, assessment of exposure, results, analyzed variables, levels of evidence and risk of bias) was elaborated and it can be found in the supplementary material.

Results: The final search in Pubmed and Scopus returned 2987 and 1519 articles respectively. After applying the former criteria, 22 articles were eventually included in our review. The bias mean score was 6.14 out of 9, which is a moderate risk of bias. The most frequent level of evidence was 2- and all the studies had a degree of recommendation of D. The total sample size was 26490 participants. The mean age was 60 years approximately, with a higher frequency of men. Out of the 22 studies, 16 were performed on hospitalized patients. The most frequent neurological symptoms in our review were smell and taste disorders (13 studies), headache (15 studies) and altered mental status (9 studies). Some of them (such as anosmia and headache) appeared before the rest of the symptoms and even as isolated manifestations of the disease. Some patients showed a recovery time of the smell of a few weeks, while for others took months. What is more, some people had not recovered by the end of the study. Different mechanisms are proposed to be the cause anosmia (direct neural invasion, barrier to odoriferous particles and damage to supporting cells), which could explain the differences observed in recovery time. Headache was more frequently bilateral with oppressive characteristics. Both symptoms were more frequent in mild cases, probably because they are manifestations of an appropriate inflammatory response. On the contrary, altered mental status was frequently associated with a poor prognosis and it was thought to be caused by multiple factors (hypoxemia, acute kidney and hepatic failure and electrolytic disorders). The most frequent complications were strokes (11 studies) and seizures (9 studies). The strokes were more frequently ischemic, and they were associated with a higher ICU admission, mortality and time of admission compared to patients without COVID-19. Strokes in young patients were frequently observed, which supports the hypothesis of an underlying hypercoagulability state due to SARS-CoV-2 infection. Seizures did not appear frequently in COVID-19 patients without an underlying condition. This makes it necessary to search for a trigger of the attacks.

Conclusions: Neurologic symptoms and complications are frequent in patients suffering from SARS-CoV-2 infection. Sometimes they appear before the rest of them, even showing as an isolate manifestation occasionally. Anosmia and headache can be used to perform an early diagnosis of the cases and to identify those with a good prognosis. The hypercoagulability state puts young people at risk of developing strokes, making it necessary to have this complication in mind. It is necessary to perform more studies with a better methodology to determine if there is a strongest relation between these symptoms and the severity of the infection and to assess the main pathophysiological mechanism that cause them.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Origen y microbiología

El **SARS-CoV-2** (“*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*”) es un virus perteneciente a la familia *Coronaviridae* (1). A esta familia pertenece una gran cantidad de lo que comúnmente conocemos como Coronavirus, que a nivel taxonómico son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* (2). Los coronavirus reciben este nombre debido a su estructura microscópica, que recuerda a una corona por sus proteínas de superficie. Estos virus poseen un genoma RNA monocatenario de polaridad positiva envuelto por una bicapa lipídica. Su material genético posee la información para codificar 5 proteínas, de las cuales las más relevantes son la glucoproteína S (spike, que le permite unirse al receptor ACE-2 - angiotensin-converting enzyme-2 - e internalizarse en las células), la hemaglutinina-esterasa (que aumenta la afinidad de la proteína S por el receptor ACE-2) y la proteína N (necesaria para el correcto ensamblaje del virus) (3).

Estas especies son causantes de infecciones leves del tracto respiratorio (acaparando una elevada proporción de “resfriados comunes”) enfermedades gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC). No obstante, también se incluyen en ella tres especies que han ido surgiendo a lo largo de las últimas dos décadas y que son capaces de provocar cuadros severos de afectación respiratoria y neumonía: estas son el SARS-CoV (“*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*”), el MERS-CoV (“*Middle East Respiratory Syndrome*”) y el actual SARS-CoV-2. El primero de ellos, causante de la epidemia que tuvo lugar en 2002 en el este asiático, el segundo responsable de casos similares que aparecen ocasionalmente en oriente medio desde 2012 y el último el desencadenante de la pandemia actual (4,5).

La teoría sobre la creación y liberación deliberada del virus por parte de algún laboratorio o la liberación accidental tiene muy poca relevancia actualmente. De hecho, la OMS (Organización Mundial de la Salud) la define como extremadamente improbable debido a que las partes del genoma que más hacían sospechar sobre un posible origen artificial se han encontrado en anteriores virus animales. Además, no hay ningún registro de virus similares al SARS-CoV-2 en ningún laboratorio antes de diciembre de 2019 y los laboratorios de Wuhan que estaban trabajando con distintos coronavirus tienen un nivel de bioseguridad de 3 o 4 (siendo 4 el de máxima seguridad).

La teoría más aceptada actualmente sobre su **origen**, definida por la OMS como muy probable, sostiene que el SARS-CoV-2 fue transmitido de un reservorio animal a otro animal que recibe el nombre de huésped intermedio y, finalmente, al ser humano (probablemente a través de secreciones respiratorias o material procedente del aparato digestivo) (6,7). Este argumento se justifica por la gran distancia evolutiva presente entre los virus de murciélagos y el SARS-CoV-2, que sugiere la presencia de un eslabón perdido que probablemente sea otro animal actuando como huésped intermedio, ya que se han encontrado virus similares en animales como los pangolines (7). De este modo, clasificamos al SARS-CoV-2 como un **patógeno zoonótico** que ha ido adquiriendo mutaciones a lo largo de décadas, las cuales le han permitido volverse infectivo en otros animales hasta alcanzar al ser humano (8). Esta idea es apoyada por la identificación de algunos coronavirus de murciélagos que también pueden usar el receptor humano ACE-2 para su entrada al organismo (4). El SARS-CoV tiene como reservorio natural a los murciélagos, siendo la civeta de palmera asiática y el mapache japonés los huéspedes intermediarios. Por otro lado, el SARS-CoV-2, que también tiene como reservorio a los murciélagos, parece ser capaz de infectar y, por tanto, de utilizar como huéspedes intermediarios a pangolines, gatos y perros (5).

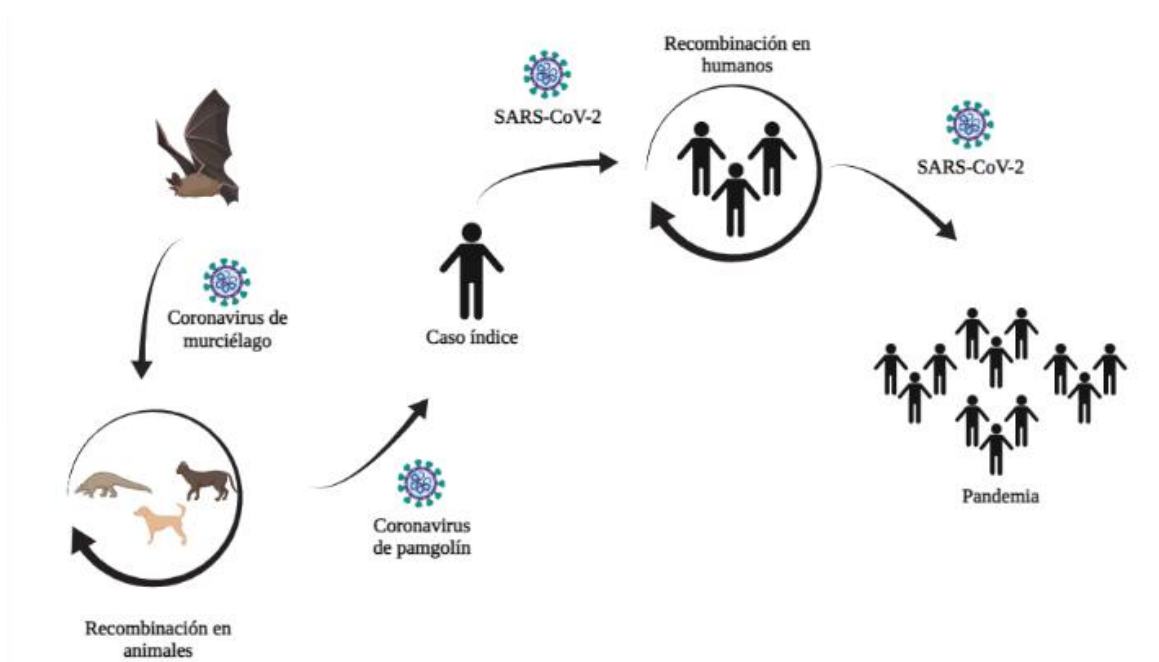


Figura 1. Origen más probable del SARS-Cov-2. Adaptado con Biorender.com de Lippi et al. (9).

1.2 Primeros casos e inicio de la pandemia

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan, China, informó a la OMS de una serie de casos de neumonía de origen desconocido (10). El agente causal se identificó el 7 de enero de 2020 cuando las autoridades chinas informaron del aislamiento de un nuevo coronavirus, cuyo genoma fue compartido al resto de la comunidad científica el 12 de enero (11). Ante la rápida propagación del virus, que ya había salido fuera de China, el 30 de enero de 2020 el Comité de Emergencias convocado por la OMS declaró el brote como una **emergencia de salud pública de importancia internacional** (ESPII) (12). Finalmente, el 11 de marzo de 2020, la OMS, ante los rápidos niveles de propagación y gravedad de la infección, declaró que la situación actual con el SARS-CoV-2 podía pasar a considerarse como **pandemia** (10).

1.3 Epidemiología

Actualmente (día 3 de diciembre de 2021) se han confirmado un total de 263.563.622 **casos a nivel mundial**, con un número de **fallecidos** que alcanza las 5.232.562 personas. Por otro lado, se han administrado un total de 7.864.123.038 dosis de **vacunas** (13).

En **España**, a día de hoy, se han registrado 5.189.220 **casos**, 88.122 **fallecidos** y un total de 77.157.350 dosis de **vacunas** administradas, lo que supone que 37.655.150 personas han recibido la pauta completa de vacunación (14–16). El **grupo de edad** que mayor número de casos acumulados presenta desde el inicio de la pandemia hasta el 1 de diciembre de 2021 es el de 40 a 49 años, con un total de 824.648 personas. Las personas con una edad comprendida entre 80 y 89 años presentan el mayor porcentaje de **hospitalizados** (82.161 de un total de 215.505 casos - 38.12%). El grupo de edad de entre 70 y 79 años es el que mayor porcentaje de ingresos en **UCI** (unidad de cuidados intensivos) presenta (10.712 de un total 285.892 casos – 3.75%). El mayor porcentaje de **mortalidad** se observa en las personas con 90 años o más (19.929 de un total de 82.668 casos – 24%) (Figura 2). Teniendo en cuenta todos los grupos de edad, la necesidad de **hospitalización** es del 8.5%, de ingreso en **UCI** del 0.82% y la **mortalidad** es del 1.7%. Del total de casos, presentaron **síntomas** un 63.5% de personas (16).

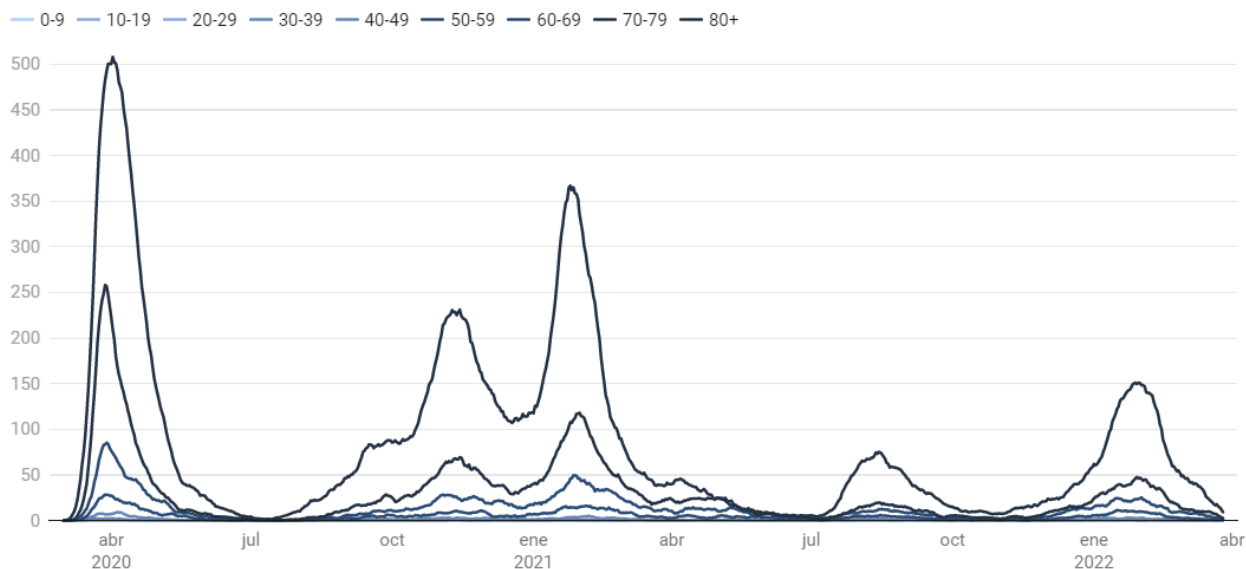


Figura 2. Muertes oficiales por COVID-19 en España por grupos de edad. El cálculo de la letalidad en la primera ola está distorsionado por la falta de capacidad para detectar todos los contagios, ya que solo se testaban los casos más graves. Esa distorsión también afecta al cálculo global. *Gráfica creada por RTVE a partir de los datos del ISCIII (17).*

Desde el 22 de junio de 2020 hasta el 1 de diciembre de 2021 el 51.5% de casos se han producido en mujeres y el 48.5% en hombres, siendo la **edad media** de 38 años. Durante este periodo, un 6.7% de los casos requirió **hospitalización**. De estos, un 9.9% fueron ingresados en **UCI** y un 17.7% **fallecieron** (16).

1.4 Mecanismos de transmisión

Actualmente está ampliamente aceptado por la comunidad científica que la transmisión humano-humano del SARS-CoV-2 se produce principalmente por la inhalación de secreciones respiratorias producidas por personas infectadas (18). No obstante, la clásica división de las secreciones en gotas ($\geq 5 \mu\text{m}$; con comportamiento balístico) y **aerosoles** ($<5 \mu\text{m}$; capaces de quedar suspendidos y desplazarse con las corrientes de aire) lleva años siendo puesta en duda y, debido a la exhaustiva investigación de la transmisión aérea que se ha producido estos dos últimos años por la actual pandemia, se ha concluido que esta dicotomía no es la más adecuada para explicar la transmisión de muchos patógenos (19). En este momento se prefiere utilizar la cifra de $100 \mu\text{m}$ como umbral para la división entre ambos comportamientos aerodinámicos, ya que se ha visto que secreciones de hasta ese tamaño son capaces de comportarse como los clásicos aerosoles de $<5 \mu\text{m}$ (20). De

esta decisión surge la necesidad de realizar una subdivisión de los distintos aerosoles en función del tamaño, ya que de ello depende la zona del tracto respiratorio que son capaces de alcanzar. De este modo tenemos los aerosoles respirables ($<5 \mu\text{m}$; capaces de alcanzar bronquiolos y alveolos), aerosoles torácicos (hasta $10\text{-}15 \mu\text{m}$; alcanzan la tráquea y las vías respiratorias intratorácicas mayores) y aerosoles inhalables (hasta 100 e incluso $200 \mu\text{m}$; permanecen en la nariz). La importancia de cada uno de ellos depende de las características de transmisión del patógeno que estemos estudiando. En el caso del SARS-CoV-2 los tres tipos son relevantes al existir receptores ACE-2 en las tres zonas comentadas anteriormente (21).

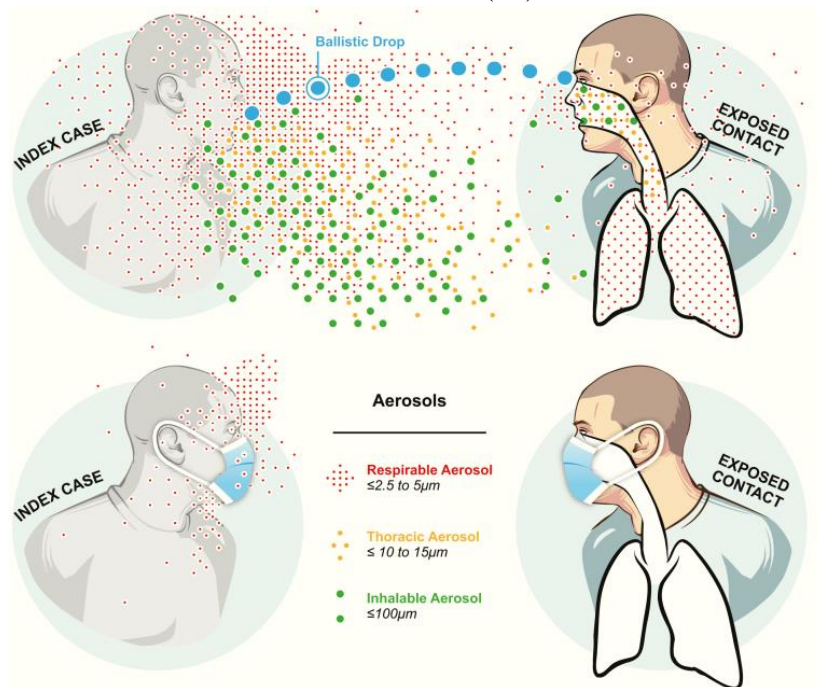


Figura 3. Potencial de transmisión a corta distancia de gotas y aerosoles de distinto tamaño e impacto de las mascarillas en su detención. *Milton et al. (21).*

Durante los primeros meses de la pandemia, se aceptó la transmisibilidad del SARS-CoV-2 por medio del contacto de mucosas y conjuntivas por gotas y a través de fómites, poniéndose en duda el papel de los aerosoles. No obstante, la evidencia científica terminó por respaldar también su transmisibilidad mediante estos últimos al comprobarse con diversos estudios que se cumplían los tres criterios de Jones y Brousseau: el virus está presente en los aerosoles generados por personas infectadas, el virus es viable e infeccioso en los aerosoles por un determinado periodo de tiempo y los tejidos en los que comienza la infección viral son accesibles por los aerosoles (22,23).

Las gotas, mayores a 100 μm , suelen caer al suelo en segundos a distancias no mayores de 2 m, pudiendo contactar con individuos cercanos o crear fómites. Por otro lado, los aerosoles pueden permanecer hasta horas en el aire y ser transportadas más de 2 m, siendo especialmente importante este modo de transmisión en zonas mal ventiladas. Por lo tanto, se concluye que el distanciamiento social por sí mismo no es suficiente para evitar la transmisión del virus, ya que esto solo evitaría la transmisión por contacto con gotas. De ahí surge la gran importancia que están teniendo las mascarillas y las actividades al aire libre durante la pandemia (18).

En cuanto a la transmisión por **fómites**, es cierto que se ha demostrado a nivel experimental la presencia y viabilidad del virus en distintos materiales durante horas e incluso días (24,25). No obstante, a nivel práctico en entornos hospitalarios no se ha conseguido cultivar el virus a pesar de encontrarse presente sobre las superficies cercanas a los enfermos, lo que sugiere la ausencia de viabilidad del mismo (26). Además, la cantidad de veces que se consigue detectar el virus una vez aplicados los protocolos habituales de desinfección disminuye notablemente (27). Estos hallazgos sugieren que la transmisión por fómites en la vida real es poco probable siempre y cuando se mantengan unos estándares de higiene adecuados (28).

1.5 Cuadro clínico de la infección aguda por SARS-CoV-2

El periodo de incubación de la COVID-19 (“*coronavirus disease 2019*”) es de aproximadamente 5.1 días (29). Los distintos estudios que han analizado la frecuencia de los **síntomas y signos** de la COVID-19 coinciden en que la fiebre es el más frecuente de ellos. No obstante, el porcentaje de pacientes que la presentan varía notablemente según la fuente (30–32). Según un informe de la OMS, la fiebre se encuentra presente en un 87.9% de los casos, seguida en frecuencia por tos seca (67.7%), fatiga (38.1%), expectoración (33.4%), disnea (18.6%), dolor de garganta (13.9%), cefalea (13.6%), mialgias y artralgias (14.8%), escalofríos (11.4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4.8%), diarrea (3.7%), hemoptisis o expectoración de sangre o de esputo sanguinolento procedente de las vías respiratorias subglóticas (0.9%) y congestión conjuntival (0.8%) (30).

Por otra parte, se ha observado también afectación más específica de otros órganos y sistemas en el contexto de la COVID-19. Estos hallazgos se corresponden con afectación cardíaca (insuficiencia cardíaca y miocarditis) (33), oftalmológica (hiperemia y secreción conjuntival, epífora y sensación de cuerpo extraño) (34), otorrinolaringológica (dolor facial, obstrucción nasal, disfunción gustativa y olfatoria) (35), dermatológica (sabañones, lesiones tipo perniosis y exantemas eritematoso-maculopapulares) (36) y hematológica (mayor incidencia de fenómenos tromboticos como accidentes cerebrovasculares (ACV), trombosis venosas profundas, embolismos pulmonares y de senos venosos cerebrales (TSVC)) (37–39) y pulmonar (disnea, neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)) (40) (Figura 4).

1.6 Manifestaciones neurológicas relacionadas con la COVID-19

En cuanto a las **manifestaciones neurológicas**, se ha observado a lo largo de estos dos años que la COVID-19 puede producir afectación del SNC, periférico (SNP) y sistema musculoesquelético (41). Probablemente, el origen de esta sintomatología sea una interacción de diversos factores como la hipoxia cerebral, la tormenta de citoquinas, fenómenos de autoinmunidad post infecciosos, hipercoagulabilidad, afectación endotelial e incluso invasión directa del tejido neural por parte del virus (42). Esto último se hipotetizaba porque se habían encontrado receptores ACE-2 y partículas virales de otros coronavirus en el cerebro (43). Además, a día de hoy ya se ha conseguido observar la presencia del SARS-CoV-2 en distintas áreas del SNC (44).

La importancia de estos síntomas recae en que en algunos casos se presentan sin sintomatología respiratoria acompañante (lo que podría disminuir la sospecha y retrasar el diagnóstico) (45), que algunos de ellos se han relacionado con una mayor gravedad del cuadro (lo que debería aumentar la vigilancia de estos pacientes ante una posible complicación de su estado) y que la presencia de cualquier síntoma neurológico aumenta la mortalidad de los pacientes mayores de 60 años. En concreto, los síntomas que se han asociado a una mayor severidad de la COVID-19 han sido las alteraciones musculoesqueléticas, la alteración del nivel de conciencia y la fatiga. Por el contrario, las características alteraciones del gusto y del olfato son menos prevalentes en los cuadros graves,

por lo que se cree que la inflamación de la mucosa es un factor protector frente a la diseminación sistémica del virus (42).

Los síntomas neurológicos más comunes son fatiga, mialgias, mareos, alteración del gusto y el olfato y cefaleas (46). De hecho, la hiposmia-anosmia y la hipogeusia-disgeusia constituyen los mejores predictores de la enfermedad (47). También se han observado casos de encefalitis y otras encefalopatías; encefalomielitis aguda diseminada; mielitis transversa; síndrome de Guillain-Barré (SGB) y Miller-Fisher; daño muscular y rabdomiólisis; ACV isquémico y hemorrágico incluso en pacientes jóvenes sin factores de riesgo y accidentes isquémicos transitorios (AIT); trombosis venosa profunda, trombosis arteriales y TSVC (41) (Figura 4). Además de estas manifestaciones, la evidencia también sugiere la potencial relación del SARS-CoV-2 con alteraciones neurológicas a largo plazo, como un acelerado deterioro cognitivo o el síndrome post-UCI (45).

Por otra parte, se han descrito también manifestaciones neuropsiquiátricas como síndrome confusional agudo, alteraciones del sueño, ansiedad y depresión, mucho más frecuentes en pacientes hospitalizados. Las dos últimas se suelen relacionar con una preocupación por la salud propia y por miedo a contagiar a los demás, la sensación de soledad y de aislamiento social que implica realizar la cuarentena, la necesidad de abandonar a seres queridos que pueden requerir cuidados, etc. La importancia de estas manifestaciones reside en que pueden actuar como desencadenantes de otros síntomas o empeorar enfermedades neurológicas subyacentes (45).

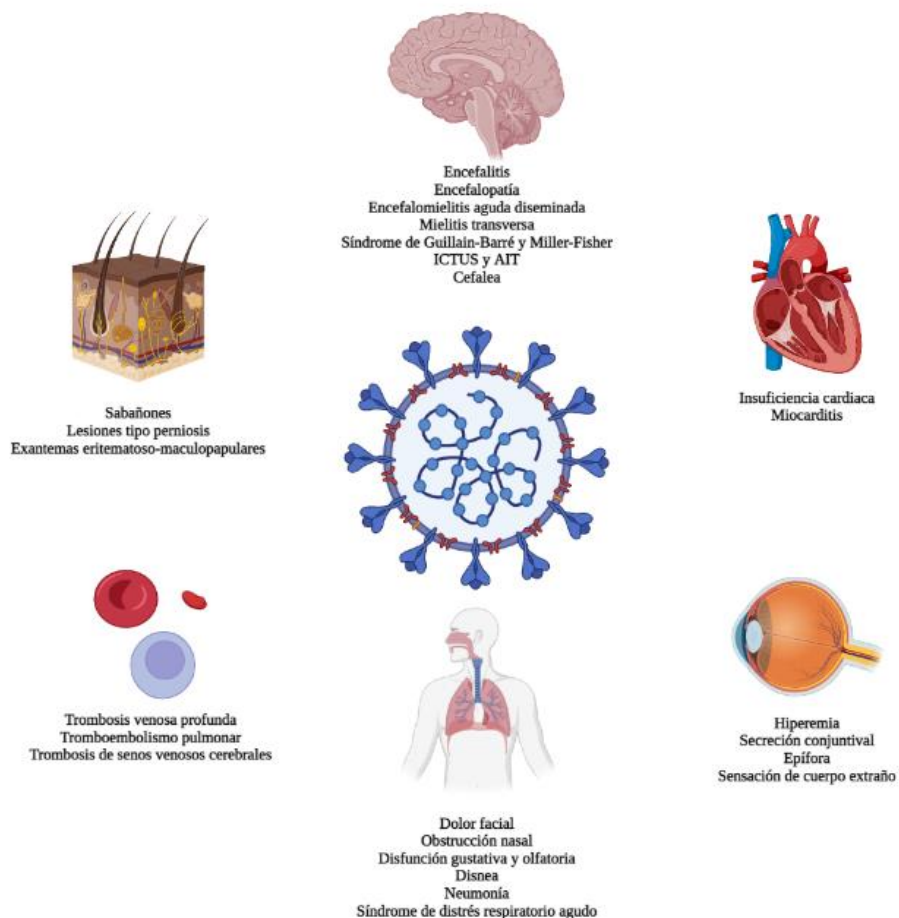


Figura 4. Sintomatología causada por el SARS-CoV-2 en distintos órganos y sistemas. Creada con Biorender.com.

1.7 Entrada del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central

Una vez se han observado la gran cantidad de síntomas y secuelas que produce el SARS-CoV-2 a nivel del sistema nervioso y a pesar de que muchos de ellos puedan no estar producidos por infección directa, el siguiente paso lógico es preguntarse acerca de las vías de acceso que este microorganismo puede utilizar para entrar en el mismo. Ya se habían documentado hallazgos anormales en distintas regiones cerebrales de ratones infectados por el MERS-CoV (48) y partículas virales en neuronas y células gliales de personas infectadas por el SARS-CoV (49). Además, se ha demostrado que este último es capaz de penetrar en el cerebro de ratones que expresan ACE-2 humano vía intranasal (50,51). Si tenemos en cuenta que el SARS-CoV-2 tiene

numerosas similitudes con ambos virus, no es descabellado asumir que pueden presentar mecanismos de entrada al sistema nervioso similares.

Aunque aún no hay suficientes estudios sobre la materia para obtener conclusiones firmes, una de las teorías más aceptadas es la invasión **vía transneuronal**, según la cual el SARS-CoV-2 invade los nervios periféricos y penetra en el SNC por vía retrógrada (52). Esto se debe a que se han detectado partículas virales intactas junto con RNA del SARS-CoV-2 en la mucosa olfatoria y en áreas cerebrales que reciben proyecciones de la misma. No obstante, debido a que también se ha observado RNA en zonas del SNC que no reciben conexiones de la mucosa olfatoria, no se pueden descartar otras vías de entrada (44).

Una de las otras posibles teorías es la invasión **vía hematogena-linfática**, tras la entrada del virus al torrente sanguíneo desde los pulmones. Se ha comprobado que los leucocitos y las células endoteliales también expresan el receptor ACE-2 (53). No obstante, aun así, el virus debería atravesar la barrera hematoencefálica para infectar el tejido neural. Una de las posibles explicaciones sería la invasión de las células endoteliales que componen la barrera por parte del virus. Desde ahí, o bien se produciría una desregulación inmune que rompería la barrera (44) o bien pasaría de las células endoteliales a las neuronas adyacentes por endocitosis como hacen los virus transmitidos por artrópodos o arbovirus (54,55). Otra teoría plausible es la entrada atravesando la barrera dentro de leucocitos infectados como hace el VIH (56).

Finalmente, se postula que el virus también podría alcanzar el SNC por **vía digestiva**. El sistema digestivo también expresa el receptor ACE-2 (57), permitiendo al virus invadir sus células, producir necrosis e inflamación de las mismas e invadir los vasos sanguíneos y linfáticos de la zona, alcanzando el SNC como se ha explicado en el punto anterior (58).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto es llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021 acerca de las manifestaciones neurológicas de la infección aguda por SARS-CoV-2 en pacientes mayores de 18 años.

Como objetivos secundarios se plantea la posibilidad de aclarar si hay algún grupo de edad más vulnerable a dichas manifestaciones o si su aparición condiciona un peor pronóstico.

3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son los síntomas y manifestaciones neurológicas de la infección aguda por SARS-Cov-2 en pacientes mayores de 18 años?
- ¿Son más prevalentes en algún grupo de edad o en algún sexo?
- ¿Se relacionan estas manifestaciones con una mayor gravedad del cuadro?
- ¿Cuáles son sus principales mecanismos fisiopatológicos?

4. JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN

Gracias a la información acumulada desde el inicio de la pandemia, cada vez se hace más evidente que dentro del espectro de manifestaciones clínicas de la COVID-19, la afectación neurológica tiene un papel muy importante. No solo por ser éstos en muchas ocasiones los síntomas iniciales, sino porque algunos de ellos se asocian a una mayor mortalidad y gravedad del cuadro y porque pueden aparecer en pacientes jóvenes sin comorbilidades previas, como hemos comprobado anteriormente. Además, el sistema nervioso también se ve implicado con frecuencia cuando hablamos de la condición post COVID-19 y de las secuelas. Si a estos datos les sumamos el neurotropismo que ya presentaban anteriores coronavirus y que también parece presentar el SARS-CoV-2, se torna mucho más comprensible la necesidad de potenciar la investigación en este campo.

Es por esto que el presente trabajo pretende realizar una revisión de la evidencia científica actual sobre la implicación del sistema nervioso en la infección por SARS-CoV-2, con el fin de mejorar la prevención del daño tanto en la fase aguda como las secuelas a largo plazo.

5. METODOLOGÍA

5.1 Criterios de inclusión y exclusión

Para delimitar la búsqueda y seleccionar los artículos que más se adecúen a los objetivos, se establecieron una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Estudios observacionales (series de casos, transversales, cohortes y casos y controles)
- Estudios realizados en humanos mayores de 18 años
- Estudios que traten sobre la afectación clínica neurológica de la infección aguda por el SARS-CoV-2
- Estudios disponibles en inglés o español
- Estudios con acceso gratuito al texto completo
- Estudios publicados entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2021

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas o metaanálisis
- Estudios que analicen los efectos de la vacunación
- Estudios con menos de 100 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2
- Estudios referidos a manifestaciones radiológicas o analíticas
- Estudios que no se centren exclusivamente en los síntomas neurológicos
- Estudios enfocados mayoritariamente en las secuelas o la condición post COVID

5.2 Medidas de resultados

Los estudios incluidos en el estudio presentan una clara heterogeneidad en su diseño debido a que la gran mayoría de síntomas analizados son subjetivos, tanto en su manifestación por parte de los pacientes como en la interpretación por parte de los investigadores.

Debido a este motivo no se ha podido realizar un metaanálisis con los estudios incluidos. Además, para expresar los resultados se han utilizado como medidas de frecuencia valores absolutos y porcentajes de variables categóricas.

La infección por SARS-CoV-2 de los participantes se ha validado por RT-PCR (“*reverse transcription polymerase chain reaction*”), serología o, en caso de ser ambas negativas, como diagnóstico de exclusión si el contexto epidemiológico y la situación clínico-radiológica del paciente eran compatibles.

5.3 Estrategia de búsqueda

Con el objetivo de responder a las preguntas de investigación, se realizó una búsqueda bibliográfica para encontrar artículos que permitieran obtener evidencia científica actual sobre el tema que se pretende estudiar en este proyecto.

Para ello, se procedió con la búsqueda el día 8 de enero de 2022, utilizando dos bases de datos: Pubmed y Scopus. En cuanto a la búsqueda en **Pubmed**, se optó por utilizar las palabras clave “SARS-CoV-2”, “COVID-19” y “Coronavirus”. En primer lugar, la intención era utilizar los términos MeSH de dichas palabras y especificar que aparecieran en el título o en el resumen de los artículos utilizando el comando “[Title/abstract]”. No obstante, se observó que al hacerlo disminuía notablemente el número de artículos y se decidió no adoptar esta estrategia, aunque la búsqueda no fuera tan dirigida. Por ello, finalmente se emplearon los términos sin comandos añadidos separados entre ellos por el operador booleano “OR”. A esta búsqueda se le sumaron con el operador booleano “AND” varios términos en relación con el sistema nervioso separados entre ellos por “OR”. Finalmente, para reducir y centralizar más la búsqueda en los objetivos del trabajo, se añadió otro bloque a la búsqueda con “AND” consistente en una serie de términos que hacen referencia a los principales síntomas neurológicos que mayor asociación tienen con la COVID-19 según la literatura actual, separados entre ellos por “OR”. El resultado final de la búsqueda fueron un total de **2.987 artículos**.

Tabla 1. Resultados de la búsqueda en Pubmed.

	Búsqueda Pubmed	Resultados
1.	<i>((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (coronavirus))</i>	228.839
2.	<i>((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (coronavirus)) AND ((nervous system) OR (central nervous system) OR (brain) OR (neurological) OR (neural))</i>	13.404
Búsqueda definitiva	<i>((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (coronavirus)) AND ((nervous system) OR (central nervous system) OR (brain) OR (neurological) OR (neural)) AND ((anosmia) OR (ageusia) OR (dizziness) OR (headache) OR (stroke) OR (myelitis) OR (Guillain-Barré) OR (neuropathy))</i>	2.987

Para que este proyecto recogiera la mayor evidencia científica posible, se realizó también una búsqueda en **Scopus**. En primer lugar, se utilizaron exactamente los mismos términos que en Pubmed. No obstante, el número de artículos obtenido era demasiado elevado y se decidió dividir la búsqueda en un bloque adicional formado por los síntomas anosmia y ageusia por ser estos los más característicos de la enfermedad. De esta forma, estos dos síntomas se incluyeron separados entre ellos por el operador booleano “OR” y del resto de bloques por “AND”. Sin embargo, siguiendo esta estrategia la búsqueda se volvió demasiado restrictiva y se decidió añadir más síntomas relacionados con la COVID-19 separados del resto por “OR”. La búsqueda final proporcionaba **1.519** artículos y quedó de la siguiente manera: *((COVID-19) OR (SARS-CoV-2) OR (coronavirus)) AND ((nervous AND system) OR (central AND nervous AND system) OR (brain) OR (neurological) OR (neural)) AND ((anosmia) OR (ageusia)) AND ((encephalopathy) OR (encephalitis) OR (thrombosis) OR (miller-fisher) OR (dizziness) OR (headache) OR (stroke) OR (myelitis) OR (guillain-barré) OR (neuropathy))*.

Entre las dos bases de datos se obtuvieron un total de **4.506 artículos**.

5.4 Extracción de datos

Tras seleccionar los artículos definitivos que se iban a incluir en la revisión se elaboró una tabla que incluía los aspectos de los estudios considerados más importantes para facilitar el

procesamiento posterior de los datos (Anexo 2). La información incluida en dicha tabla fue la siguiente:

- Nombre del estudio
- Autor principal, fecha de publicación y país donde se realizó el estudio
- Tipo de estudio
- Descripción de la muestra
- Objetivos del estudio y método de detección de la infección por SARS-CoV-2
- Resultados
- Otras variables analizadas
- Nivel de evidencia científica
- Riesgo de sesgo

5.5 Evaluación de la calidad

El análisis de la rigurosidad metodológica de los estudios incluidos en una revisión sistemática es de especial importancia ya que de esto depende la potencia científica de las conclusiones de ella obtenidas. Es por esto por lo que se considera necesario estudiar la existencia de **sesgos** que hayan podido estar presentes en el diseño y puesta en marcha de los estudios que se analizan.

Tras revisar las diferentes herramientas disponibles para la evaluación de sesgos, se decidió utilizar la *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (59) debido a que es la que mejor se ajusta y la más empleada en la comunidad científica en el tipo de artículos incluidos mayoritariamente en este estudio (observacionales, no aleatorizados) (60). Esta herramienta presenta dos plantillas, una para los estudios de casos y controles y otra para los estudios de cohortes, que pueden ser encontradas complementadas para cada estudio incluido en la revisión en el **Anexo 1**.

En un primer momento se revisaron varias herramientas para evaluar el sesgo de los estudios transversales (*Joanna Briggs Institute* - JBI para los puramente descriptivos y *National Heart, Lung and Blood Institute* - NHLBI para los transversales analíticos) (61,62) y de las series de casos (JBI) (63). No obstante, debido a la mayor complejidad técnica de estas últimas y a la mayor facilidad para convertir el resultado numérico que ofrece la NOS en una variable categórica que

expresé el riesgo de sesgo, se decidió utilizar también esta última para la valoración de ambos diseños. En concreto, para el análisis de las series de casos se empleó la plantilla de cohortes y para el resto la de casos y controles.

La NOS evalúa el sesgo de los estudios mediante el análisis de tres esferas: la selección, la comparabilidad y la exposición/resultado. La puntuación máxima que se puede obtener son 9 estrellas repartidas en dichos subapartados de la siguiente forma: 4, 2 y 3 estrellas respectivamente. Lo más frecuente es transformar el resultado numérico en 3 variables categóricas para clasificar el sesgo en riesgo alto (3 o menos), riesgo moderado (de 4 a 6) y bajo riesgo (7 o más).

Para el análisis de la **evidencia** y el **grado de recomendación** se revisaron dos herramientas: el sistema **GRADE** (“*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*”) y el **SIGN** (“*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*”) (64,65). Teniendo en cuenta la mayor cantidad de categorías existentes en la clasificación SIGN y la posibilidad de relacionar el nivel de evidencia con su grado de recomendación correspondiente, se decidió emplear esta última herramienta.

Tabla 2. Niveles de evidencia según el sistema SIGN.

Niveles de evidencia	Significado
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizado con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles. Estudios de alta calidad de cohortes o casos y controles con muy bajo riesgo de sesgo y confusión y con alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y confusión y con moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o casos y controles con alto riesgo de sesgo y confusión y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos.
4	Opinión de expertos.

Tabla 3. Grados de recomendación según el sistema SIGN.

Grado de recomendación	Significado
A	<ul style="list-style-type: none"> • Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado y directamente aplicable a la población diana. • Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un conjunto de evidencia consistente principalmente de estudios clasificados como 1+ directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia en los resultados.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Un conjunto de evidencia que incluya estudios clasificados como 2++ directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia en los resultados. • Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	<ul style="list-style-type: none"> • Un conjunto de evidencia que incluya estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia en los resultados. • Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios clasificados como 3 o 4. • Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

6. RESULTADOS

6.1 Selección de estudios de la búsqueda

Sumando los artículos obtenidos gracias a la búsqueda realizada en las dos bases de datos, se obtuvieron un total de **4.506** resultados. Se procedió a aplicar los criterios de elegibilidad sobre los mismos, ayudándose en un primer momento por los filtros de las bases y con un cribado manual cuando el número de artículos era más reducido.

En primer lugar, se eliminaron los 1.724 artículos que no habían sido publicados en 2021, quedando un total de 2.782. Posteriormente se descartaron los 435 documentos que no tenían acceso gratuito al texto completo, quedando 2.347. A continuación, se excluyeron 608 que no estaban realizados en humanos, limitando nuestra muestra a 1.739 resultados. Entre estos, 26 no estaban publicados en inglés o español, reduciendo el número a 1.713. Finalmente, descartamos 1.585 estudios no observacionales, quedándonos con un resultado de 128 artículos, de los que se eliminan 24 por estar realizados en población menor de 18 años, 7 por estar duplicados, 48 por centrarse exclusivamente en las manifestaciones neurológicas clínicas de la infección aguda por

SARS-CoV-2, 3 revisiones sistemáticas, 1 estudio no finalizado y 23 con menos de 100 pacientes positivos para SARS-CoV-2. La búsqueda final se compone, de esta forma, de los **22 artículos** que fueron incluidos en esta revisión. En la figura inferior (Figura 5) es posible observar el diagrama de flujo que ilustra el proceso de búsqueda y selección de artículos.

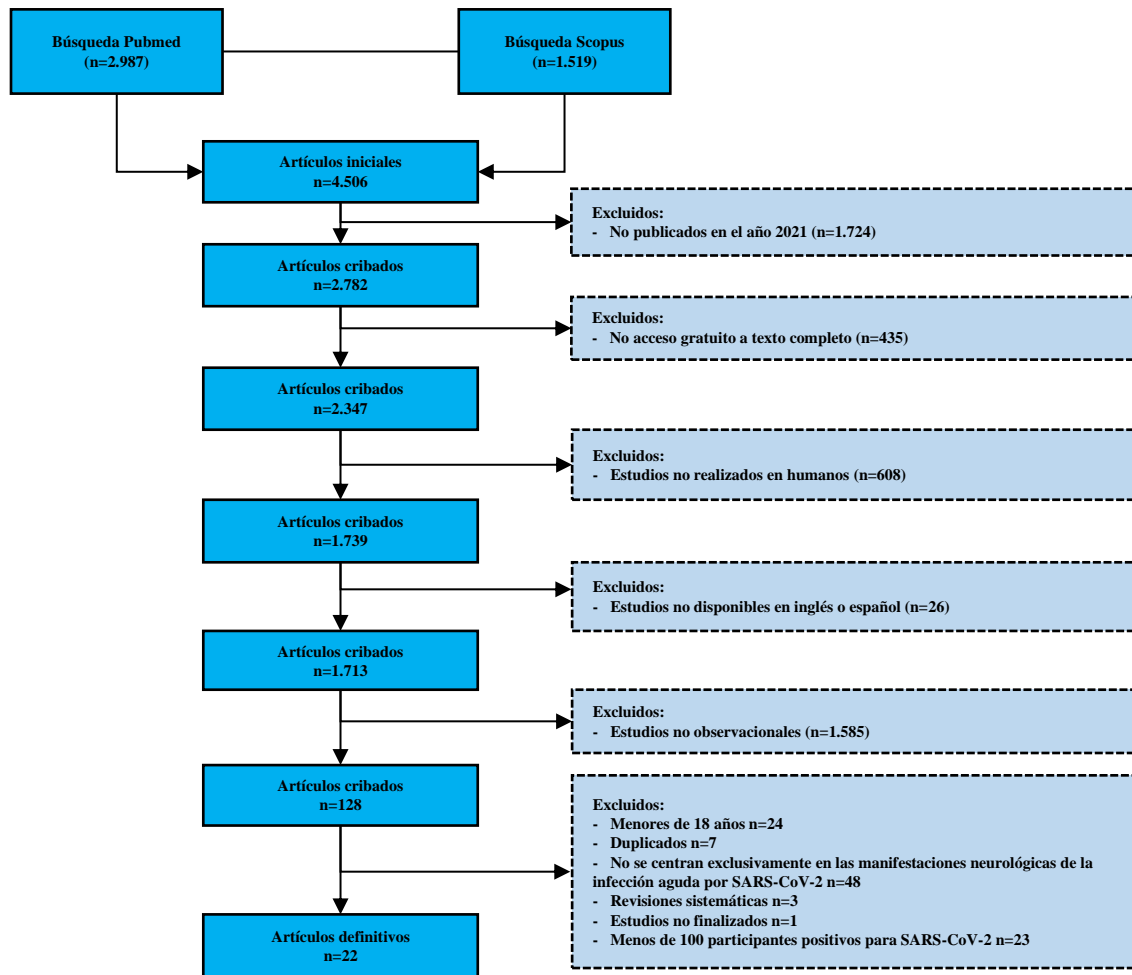


Figura 5. Diagrama de flujo de los artículos de la revisión. Artículos excluidos según los criterios previamente establecidos.

6.2 Características principales de los estudios

Respecto a la evaluación del riesgo de sesgo podemos observar en la Tabla 4 como ninguno de nuestros estudios obtiene una puntuación que los clasifique como **alto** riesgo de sesgo. No obstante, la mayoría de ellos se clasifican como **moderado** riesgo de sesgo, siendo 12 los estudios que forman este conjunto: Khedr et al., 2021 (66), Kacem et al., 2021 (67), García-Azorín et al., 2021a (68), Meppiel et al., 2021 (69), García-Azorín et al., 2021b (70), García-Azorín et al., 2021c (71), Nejad et al., 2021 (72), Aydemir et al., 2021 (73), Korkmaz et al., 2021 (74), Parente-Arias et al., 2021 (75), Ninchritz-Becerra et al., 2021 (76) y Jalessi et al., 2021 (77). Los 10 estudios restantes son clasificados como **bajo** riesgo: Dhamoon et al., 2021 (78), Siegler et al., 2021 (79), Frithiof et al., 2021 (80), Rifino et al., 2021 (81), Flores-Silva et al., 2021 (82), Ghaffari et al., 2021 (83), Fleischer et al., 2021 (84), Knox et al., 2021 (85), Sasanejad et al., 2021 (86) y Shahjouei et al., 2021 (87).

La **puntuación media** del riesgo de sesgo de los estudios incluidos es de 6.14 sobre 9, correspondiendo a un riesgo moderado de sesgo. Además, el **nivel de evidencia** más frecuente de los estudios se corresponde con un 2- ya que la mayoría se trata de estudios con seguimiento de cohortes sin comparación con grupo control, lo que implica que hay un riesgo significativo de que la relación no sea causal. El resto de los estudios (series de casos y transversales) poseen un nivel 3 de evidencia ya que son estudios puramente descriptivos. Por este motivo, todos los estudios incluidos en la revisión poseen un **grado de recomendación D**.

Estudio	Riesgo de sesgo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Dhamoon et al.	Bajo	2-	D
Fleischer et al.	Bajo	3	D
Flores-Silva et al.	Bajo	3	D
Frithiof et al.	Bajo	2-	D
Ghaffari et al.	Bajo	2-	D
Knox et al.	Bajo	2-	D
Rifino et al.	Bajo	3	D
Sasanejad et al.	Bajo	2-	D
Shahjouei et al.	Bajo	3	D
Siegler et al.	Bajo	2-	D

Estudio	Riesgo de sesgo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Aydemir et al.	Moderado	2-	D
García-Azorín et al., 2021a	Moderado	3	D
García-Azorín et al., 2021b	Moderado	3	D
García-Azorín et al., 2021c	Moderado	2-	D
Jallesi et al.	Moderado	3	D
Kacem et al.	Moderado	2-	D
Khedr et al.	Moderado	2-	D
Korkmaz et al.	Moderado	2-	D
Meppiel et al.	Moderado	3	D
Nejad et al.	Moderado	3	D
Nichritz-Becerra et al.	Moderado	3	D
Parente-Arias et al.	Moderado	2-	D

Tabla 4. Resumen del riesgo de sesgo, nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios.

El **tamaño muestral** total de la suma de los estudios es de 26.490 participantes. Como ya se ha indicado, en el **Anexo 2** se incluyen una serie de tablas con el resumen de las características de los 22 estudios incluidos en esta revisión.

La afectación olfatoria y gustativa de la infección por SARS-CoV-2 es uno de los síntomas más característicos, hecho que se refleja en que 5 de los estudios incluidos se centran exclusivamente en estas manifestaciones y en que aparecen en 8 y 5 de los restantes respectivamente. Por otra parte, los ACV también son una complicación relativamente frecuente y conocida de esta patología, centrándose en ella 4 de los estudios de esta revisión y hallándose como complicación en 6 artículos más. Finalmente, otro de los síntomas más prevalentes en la revisión es la cefalea, con un artículo dedicado a su descripción y siendo nombrada en 13 más. El resto de los estudios describen una variada cantidad de manifestaciones neurológicas que se irán detallando a continuación.

I. ALTERACIONES DEL GUSTO Y EL OLFATO

La anosmia/hiposmia y la ageusia/disgeusia son los síntomas más frecuentemente encontrados en esta revisión, apareciendo en 13 y 10 artículos respectivamente y existiendo 5 estudios dedicados exclusivamente a ellos.

Aydemir et al. (73) realizaron un estudio prospectivo observacional de una cohorte de pacientes admitidos en el hospital con COVID-19 entre el 1 de abril y el 1 de mayo de 2021. El objetivo principal era evaluar la asociación entre la disfunción olfatoria y gustativa y la severidad de la enfermedad y de los hallazgos radiológicos. Como tarea secundaria se propusieron describir la prevalencia, severidad y evolución de esta sintomatología. La muestra de pacientes se componía de 133 participantes, 56 hombres (67.7%) y 47 mujeres (35.3%) con una edad media de 56.03 +/- 14.05 (DT). Estos fueron contactados telefónicamente para responder un cuestionario acerca de la afectación gustativa y olfatoria. Aquellos que refirieron presentar estos sentidos alterados volvieron a ser contactados dos semanas tras completar el tratamiento para responder otro cuestionario. 49 pacientes refirieron presentar alteraciones olfatorias, gustativas o ambas (36.8%). De estos, 8 presentaban afectación olfativa aislada (16.3%), 18 gustativa aislada (36.7%) y 23 ambas (46.9%). Casi todos los pacientes se recuperaron completamente, excepto dos que refirieron mejoría parcial. Ninguno describió una pérdida permanente sin ningún grado de recuperación. El tiempo medio de recuperación (media +/- DT) fue de 6.4 +/- 2.12 días para la afectación olfativa y 6.18 +/- 1.75 para la gustativa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de recuperación de la hiposmia en el sexo, siendo 1.5 días más la media en mujeres ($p=0.047$). También se observó que los pacientes con hipertensión presentaron periodos más largos de recuperación de ambas alteraciones ($p=0.033$ hiposmia y $p=0.032$ disgeusia). No se observó asociación entre dicha sintomatología y la severidad de la enfermedad y de la imagen por TC ni la duración de la hospitalización ($p>0.05$).

Korkmaz et al. (74) realizaron un seguimiento prospectivo de una cohorte formada por 116 pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 con el objetivo de evaluar la incidencia y las características de las manifestaciones otorrinolaringológicas de dicha infección. La muestra estaba formada por 58 hombres (50%) y 58 mujeres (50%) con una edad media de 57.24 +/- 14.32 (DT). Los participantes respondieron un cuestionario sobre sintomatología otorrinolaringológica y otro sobre alteraciones olfatorias y gustativas. Los pacientes que todavía tenían síntomas al alta fueron seguidos telefónicamente para definir la duración de estos. Los síntomas otorrinolaringológicos más frecuentes fueron la hiposmia/anosmia (37.9%) y la hipogeusia/ageusia (41.37%) siendo también estos los de aparición más tardía. La duración media de la afectación olfativa fue de 7 días

y la gustativa de 11 días. Las alteraciones del gusto y el olfato fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes menores de 60 años y en mujeres ($p < 0.05$). Sin embargo, se vio una diferencia significativa en las puntuaciones del cuestionario sobre afectación olfatoria y gustativa y la edad, refiriendo puntuaciones más bajas (afectación más grave) el grupo de 60 años o más ($p < 0.05$). No obstante, dicha afectación no mostraba diferencias significativas entre los distintos grados de severidad de la infección.

Parente-Arias et al. (75) realizaron un estudio observacional con una cohorte de pacientes positivos mediante RT-PCR seleccionados consecutivamente entre el 3 de marzo y el 24 de marzo de 2020. Se realizó una entrevista telefónica inicial y se volvió a contactar con aquellos pacientes que refirieron alteraciones del gusto y/o el olfato (mediante cuestionarios validados) durante la primera entrevista. La muestra final se componía de 151 pacientes (53 hombres y 98 mujeres con una edad media de 55.2 años). De ellos, 99 (65.6%) refirieron alteraciones del gusto y/o el olfato. De estos, 67 (67.7%) refirieron ambas, 8 (8.1%) solo del olfato y 24 (24.2%) solo del gusto. La afectación olfativa fue referida por 75 de los 151 (49.7%), 49 de los cuales tenían anosmia (32.5%) y 26 (17.2%) hiposmia. Solo 2 de los pacientes (1.3%) presentó anosmia aislada (sin ninguna sintomatología acompañante). En 19/75 (25.3%) pacientes la anosmia o hiposmia apareció el mismo día que el resto de las manifestaciones. En los demás, el tiempo medio de aparición de las alteraciones olfativas/gustativas fue de 4.4 ± 0.6 (DT) días. Todos los pacientes refirieron mejoría en el olfato; no obstante, en 11/75 (14.7%) el síntoma permanecía al final del seguimiento, lo que se corresponde con una media de 100.5 ± 3.3 (DT) días. En los que se recuperaron, la media fue de 17.7 ± 8.9 (DT) días. Las alteraciones del gusto estuvieron presentes en 91 pacientes (60.3%), 59 con ageusia (39.1%) y 32 con disgeusia (21.2%). Se encontró asociación significativa entre la frecuencia de afectación olfativa y la edad (menor en el grupo < 60 años; $p = 0.028$), el sexo (más frecuente en mujeres; $p = 0.003$). No se encontró relación significativa con la severidad de la infección, pero sí entre esta y la velocidad de aparición de la hiposmia/anosmia (aparece antes en cuadros leves-moderados; $p < 0.05$).

Ninchritz-Becerra et al. (76) realizaron un estudio prospectivo observacional en una cohorte de 1043 pacientes positivos mediante RT-PCR con infección leve-moderada con el objetivo de describir la prevalencia de la disfunción subjetiva del gusto y el olfato y estudiar el porcentaje de

recuperación. Para hacerlo, los participantes rellenaron un cuestionario on-line. La muestra se componía de 663 mujeres (63.6%) y 380 hombres (36.4%) con una edad media de 39 +/- 12 años (DT). En cuanto a las alteraciones olfativas, 826 pacientes (79.2%) describieron algún tipo de pérdida. De estos, 662 la definían como total y 164 como parcial. Además, un 16.6% refirió experimentar disosmia, percepción distorsionada de un olor en presencia de este, y un 18.2% fantosmia, percepción distorsionada de un olor en su ausencia. En un 17.1% la afectación apareció antes que el resto de los síntomas, en un 47.8% después y al mismo tiempo en un 23.9%. Fue observada una recuperación parcial o total del olfato a las 4 semanas en 315 de los 462 pacientes (68.2%) que ya estaban curados de la infección cuando respondieron la encuesta. El 57.5% recuperó la función olfatoria en los primeros 7 días desde la resolución del cuadro (media +/- DT de 9 +/- 6). Sobre la afectación del gusto, 718 pacientes (68.8%) refirieron presentarla, un 48% de forma reducida y un 22.9% distorsionada. No se encontró asociación significativa con estas alteraciones y cualquier otro parámetro analizado.

Jalessi et al. (77) realizaron un seguimiento prospectivo a una cohorte de pacientes con alteración del olfato y sin otros síntomas o con síntomas leves de COVID-19 con el objetivo de describir la duración y la tasa de recuperación de este sentido. Para ello los pacientes rellenaron una encuesta on-line y se contactó por teléfono con aquellos que se agrupaban en este cuadro. Aquellos que en la primera entrevista todavía no habían recuperado por completo el olfato, fueron seguidos mediante entrevistas sucesivas hasta un máximo de 203 días con una media de 113.39 +/- 59.34 (DT). No se realizó RT-PCR a ninguno de los pacientes, siendo ellos los que reportaban su estado diagnóstico de la COVID-19 en el cuestionario on-line. Se incluyeron 243 participantes con una edad media de 32.96 +/- 9.47 (DT) años, de los cuales 155 (63.8%) eran mujeres. De los 243 casos, 215 (88.5%) refirieron anosmia completa al inicio. La duración de la pérdida olfativa fue de 32.54 +/- 31.48 (media + DT). La pérdida del olfato apareció como primer síntoma en 119 pacientes (49%) y como síntoma aislado en 68 (28%). Al final del estudio 239 participantes (98.3%) refirieron mejoría: 173 (71.2%) completa y 66 (27.1%) parcial. Ningún paciente tenía anosmia al final del seguimiento. Se observó una disminución significativa del porcentaje de recuperación completa en aquellos pacientes que tenían fiebre como síntoma acompañante ($p=0.026$), siendo el odds ratio de la posibilidad de recuperación de 2.1 en pacientes sin fiebre (IC al 95%: 1.08-4.07).

Los pacientes más jóvenes presentaron una recuperación más rápida ($p=0.031$), así como aquellos que solo presentaban ese síntoma ($p=0.037$). Solo se observó relación significativa entre una recuperación tardía y tener diarrea o al menos un síntoma rinológico ($p=0.031$ y $p=0.02$ respectivamente).

Estudio	Tamaño muestral	Frecuencia de alteración del gusto/olfato	Tiempo medio para la recuperación (días)	Relación con la edad/sexo	Relación con la gravedad
Ayedmir et al.	133	49 (36.8%)	6.18 gusto / 6.4 olfato	Mujeres recuperación del olfato más tardía	No
Korkmaz et al.	116	41.37 % gusto / 37.9% olfato	11 gusto / 7 olfato	Más frecuente en <60 años y mujeres. Pérdida más grave en >60 años	No
Parente-Arias et al.	151	99 (65.6%)	17.7 +/- 8.9 olfato	Menos frecuente en <60 años y más en mujeres la afectación olfativa	Aparición más temprana de la afectación olfativa en cuadros leves-moderados
Ninchriz-Becerra et al.	1043	718 (68.8%) gusto / 826 (79.2%) olfato	9 +/- 6 olfato	No	No
Jalessi et al.	243	Solo incluyen afectación olfativa	32.54 +/- 31.48	Jóvenes recuperación más rápida	No

II. CEFALEA

La cefalea es un síntoma muy frecuente en esta revisión apareciendo en 15 de los estudios. No obstante, solo uno de los estudios analizados versa exclusivamente sobre la misma, el cual será desarrollado en este punto junto con otro estudio que combina el estudio de la cefalea y el dolor. El resto de los artículos en los que aparece la cefalea tratan multitud de otros síntomas y serán descritos en el apartado de miscelánea.

García-Azorín et al., 2021a (68) realizaron un estudio observacional analítico con el objetivo de describir la incidencia y las características de la cefalea en pacientes con COVID-19, así como

detectar posibles diferencias entre sexos y pacientes hospitalizados y ambulatorios. Para ello, evaluaron a 2099 pacientes que se distribuyeron entre 1525 pacientes ambulatorios y 574 hospitalizados de los cuales 383 (25.1%) y 131 (22.8%) presentaron cefalea respectivamente. La mediana de la edad de los pacientes con cefalea fue de 51 años (RIC: 42-61), siendo 320 mujeres (62.3%). Finalmente, 351 del grupo ambulatorio y 107 del hospitalizado fueron incluidos para ser estudiados en profundidad por los investigadores. La cefalea fue el síntoma inicial más frecuente, siendo así en 128 (27.9%) de los pacientes. Si se incluyen todos los pacientes con COVID-19, la cefalea fue el primer síntoma en 128 de los 2099 (6.1%). La cefalea empezó el mismo día que el resto de los síntomas en 174 de 428 pacientes (40.7%), apareciendo de mediana 1 día después del primer síntoma (RIC: 0-3). Esta cefalea duró más de un mes tras la resolución del resto de los síntomas en 59 pacientes de los 458 (12.9%) y en el resto de la muestra una mediana de 7 días (RIC: 4-14). En cuanto al fenotipo, la lateralidad más frecuente fue bilateral, con topografía frontal, las características opresivas y síntomas asociados como la fotofobia y fonofobia. Los únicos hallazgos estadísticamente significativos fueron que los pacientes ambulatorios presentaban más frecuentemente una cefalea temporal y menos asociada a fotofobia que los ingresados ($p=0.011$ y $p=0.009$) y que las mujeres describían una mayor intensidad de la cefalea y frecuencia de fonofobia que los hombres ($p=0.002$ y $p=0.044$).

Knox et al. (85) realizaron un estudio multicéntrico prospectivo en pacientes admitidos por COVID-19 diagnosticado por RT-PCR en 3 hospitales: *Seoul National University* (SNU), *Westchester medical center* (WMC) y *Johns Hopkins Medical Institutions* (JHMI). Su objetivo era describir la prevalencia de dolor en pacientes con COVID-19 y comprobar si existe asociación entre este y la frecuencia de admisión en UCI y la mortalidad. Los pacientes utilizaron una escala del 0 al 10 para describir su dolor (siendo 0 ausencia) y se consideró que presentaban una afección dolorosa aquellos que refirieron valores iguales o superiores a 2. En el JHMI hubo 8 consultas por dolor, con una mediana de edad de 32.5 años (RIC: 26-56) y 4 mujeres. De estos 8 pacientes, 6 presentaban una enfermedad predisponente al dolor previamente y 4 de estos sufrieron una exacerbación de esta. Dos pacientes requirieron ingreso en UCI y ninguno falleció. Los pacientes incluidos desde el SNU y el WMC fueron 169, de los cuales 65 (38.5%) presentaron una afección dolorosa activa. De estos, 16 (24.6%) habían sido diagnosticados previamente de una enfermedad

predisponente al dolor y 5 refirieron una exacerbación de esta. Los pacientes con dolor tenían una mediana de edad de 56 (RIC: 43-69) y 28 (43.1%) eran mujeres. De los 73 pacientes con dolor (sumando los 3 centros) el más frecuente fue la cefalea (n=22; 30.1%), las mialgias estuvieron presentes en 13 (17.8%) y el dolor espinal radicular en 5 (6.8%). La cefalea fue migrañosa en 4 pacientes, tensional en 12, cervical en 2 y mixta en 4. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la ausencia de dolor y la admisión en UCI y la mortalidad (OR: 2.67 con IC al 95% 1.35-5.39; p=0.05 para la UCI y OR:3.49 con IC al 95% 2.35-13.7; p<0.001 para mortalidad). La cefalea fue el síntoma doloroso con menos tasa de admisión a UCI (0% vs 29.4%; p=0.003).

Estudio	Tamaño muestral	Frecuencia de la cefalea	Fenotipo más frecuente de la cefalea	Relación con la edad/sexo	Relación con la gravedad
García-Azorín et al., 2021a	2099	24.5%	Bilateral, frontal, opresiva, con fonofobia o fotofobia	Mujeres mayor intensidad de la cefalea y más frecuencia de fonofobia	No
Knox et al.	177 (73 con dolor, 22 con cefalea)	12.4%	Tensional (54.5%)	No	Ausencia de dolor implica mayor ingreso en UCI y mortalidad. La cefalea es el síntoma doloroso con menor tasa de ingreso en UCI

III. ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

Los ACV son la complicación encontrada con mayor frecuencia en esta revisión, con 4 artículos centrándose específicamente en ellos y apareciendo en 7 del resto.

Dhamoon et al. (78) llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes consecutivos admitidos en el *Mount Sinai Health System* (MSHS) de Nueva York por ACV. Su objetivo era describir las características y el desenlace a corto plazo de los ACV en pacientes con COVID-19 diagnosticado por RT-PCR. Se diagnosticaron durante el periodo del estudio 277 ACV, de los cuales 105 (38%) eran positivos para COVID-19. Esto supone un 1.9% de los pacientes SARS-CoV-2 positivos registrados en el hospital durante ese periodo. La edad media era aproximadamente de 65 años +/- 15 (DT) y 132 eran mujeres (47.7%). El grupo con

ACV y sin COVID-19 presentaba mayor cantidad de mujeres ($p=0.038$). En cuanto a las diferencias entre los factores de riesgo de ambos grupos, solo se observó una diferencia significativa en el hábito tabáquico, siendo menor en el grupo con ACV y COVID-19 ($p=0.014$). La severidad inicial de los ACV (medida con la *National Institutes of Health Stroke Scale* - NIHSS) fue mayor en los pacientes con COVID-19 ($p<0.0001$). La distribución del tipo de ACV fue similar en ambos grupos, excepto por una mayor frecuencia de causa criptogénica (sin causa definida) de los ACV isquémicos en pacientes con COVID-19 ($p<0.0001$). La localización fue más frecuentemente temporal, parietal, occipital y cerebelosa en pacientes positivos ($p<0.05$). Sobre los parámetros de laboratorio, se observó mayor frecuencia de alteración de troponinas, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína-C reactiva (PCR) y dímero-D en pacientes COVID-19 ($p<0.05$). Estos últimos también presentaron mayor tasa de ingreso en UCI, duración de la hospitalización y mortalidad hospitalaria ($p<0.05$).

Siegler et al. (79) tenían como objetivo evaluar los desenlaces y la supervivencia de los pacientes con COVID-19 diagnosticado por RT-PCR o serología y ACV. Para ello realizaron un estudio retrospectivo observacional en 17 áreas sanitarias de 4 países. La muestra final se compuso de 14483 pacientes con SARS-CoV-2 de los cuales 172 sufrieron un ACV (1.13%). De estos, 68 eran mujeres (40.5%) y 96 tenían una edad entre 60 y 79 años (55.8%). El ACV más frecuente fue el ACV isquémico, observado en 156 pacientes (90.7%), 28 sufrieron una hemorragia intracerebral (HIC) (16.3%) y 3 una TSVC (1.7%). El mecanismo de ACV más frecuente fue criptogénico (42.6%) y se demostró oclusión vascular intracraneal en 53 de 107 pacientes (49.5%). Se observó una mayor probabilidad de fallecer en hombres (OR 2.16; IC al 95% 1.04-4.48; $p=0.04$). Tras el análisis multivariante, el mecanismo criptogénico, no tener causa identificada, demostró significativamente ser un predictor de mortalidad hospitalaria (OR 5.01; IC al 95% 1.63-15.44; $p<0.01$).

Sasanejad et al. (86) realizaron un estudio multicéntrico observacional prospectivo en una cohorte de pacientes con ACV isquémico para comprobar si el tratamiento trombolítico intravenoso era igual de seguro en pacientes sin y con COVID-19 confirmado por RT-PCR, serología o contexto clínico-radiológico compatible. La muestra final de pacientes consecutivos se componía de 101 pacientes con COVID-19 (18.5%) y 444 sin (81.5%) con una media de edad de 68.19 y 68.34 años

respectivamente. En total, 241 (44.2%) eran mujeres. El tipo de ACV isquémico más frecuentemente observado fue el aterosclerótico de gran vaso (31.5%), siendo significativamente más frecuente en pacientes con COVID-19. La gravedad del ACV en el ingreso basada en el NIHSS fue mayor también en este grupo, así como el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad. Se encontraron niveles significativamente más altos de neutrófilos, PCR, VSG, GOT, GPT y más bajos de linfocitos en pacientes con COVID-19. Niveles elevados de PCR se asociaron significativamente, en pacientes con COVID-19, con un aumento de la mortalidad, así como con un mayor riesgo de transformación hemorrágica del ACV isquémico.

Shahjouei et al. (87) tenían como objetivo describir las características de los ACV en pacientes positivos para SARS-CoV-2 según los criterios de la OMS. Para ello, realizaron un estudio multicéntrico observacional prospectivo sobre una cohorte de pacientes consecutivos con ACV y COVID-19. La muestra final constaba de 432 pacientes con una edad media de 65.7 +/- 15.7 (DT) y una mayoría estadísticamente significativa de hombres (n=249; 57.6%; p<0.001). Un 24.4% (n=105) no tenían factores de riesgo cardiovascular identificables. Un total de 323 (74.8%) de pacientes sufrió un ACV isquémico agudo, 91 (21.1%) una HIC y 18 (4.2%) una TSVC. De entre los 23 pacientes con hemorragia subaracnoidea aislada, 16 (69.5%) no tenían evidencia de aneurisma. Las causas más frecuentes de ACV isquémico fueron aterosclerosis de gran vaso (33%), cardioembolismo (27%) y criptogénico (22%). Un 44.5% de los isquémicos presentaban oclusión de gran vaso, un 10% de pequeño vaso y un 10.2% infartos lacunares. Un 36% de los ACV isquémicos fue en población menor de 55 años. Las mujeres presentaban un NIHSS significativamente menor al ingreso (p<0.001). Los pacientes mayores de 55 años presentaron una mayor tasa de mortalidad hospitalaria estadísticamente significativa (p<0.001).

Estudio	Tamaño muestral	% ACV en COVID-19	Tipo ACV en COVID-19	Tipo ACV isquémico	Relación edad/sexo	Relación con la gravedad
Dhamoon et al.	277	1.9%	Isquémico 79.1% HIC 19% TSVC 0%	Criptogénico 51.8% Cardioembólico 28.9% Aterosclerosis de gran vaso 6%	Más mujeres en el grupo de ACV y COVID-19 negativo	Grupo COVID-19 mayor tasa de ingreso en UCI, duración ingreso y mortalidad

Siegler et al.	14483	1.13%	Isquémico 90.7% HIC 16.3% TSVC 1.7%	Criptogénico 42.6% Cardioembólico 27.1% Aterosclerosis de gran vaso 11.6%	Mayor probabilidad de fallecer los hombres	No comparación con grupo COVID-19 negativo
Sasanejad et al.	545	Solo incluyen pacientes con ACV	Isquémico 47.3%	Aterosclerosis de gran vaso 31.5%	No	Grupo COVID-19 mayor NIHSS al ingreso, estancia hospitalaria y mortalidad
Shahjouei et al.	432	Solo incluyen pacientes con ACV	Isquémico 74.8% HIC 21.1% TSVC 4.2%	Aterosclerosis de gran vaso 33% Cardioembólico 27% Criptogénico 22%	Mujeres NIHSS mayor al ingreso y mayores de 55 años mayor mortalidad	No comparación con grupo COVID-19 negativo

IV. CONVULSIONES

Otra de las complicaciones frecuentes en esta revisión son las convulsiones, con un artículo dedicado exclusivamente a ellas y siendo descritas en 8 del resto de estudios.

Khedr et al. (66) realizaron un estudio de observacional retrospectivo en una cohorte de pacientes hospitalizados por COVID-19 confirmado (con RT-PCR) o probable (sin RT-PCR, pero con clínica y resultados radiológicos y analíticos compatibles). Su objetivo era estimar la frecuencia de las convulsiones en pacientes con COVID-19 y estudiar sus posibles mecanismos fisiopatológicos. La muestra total se compuso de 439 pacientes con infección por SARS-CoV-2, de los cuales 19 (4.3%) presentó convulsiones. La mediana de edad de los pacientes con convulsiones fue de 47 años (RIC: 35-65) y 12 (63.2%) eran mujeres. Solo 3 de los pacientes presentó convulsiones de nueva aparición sin ninguna causa subyacente identificable (0.68% de los 439; 17% de los 19 pacientes con convulsiones). Las crisis fueron tónico-clónicas generalizadas en estos 3 casos. Otros 2 pacientes estaban diagnosticados de epilepsia, pero llevaban 2 años libres de convulsiones. Los 14 pacientes restantes tenían una patología identificable que explicara las convulsiones: 5 tuvieron un ACV en el contexto de la infección (3 isquémicos y 2 hemorrágicos), 6 sufrieron una encefalitis relacionada con el COVID-19, 2 tenían un ACV antiguo y 1 paciente tenía un tumor cerebral ya diagnosticado.

Estudio	Tamaño muestral	Frecuencia de crisis	Tipo de crisis	Relación con el sexo/edad	Relación con la gravedad
Khedr et al.	439	4.3% (0.68% sin causa conocida)	Tónico-clónicas generalizadas	No	No

V. MIOPATÍA Y NEUROPATÍA

La afectación muscular aparece en 5 de los estudios de esta revisión y la nerviosa en 6. No obstante, solo un estudio, que será descrito a continuación, se centra en la miopatía y la neuropatía del enfermo crítico (MEC y NEC respectivamente), siendo de contenido misceláneo el resto de los artículos en los que se nombran estas alteraciones.

Frithiof et al. (80) tenían como objetivo estudiar la aparición de la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (DAUCI) en pacientes con COVID-19 y caracterizarla mediante estudios electrofisiológicos para saber si era debida a MEC o NEC. Para ello realizaron un estudio observacional sobre una cohorte de pacientes consecutivos admitidos en UCI por COVID-19 y analizaron las diferencias clínicas y analíticas (marcadores plasmáticos de daño neuronal) entre los pacientes que desarrollaron DAUCI y los que no. Por otra parte, compararon los estudios electrofisiológicos de los pacientes con DAUCI y COVID-19 con los de un grupo control con DAUCI y sin COVID-19. La muestra final se componía de 111 pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, con 85 (76.6%) hombres y una mediana de edad aproximada de 61 años. De estos, 14 desarrollaron DAUCI (12.6%), entre los cuales 7 mostraron un patrón de NEC, 4 de MEC y 3 tenían otra causa subyacente causante de la DAUCI. Se observó una mayoría significativa de hombres en el grupo con NEC/MEC y COVID-19 respecto al grupo sin NEC/MEC ($p=0.01$) y en el grupo de COVID-19 respecto al grupo control sin COVID-19 ($p<0.001$). La cohorte con COVID-19 y NEC/MEC también presentó de manera significativa una mayor estancia en UCI, incidencia de eventos tromboembólicos, número de días con ventilación invasiva, necesidad de medicación vasoactiva y terapia de reemplazo renal ($p<0.05$). Los pacientes que desarrollaron NEC/MEC habían sido tratados con mayor frecuencia con anestésicos, opioides y bloqueantes neuromusculares de manera significativa ($p<0.001$).

Estudio	Tamaño muestral	Frecuencia DAUCI	Relación con la edad/sexo	Relación con la gravedad
Frithiof et al.	111	14 (7 NEC y 4 MEC)	Mayor frecuencia de hombres en el grupo COVID-19 y entre estos en el grupo NEC/MEC	Los pacientes con COVID-19 y NEC/MEC presentaron mayor estancia en UCI, eventos tromboembólicos, necesidad de ventilación invasiva, medicación vasoactiva y terapia de reemplazo renal

VI. MISCELÁNEA

En este apartado se describirán los hallazgos de aquellos estudios que no se centran en ninguna manifestación en concreto, sino que describen una variada cantidad de hallazgos neurológicos.

Kacem et al. (67) estudiaron los síntomas neurológicos de manera retrospectiva mediante entrevistas telefónicas. La muestra final se componía de 646 pacientes, de los cuales 466 tuvieron algún síntoma neurológico 72.1%. Estos precedieron a los síntomas respiratorios en un 14.5% de los casos y 106 (22.7%) presentaron afectación neurológica aislada. La cefalea fue el más frecuente (41.1%), localizada en región frontotemporal (51.2%) y siendo leve-moderada (51.2%). La disfunción olfativa y gustativa fue observada en 245 (37.9%) y 238 (36.8%) pacientes respectivamente, con anosmia y ageusia completas en 156 (65.3%) y 146 (63.2%) de los mismos. Se observó una recuperación completa en el 72.1% y 76.8% respectivamente, con una duración media de 7 días. Los siguientes síntomas más frecuentes fueron las mialgias (frecuentemente generalizadas) y las alteraciones del sueño (frecuentemente insomnio), apareciendo ambas en un 37.3%. Otros síntomas neurológicos fueron, de más a menos frecuentes: pérdida visual/visión borrosa (n=48), debilidad focal (n=16), desorientación (n=13), alteraciones del comportamiento (n=13), mareo (n=11), parestesias/dolor neuropático (n=10), alteración cognitiva (n=5) y convulsiones (n=1). Los pacientes hospitalizados presentaron síntomas neurológicos con mayor frecuencia, pero de forma no significativa. No hubo diferencias entre los grupos de edad. Los pacientes que inicialmente presentaron síntomas neurológicos posteriormente se asociaron con síntomas respiratorios con mayor frecuencia y viceversa ($p < 0.05$).

Meppiel et al. (69) realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre una cohorte de 222 pacientes hospitalizados por COVID-19 para describir las manifestaciones neurológicas que presentaron. La prevalencia de dichas manifestaciones se estimó en un 8.8%. El estudio realizó

una división entre síntomas y manifestaciones, siendo los primeros: estado mental alterado (EMA) (n=117; 52.4%), síntomas neurológicos focales centrales (n=97; 43.7%), debilidad en miembros (n=26; 11.7%), cefalea (n=24; 10.8%), trastornos del movimiento (n=8; 3.6%), anosmia (n=7; 3.2%), mareo (n=5; 2.3%), y ageusia (n=4; 1.8%). También realizaron una diferenciación entre las manifestaciones que afectaban al SNC y al SNP. Las primeras aparecieron en 189 (85.1%) participantes y fueron las siguientes: encefalopatía (n=85; 38.3%), ACV (n=63; 28.4%; 52 isquémicos de los cuales 38 criptogénicos; 5 AIT; 5 hemorrágicos; 1 TVSC), encefalitis (n=21; 9.5%), convulsiones *de novo* (n=8; 3.6%), pérdida transitoria de consciencia (n=5; 2.3%), meningitis linfocitaria benigna aguda (n=3; 1.4%), lesión aguda desmielinizante simple (n=2; 0.9%), paraparesia (n=1; 0.5%) y mioclonus generalizado con ataxia cerebelosa (n=1; 0.5%). En cuanto a las del SNP, fueron presentadas por 29 pacientes (13.1%): SGB (n=15; 6.8%), NEC (n=8; 3.6%), síndrome de Tapia (parálisis del nervio hipogloso y neumogástrico tras intubación; n=2; 0.9%), neuropatía craneal (n=3; 1.4%) y periférica (n=1; 0.5%). Las manifestaciones neurológicas fueron el primer síntoma en 14 de los 57 pacientes con ACV isquémico y en 15 de los 67 pacientes con encefalopatía.

Rifino et al. (81) llevaron a cabo un estudio observacional retrospectivo en 1760 pacientes con COVID-19 de los cuales 137 (7.8%) desarrollaron síntomas/signos de afectación del SNC/SNP. Las manifestaciones neurológicas fueron el primer síntoma en 39 de ellos, 27 de los cuales nunca desarrolló ningún otro síntoma. Los más frecuentes fueron ACV (n=53; 37.8%; 37 isquémicos; 4 AIT; 11 hemorrágicos; 1 TSVC), afectación del SNP (n=31; 22.6%; 17 SGB; 9 NEC/MEC; 3 polineuropatías periféricas; 2 plexopatías braquiales) y EMA (n=49; 35.8%; 5 encefalitis y 2 de ellas con RT-PCR positiva en líquido cefalorraquídeo (LCR)). Otros hallazgos fueron mielitis (n=2; 1.4%), cefalea (n=3; 2.2%), convulsiones (n=10; 7.3%), síncope (n=3; 2.2%), trastornos del movimiento (n=7; 5%). El SDR moderado/severo fue significativamente más frecuente en pacientes con afectación del SNP en comparación con los pacientes con ACV y EMA ($p < 0.0002$ y $p < 0.01$). La estancia media hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con afectación del SNP en comparación con los ACV ($p < 0.002$).

Flores-Silva et al. (82) tenían como objetivos describir las características y los predictores del desarrollo de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados por COVID-19. Para ello

realizaron un estudio observacional sobre una cohorte de 1072 pacientes, de los cuales desarrollaron manifestaciones neurológicas 163 (15.2%), aumentando hasta 743 (69.3%) si tenemos en cuenta las manifestaciones inespecíficas (cefalea, anosmia, disgeusia y mialgias). Las manifestaciones específicas principales fueron las siguientes: delirium (n=140; 13.1%), convulsiones (n=9; 0.8%), ACV (n=9; 0.8%; 6 isquémicos; 3 hemorrágicos) y encefalitis (n=2; 0.2%). Los síntomas inespecíficos fueron: cefalea (n=447; 41.7%), mialgias (n=413; 38.5%), miopatía (n=106; 9.9%), anosmia (n=75; 7%), disgeusia (n=86; 8%), mareo (n=13; 1.2%) y EMA (n=18; 1.7%). Los pacientes con manifestaciones neurológicas necesitaron niveles más altos de oxígeno, tenían mayor frecuencia respiratoria y cardiaca, gravedad de la enfermedad, aumento del ratio neutrófilos/linfocitos, mayor daño pulmonar en el TC al ingreso, mayor ingreso en UCI y estancia más prolongada ($p < 0.05$). No se observaron diferencias en la mortalidad. En el análisis multivariante, la edad, cefalea, enfermedad neurológica previa, necesidad de ventilación mecánica invasiva y un ratio neutrófilos/linfocitos ≥ 9 fueron factores predictores independientes para el desarrollo de síntomas neurológicos durante la hospitalización.

Ghaffari et al. (83) se propusieron estudiar las características neurológicas de los pacientes con COVID-19 y sus desenlaces. Para ello realizaron un estudio observacional retrospectivo sobre una cohorte de 361 pacientes hospitalizados por este motivo. De estos, 186 (51.52%) tuvieron al menos un síntoma neurológico, 31 (8.58%) alguna complicación y en 21 (5.8%) el primer síntoma fue neurológico. Los síntomas fueron: cefalea (n=109; 30.2%), mareo (n=34; 9.4%), vértigo (n=54; 15%), parestia (n=12; 3.3%), anosmia (n=69; 19.1%), ageusia (n=69; 19.1%), pérdida de audición (n=3; 0.8%), disfasia (n=13; 3.6%), ataxia (n=20; 5.5%) y EMA (n=41; 11.4%). Las complicaciones fueron: ACV (n=13; 3.6%; 8 isquémicos; 5 hemorrágicos), encefalopatía (n=11; 3%), convulsiones (n=10; 2.8%), reagudización de esclerosis múltiple (n=1; 0.3%) y SGB (n=1; 0.3%). El EMA como síntoma inicial era significativamente más frecuente en los casos graves ($p=0.01$) y asociado a una mayor mortalidad ($p < 0.001$). La mortalidad de los pacientes con complicaciones neurológicas fue más del doble que la de aquellos que no las presentaron ($p=0.008$). La anosmia, ageusia, mareo y cefalea se asociaron significativamente con un desenlace más favorable ($p < 0.001$).

García-Azorín et al., 2021b (70) se propusieron describir los hallazgos que habían sido recogidos en el registro creado por la Sociedad Española de Neurología para la notificación de manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Un total de 233 casos fueron descritos, siendo las manifestaciones más frecuente las siguientes: ACV (n=63; 27%), síntomas neuromusculares (n=55; 23.6%; 1 crisis bulbar miasténica; 1 SGB; 1 NEC), EMA (n=55; 23.6%), anosmia (n=41; 17.6%), cefalea (n=30; 12.9%), convulsiones (n=27; 11.6%), neuropatías craneales (n=14; 6%), trastornos del movimiento (n=13; 5.6%), meningoencefalitis (n=8; 3.4%). La anosmia y la cefalea se presentaron más frecuentemente en pacientes con enfermedad leve; la epilepsia, ACV y EMA en pacientes con neumonía; y síntomas neuromusculares, EMA e ACV en pacientes con SDRA (todas con $p < 0.001$). La duración de los síntomas neurológicos fue de 17.8 días de media (17.7 DT).

García-Azorín et al., 2021c (71) realizaron un estudio observacional retrospectivo con la finalidad de describir la frecuencia de los síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19 a su llegada a urgencias. La muestra final constaba de 576 pacientes, de los cuales 320 (55.6%) tenían algún síntoma neurológico en urgencias y 54 (9.4%) los desarrollaron durante el ingreso. Los pacientes con síntomas neurológicos eran significativamente más jóvenes ($p < 0.001$). Todos los síntomas fueron más frecuentes en urgencias que durante la hospitalización excepto los ACV, convulsiones y ataxia. Los síntomas neurológicos empezaron el mismo día que el resto de los síntomas en 198 pacientes (54.2%). Solo 4 pacientes presentaron exclusivamente síntomas neurológicos (0.6%). Los síntomas más frecuentes en total (sumando los presentados en urgencias y los desarrollados durante la hospitalización) fueron cefalea (n=137; 23.8%), anosmia (n=146; 25.3%), mialgia (n=139; 24.1%), EMA (n=98; 17%), síntomas focales bruscos (n=12; 2.1%), convulsiones (n=3; 0.5%), ataxia (n=6; 1%), debilidad (n=14; 2.4%), síncope (n=43; 7.5%) y vértigo (n=11; 1.9%). La mortalidad hospitalaria fue significativamente menor en pacientes sin síntomas neurológicos en urgencias ($p = 0.015$). En el análisis multivariante, la anosmia, cefalea y mialgias se asociaban a una menor tasa de mortalidad, mientras que el EMA aumentaba las probabilidades de fallecer ($p < 0.05$).

Nejad et al. (72) llevaron a cabo un estudio retrospectivo observacional sobre una cohorte de 891 pacientes hospitalizados con COVID-19 para describir las manifestaciones neurológicas

observadas. El primer síntoma de la infección fue neurológico en un 29.7% de los casos, siendo el más frecuente la cefalea (26.6%). En total, un 63.9% presentó cefalea, 51.3% alteraciones del sueño, 46% hiposmia/anosmia, 45.4% mareo, 42.1% hipogeusia, 31.5% problemas de memoria, 17.5% alteraciones auditivas, 3.7% parálisis y 1.7% convulsiones. La cefalea y el mareo eran significativamente más frecuentes en las mujeres, siendo también la primera más intensa ($p<0.05$). La prevalencia de la cefalea disminuye con la edad, a la vez que aumentan la pérdida de memoria y la alteración del nivel de consciencia ($p<0.05$).

Fleischer et al. (84) realizaron un estudio observacional prospectivo sobre una cohorte de 102 pacientes hospitalizados con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 con el objetivo de caracterizar la afectación neurológica en los mismos. Los investigadores dividieron las manifestaciones en inespecíficas, leves y severas. En total, 61 (59.8%) pacientes tuvo algún síntoma neurológico. Los inespecíficos ($n=25$; 24.5%) fueron debilidad ($n=8$), trastorno psiquiátrico ($n=6$), empeoramiento de enfermedad neurológica preexistente ($n=5$) y cefalea severa ($n=1$). Las manifestaciones leves ($n=10$; 9.8%) fueron alteración olfativa o gustativa ($n=9$) y AIT ($n=1$). En cuanto a las severas ($n=24$; 23.5%), se observaron 17 ACV (12 isquémicos y 5 hemorrágicos), convulsiones ($n=3$), encefalitis ($n=2$) y miopatía/neuropatía ($n=2$). La gravedad de los síntomas respiratorios se asoció con un incremento de la severidad de las manifestaciones neurológicas y de la frecuencia de estas. La mortalidad se vio aumentada con el aumento de la severidad de la afectación neurológica (triplicada en la afectación severa y doblada con la leve respecto a la inespecífica). Los pacientes con más comorbilidades presentaron de forma significativa afectación neurológica severa con más frecuencia.

Estudio	Tamaño muestral	Frecuencia	Síntomas/manifestaciones más frecuentes	Relación edad/sexo	Relación gravedad
Kacem et al.	646	466 (72.1%)	Cefalea, alteración gusto/olfato, mialgias	No	Pacientes hospitalizados más síntomas neurológicos (no significativo)
Meppiel et al.	222	8.8% manifestación	Síntomas: EMA, síntomas neurológicos focales, debilidad en miembros Manifestaciones centrales: encefalopatía, ACV, encefalitis	No	No

			Manifestaciones periféricas: SGB, NEC, neuropatía craneal		
Rifino et al.	1760	7.8%	ACV, EMA, SGB	No	Más frecuencia de SDRA moderado/grave en afectación SNP vs ACV y EMA. Estancia hospitalaria mayor en afectación SNP vs ACV
Flores-Silva et al.	1072	Inespecíficos 743 (69.3%) Específicos 163 (15.2%)	Inespecíficos: cefalea, mialgias, miopatía Específicos: delirium, convulsiones, ACV	Mayor edad factor predictor de síntomas	Manifestaciones neurológicas asociadas a mayor necesidad de oxígeno, frecuencia respiratoria y cardíaca, gravedad de la infección, ingreso en UCI y estancia hospitalaria
Ghaffari et al.	361	Síntomas 186 (51.2%) Complicaciones 31 (8.58%)	Síntomas: cefalea, anosmia/ageusia, EMA Complicaciones: ACV, encefalopatía, convulsiones	No	EMA como síntoma inicial más frecuente en pacientes graves y mayor mortalidad. Mortalidad en pacientes con complicaciones más del doble que sin ellas. Anosmia, ageusia, mareo y cefalea desenlace más favorable
García-Azorín et al., 2021b	233	Solo incluyen pacientes con manifestaciones	ACV, síntomas neuromusculares, EMA	No	Anosmia y cefalea más frecuentes en enfermedad leve. Convulsiones, ACV y EMA más frecuentemente neumonía. Síntomas neuromusculares, EMA y ACV más frecuencia de SDRA
García-Azorín et al., 2021c	576	374 (64.9%)	Cefalea, anosmia, mialgias	Pacientes con síntomas son más jóvenes	Mortalidad menor sin síntomas. Anosmia, cefalea y mialgias menor mortalidad. EMA mayor mortalidad
				Cefalea más intensa y	

Nejad et al.	891	No especificado	Cefalea, alteraciones del sueño, hiposmia/anosmia	frecuente en mujeres. Mareo más frecuente en mujeres. Cefalea disminuye con la edad.	No
Fleischer et al.	102	61 (59.8%)	Inespecíficas: debilidad, trastornos psiquiátricos, empeoramiento enfermedad neurológica Leves: alteraciones gusto/olfato, AIT Severas: ACV, convulsiones, encefalitis, miopatía/neuropatía	No	A mayor gravedad síntomas respiratorios, mayor gravedad y frecuencia neurológicos. Aumento mortalidad con aumento severidad neurológica.

7. DISCUSIÓN

7.1 Discusión de los resultados

Del mismo modo que el resto de literatura acumulada estos dos años sobre el SARS-CoV-2, esta revisión refleja la gran variedad y frecuencia de síntomas y manifestaciones neurológicas que se pueden ver asociados a esta infección viral. Además, en algunas ocasiones pueden ser los primeros síntomas en aparecer e incluso los únicos. Es cierto que el número de pacientes en el que esto ocurre es muy variado en los estudios incluidos en esta revisión. Tanto es así que el porcentaje de pacientes con un síntoma neurológico como primera manifestación de la infección oscila entre un 49% (Jalessi et al. (77)) y un 5.8% (Ghaffari et al. (83)). Por otro lado, la presentación de síntomas neurológicos de forma exclusiva varía de un 28% (Jalessi et al. (77)) a un 0.6% (García-Azorín et al., 2021c (71)). Independientemente de esto, ambas son circunstancias que se podrían dar en la práctica clínica, lo que obliga a tener en mente la infección por SARS-CoV-2 en el diagnóstico diferencial de estas manifestaciones.

De los 22 estudios incluidos en la revisión, 16 se realizaron exclusivamente con pacientes hospitalizados, 2 con pacientes ambulatorios y 4 con participantes de ambos lugares. La edad media aproximada de los participantes se encuentra alrededor de los 60 años, con una mayor frecuencia de hombres.

Los síntomas más frecuentes en esta revisión han sido las alteraciones del gusto y el olfato, los accidentes cerebrovasculares, la cefalea, el EMA y las convulsiones. Esto es así no únicamente porque casi todos tengan artículos dedicados exclusivamente a ellos, sino porque también han sido manifestaciones con una marcada presencia en los artículos que trataban de afectación neurológica miscelánea.

De los 5 artículos que tratan sobre las **alteraciones del gusto y el olfato**, todos fueron realizados mediante cuestionarios on-line y/o contacto telefónico con los pacientes. La frecuencia de estas alteraciones en los pacientes con SARS-CoV-2 en nuestros estudios va desde un 36.8% en los participantes de Aydemir et al. (73) hasta un 79.2% en los de Ninchritz-Becerra et al. (76). Si bien es cierto que es una variación notoria, las diferencias encontradas en la literatura son todavía mayores, yendo desde un 5% hasta un 98% (88). Se postula que hay varios factores implicados en esta variación, siendo el más importante la técnica mediante la que se comprueba la presencia de esta sintomatología. Los estudios basados en registros infraestiman dicha sintomatología ya que no se diseñaron para detectarla. Los protocolos basados en la cumplimentación de cuestionarios online y en entrevistas son más precisos, mostrando porcentajes más elevados. No obstante, las escalas visuales y los test cuantitativos olfativos validados se han mostrado más precisos, siendo además estos últimos los que se consideran más adecuados para la evaluación de estas alteraciones. En cuanto a la relación con el **sexo**, Aydemir et al. (73) observaron una recuperación del olfato más tardía en mujeres y en los estudios de Korkmaz et al. (74) y Parente-Arias et al. (75) se observó una mayor presencia de estas alteraciones en mujeres. Esto último ha sido corroborado también por otros estudios similares (35,89), aunque no se ha observado en estudios objetivos de la afectación olfativa (90), lo que podría explicarse por una mayor capacidad de las mujeres de percibir esta dolencia. La relación entre **edad** y afectación olfativa es contradictoria. Mientras un estudio indica que es más frecuente en menores de 60 años (74), otro estimó que es menos frecuente en este grupo de edad (75), en consonancia con lo que indica la bibliografía previa (91,92). En cuanto al grado de severidad, se ha demostrado que es más grave en mayores (74) y que los jóvenes presentan una recuperación más rápida (77). En cuanto a la **gravedad** de la infección, Parente-Arias et al. (75) observaron que la afectación olfativa aparece antes en los casos leves-moderados, García-Azorín et al., 2021b (70) que la anosmia es más frecuente en casos leves

y García-Azorín et al., 2021c (71) que se asocia a una menor mortalidad. Estos hallazgos podrían ser explicados por uno de los principales mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la anosmia, que es una gran respuesta inflamatoria local en el epitelio respiratorio los primeros días de la infección, debido a una sobreexpresión del ACE-2. Esto incrementaría las posibilidades de que el virus infectara estas células, aumentando también la disfunción olfativa y, a su vez, protegiendo del daño pulmonar, al contrario de lo que se ha observado en fumadores (93). Realmente, la fisiopatología exacta de la alteración gustativa y olfativa no está clara. No obstante, las células sustentaculares y perivasculares del epitelio olfatorio son grandes candidatas para la infección por SARS-CoV-2 ya que, a diferencia de las células sensoriales y del bulbo olfatorio, expresan receptores ACE-2. En este contexto, la disfunción olfativa podría estar producida por el daño a estas células de soporte y por la alteración de la neurotransmisión sin llegar a infectar y dañar las células sensoriales (94). Esto también explicaría el hecho de que, a pesar de la gran variedad entre estudios, la mayor parte de pacientes recuperan la función olfativa de manera espontánea y completa en los 4 primeros meses, como se puede apreciar en los estudios de esta revisión y en otros anteriores (95,96). La ausencia de hallazgos patológicos en la resonancia magnética del bulbo olfatorio de un paciente observado en un estudio estaría en línea con esta hipótesis (97). Otra teoría propuesta en la literatura sería la anosmia/hiposmia de transmisión, en la que el edema producido por la inflamación a nivel del epitelio olfativo impediría que las sustancias odoríferas llegaran a las células sensoriales (98). Esto también explicaría que haya pacientes en los que la recuperación del olfato es rápida y satisfactoria, aunque algo más prolongada que la mayoría. En consonancia con estas ideas se encuentran los hallazgos de Jalessi et al. (77), cuyo estudio observó una recuperación más tardía del olfato en pacientes con síntomas rinológicos, y los de Aydemir et al. (73), que encontraron una asociación significativa entre la disfunción olfativa y los síntomas obstructivos nasales. No obstante, es cierto que hay pacientes con disfunción olfativa en los que la obstrucción nasal no se encuentra presente. Si sumamos esta evidencia a la recuperación tardía o ausencia de la misma que presenta una minoría de los pacientes, no es posible descartar la teoría de la pérdida olfativa neural como ya ha sido defendido en otros estudios (99).

El segundo síntoma en frecuencia en esta revisión fue la **cefalea**, estando presente desde un 12.4% en el estudio de Knox et al. (85) hasta un 24.5% en el de García-Azorín et al., 2021a (68). En ambos estudios frecuentemente la cefalea fue de características tensionales (bilateral y opresiva). No obstante, es cierto que se han llegado a observar frecuencias de hasta un 63.9% y un 41.7% (72,82), siendo en ocasiones incluso el síntoma neurológico más frecuente (67,82). Estas diferencias se podrían deber al protocolo de los estudios, hallándose una mayor frecuencia en aquellos con una vigilancia de los pacientes más estrecha y con cuestionarios que contengan preguntas dirigidas hacia estos síntomas. Knox et al. (85) no encontraron ninguna relación con el **sexo**, mientras que García-Azorín et al., 2021a (68) y Nejad et al. (72) observaron que la cefalea era más intensa en mujeres. En cuanto a la **gravedad** de la infección, el estudio de Knox et al. (85) encontró una menor tasa de ingreso en UCI en los pacientes con cefalea, así como una mayor frecuencia de ingreso en UCI y de mortalidad en los pacientes sin ningún síntoma doloroso. Esta última asociación podría explicarse si tenemos en cuenta que los estímulos sistémicos intensos (como el SDRA) podrían inhibir las señales nociceptivas debido a, entre otros motivos, una respuesta catecolaminérgica (100). En línea con estos hallazgos, García-Azorín et al. (70) observaron una mayor frecuencia de cefalea en los casos leves y una menor tasa de mortalidad en los pacientes con cefalea (71). Una hipótesis que podría explicar el aparente papel protector de la cefalea sería que esta fuera la manifestación de una adecuada respuesta inmunitaria contra el SARS-CoV-2. Esto depende de la causa de la cefalea y, en el contexto de la infección viral aguda, haría referencia a aquella que aparece de forma temprana y asociada a otros síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, astenia y artralgias (101). Este razonamiento se ve apoyado por la ya conocida asociación entre la liberación de citoquinas y la cefalea y entre esta y otros síntomas sistémicos virales (102). Del mismo modo, estas citoquinas proinflamatorias podrían también explicar los casos de **encefalopatía** que se han observado en esta serie debido a la ya conocida asociación de estos fenómenos (103). Otros trabajos sugieren que la elevada expresión del receptor ACE-2 en la mucosa respiratoria superior podría explicar tanto la anosmia como la cefalea, especialmente la frontal bilateral y asociada a síntomas autonómicos craneales (104). El significado de otros tipos de cefalea en este contexto, sobre todo aquella que no presente las características observadas en esta revisión o la que se asocie a síntomas de alarma, debería ser analizado cuidadosamente.

La complicación neurológica más frecuente descrita en esta serie son los **ACV**. Dos de los estudios de esta revisión dedicados a analizar este evento muestran una frecuencia similar en pacientes con COVID-19 (1.9% Dhamoon et al. (78) y 1.13% Siegler et al. (79)). Además, los resultados de los 4 estudios están de acuerdo en que el isquémico es el más frecuente, aunque la frecuencia varía desde un 90.7% en el estudio de Siegler et al. (79) hasta un 47.3% en el de Sasanejad et al. (86). En los estudios de Dhamoon et al. (78) y Siegler et al. (79) la causa más frecuente es criptogénica (51.8% y 42.6% respectivamente), siendo significativamente más frecuente en los pacientes con COVID-19 que en pacientes sin la infección en el primer estudio. Además, en el segundo, esta etiología del ACV se asocia a una mayor mortalidad. La frecuencia de origen criptogénico mostrada por estos estudios es notablemente mayor que la observada en cohortes históricas (17% aproximadamente) (105). El hecho de que este tipo de ACV tenga tanta presencia en la infección por SARS-CoV-2 apoya la ya sospechada existencia de un estado protrombótico en estos pacientes. Se especula que este estado podría estar causado por la respuesta inflamatoria, una tormenta de citoquinas específica de la COVID-19 o una inflamación endotelial. La primera opción se baraja porque ya se ha visto en otras infecciones (como en la influenza) que un estado inflamatorio generalizado puede causar una desregulación en los factores de la coagulación (106). La segunda se cree probable porque se ha observado que en pacientes con SARS-CoV-2 existen niveles elevados de fibrinógeno, factor VIII, proteína C, factor de Von Willebrand, dímero-D, anticuerpos anticardiolipina y anti β -2 glicoproteína; hallazgos que sugieren una desregulación mediada por citoquinas (107,108). Finalmente, se hipotetiza que la presencia de receptores ACE-2 en las células endoteliales podría permitir la invasión del virus con una consecuente endotelitis (109). Las TSVC son los ACV menos frecuentes, aunque presentan una frecuencia para nada despreciable en los estudios de Siegler et al. (79) y Shahjouei et al. (87) (1.7% y 4.2% de los ACV respectivamente). En cuanto al **sexo**, Siegler et al. (79) observaron una mortalidad significativamente mayor en los hombres respecto a las mujeres y Dhamoon et al. (78) una mayor frecuencia de mujeres que habían sufrido ACV sin COVID-19 respecto a los hombres. Este último hallazgo podría hacer pensar que el aumento de riesgo de sufrir un ACV en hombres asociado al SARS-CoV-2 fuera mayor que en mujeres, ya que en el grupo con COVID-19 no se observaron estas diferencias por sexo. También es necesario destacar que, aunque no de forma significativa, en el estudio de Shahjouei et al. (87) se observó una gran cantidad de ACV isquémicos en pacientes

jóvenes (un 36% en menores de 55 años y un 46% en menores de 65). Estas cifras son considerablemente mayores que las que muestran estudios realizados antes de la pandemia (12.9%-20.7% de ACV isquémicos en pacientes de esta edad) (110,111). Este hallazgo podría ser explicado también por el estado de hipercoagulabilidad que se produce en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 que aumentaría el riesgo de sufrir eventos trombóticos en pacientes jóvenes sin un elevado riesgo cardiovascular. En referencia a la **gravedad**, Dhamoon et al. (78) observaron una mayor tasa de ingreso en UCI, mortalidad y tiempo de ingreso en los pacientes con ACV y COVID-19 respecto a pacientes sin la infección y Sasanejad et al. (86) mayor NIHSS al ingreso, estancia hospitalaria y mortalidad.

En cuanto a las **convulsiones**, el estudio de Khedr et al. (66) observó que solo un 4.3% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentó convulsiones. No obstante, de estos, en 3 casos no se pudo identificar el factor causal (0.68%). Por este motivo, se especula que la COVID-19 sí que pueda asociar convulsiones por sí misma. Esto podría ocurrir debido a la entrada directa del virus al SNC por el nervio olfativo, por la disrupción de la barrera hematoencefálica en el contexto de la tormenta de citoquinas que llevaría a la apoptosis neuronal o por la irritación cortical inducida por los marcadores inflamatorios (112,113). Además, todos estos eventos podrían explicar también la recaída epiléptica en pacientes con historia de dicha enfermedad (2 pacientes en el estudio de Khedr et al. (66)). No obstante, es cierto que la exacerbación de la epilepsia en estos pacientes también podría ser explicada por la fiebre, la hipoxemia y el estrés (114). De todas formas, la baja frecuencia de convulsiones de novo hace patente la necesidad de buscar un factor etiológico en pacientes que presenten convulsiones de nueva aparición en el seno de una infección por SARS-CoV-2, ya que el virus no parece ser el desencadenante de manera frecuente.

Sobre la **miopatía** y la **neuropatía**, Frithiof et al. (80) observaron no solo que la asociada al enfermo crítico no es rara en pacientes con COVID-19, sino que se asocia, además, a una mayor estancia en UCI, eventos tromboembólicos, necesidad de ventilación invasiva, medicación vasoactiva y terapia de reemplazo renal. Sin duda, esto es un aspecto a tener en cuenta a la hora de manejar pacientes con COVID-19 que ingresan en la UCI. Además, debido a la falta de evidencia consistente acerca del daño nervioso periférico directo por el SARS-CoV-2, es mucho más probable atribuir la causa de estos cuadros a un elevado número de días con ventilación mecánica, lo que requiere un mayor uso de anestesia, analgesia y bloqueantes neuromusculares. Otros estudios de nuestra serie han encontrado casos de miopatía y neuropatía en pacientes con COVID-19. Por ejemplo, el estudio de Fleischer et al. (84) observó 2 casos entre sus 102 participantes. No obstante, de nuevo consideran que la invasión directa por el virus no es la explicación más plausible, sino que creen que la tormenta de citoquinas podría conducir a una desmielinización y su consecuente daño nervioso, como ya se ha observado en algunas ocasiones (115).

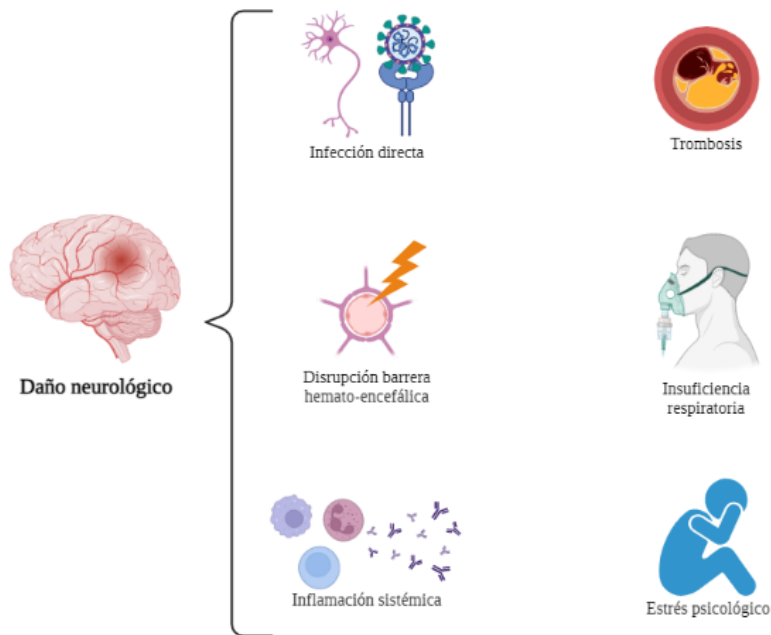


Figura 7. Mecanismos de daño neurológico en el contexto de la infección por SARS-CoV-2.

Creado con Biorender.com.

El **EMA** también ha sido uno de los síntomas más observados en los estudios de esta serie, asociándose en ocasiones a un peor desenlace de la infección (70,71,83). Las causas de esta sintomatología pueden ser atribuidas razonablemente a la hipoxemia, al fallo renal y hepático agudo y a las alteraciones hidroelectrolíticas (116). En cuanto a los escasos cuadros de **encefalitis** que se han visto asociados al SARS-CoV-2, la literatura defiende que la hipótesis más probable es que sean de etiología autoinmune por la similitud con otros cuadros ya conocidos. Esto sería mucho más probable que una invasión directa por el SARS-CoV-2, ya que son muy raros los casos en los que se ha demostrado la presencia del virus en el LCR o el cerebro de los pacientes (117). Respecto al **SGB**, son dos los estudios de esta revisión los que han observado casos asociados a la COVID-19 (69,81), lo que refleja la cotidianidad con la que puede aparecer este cuadro en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. De hecho, un estudio reciente ha descrito un aumento en la incidencia de este síndrome durante la pandemia respecto a años previos (118).

Es evidente que los síntomas y las manifestaciones neurológicas se encuentran fuertemente ligadas a la infección por SARS-CoV-2, lo que debe poner en alerta a los sanitarios que traten con pacientes que presenten esta sintomatología ante una posible infección, evitando de esta forma más contagios. Además, algunos de estos síntomas se han asociado a una mayor gravedad de la infección, lo que podría justificar una vigilancia más estrecha de los pacientes que los presenten. No obstante, es cierto que todavía se requiere una investigación más exhaustiva y de calidad metodológica para comprender los verdaderos mecanismos etiopatogénicos que explicarían la afectación neurológica, así como para esclarecer la verdadera aplicabilidad clínica de estos hallazgos.

7.2 Limitaciones del estudio

La principal limitación de esta revisión sistemática es que, al ser un trabajo de final de grado, ha sido realizada por una única persona. Esto hace que la búsqueda de datos, su lectura y extracción y el análisis y la interpretación de estos estén sujetos a posibles errores derivados de esta circunstancia.

Por otro lado, como ya ha sido reflejado en el análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la mayoría de ellos tiene un riesgo de sesgo moderado. Esto se debe, en parte, a que casi todos los estudios son observacionales descriptivos, formados por una única cohorte sin grupo de control. A esto se le suma el hecho de que la mayoría de los artículos no selecciona a sus participantes de manera aleatoria, sino mediante un muestreo de casos consecutivos siguiendo una serie de criterios de inclusión y exclusión, cosa que inevitablemente lleva a cometer sesgos de selección. Otro suceso que contribuye a disminuir la calidad metodológica es que la recogida de datos realizada por los investigadores de los estudios fue en muchas ocasiones retrospectiva, acudiendo a registros de la historia clínica de los pacientes. En otros muchos casos y con intención de proteger a los profesionales del contagio, la entrevista con los participantes se realizó a distancia mediante cuestionarios on-line o llamadas telefónicas sin poder ser explorados. Por último, también resta potencia científica a estos estudios la inherente subjetividad de los síntomas que se están analizando. Las alteraciones del gusto y el olfato y la cefalea (que son los principales) son sensaciones sujetas a una gran variabilidad interindividual que depende tanto de la vivencia subjetiva de las mismas por parte de los pacientes como de las herramientas que el estudio en cuestión utiliza para convertirlos en variables numéricas manejables analíticamente.

De todas estas limitaciones metodológicas deriva también una gran heterogeneidad en los estudios incluidos, lo que ha impedido que se pudieran manejar adecuadamente los datos para poder realizar un metaanálisis con los mismos.

No debemos olvidar tampoco que 16 de los 22 estudios incluidos se realizaron en pacientes hospitalizados, por lo que las conclusiones extraídas de los mismos pueden no ser representativas de la población general ya que la gran mayoría de casos de COVID-19 no requieren hospitalización.

Aun teniendo en cuenta todas estas limitaciones que pueden restar evidencia a las conclusiones extraídas de nuestra revisión, consideramos que son una buena aproximación a lo que son los síntomas y manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2. No solo esto, sino que también contribuyen a esclarecer la fisiopatología y los indicadores tanto de gravedad como de buen pronóstico en estos pacientes, lo que puede ayudar a su manejo en la práctica clínica. Además, pueden servir como una muestra de las carencias que la literatura científica padece en

este ámbito y como un punto de partida para, en un futuro, realizar estudios con mayor calidad metodológica que consigan extraer conclusiones más firmes y con mayor evidencia.

8. CONCLUSIONES

1. Los síntomas y manifestaciones neurológicas en la infección aguda por SARS-CoV-2 son muy frecuentes, pudiendo preceder al resto de síntomas en ocasiones e incluso aparecer de forma aislada.
2. En nuestra serie, los predominantes han sido las alteraciones del gusto y el olfato y la cefalea. Ambos parecen asociarse con un desenlace más favorable de la infección.
3. Se barajan varios mecanismos para la anosmia que podrían explicar la diferencia en los tiempos de recuperación de este sentido: i) afectación de células de soporte en el epitelio olfativo y alteración de la neurotransmisión (recuperación temprana) y ii) invasión neuronal directa (recuperación tardía o persistencia).
4. La cefalea suele ser de características tensionales y aparecer al inicio asociada a sintomatología pseudogripal. Aquella que se aleje de estas características debe ser investigada por poder estar asociada a causas secundarias.
5. Las complicaciones neurológicas no son raras en pacientes hospitalizados y cuando aparecen se asocian, en algunos casos, a mayor tasa de ingreso en UCI, tiempo de hospitalización y mortalidad. Se debe prestar especial atención a los pacientes que las presentan por este motivo.
6. La complicación más frecuente en esta revisión han sido los ACV, que incluso pueden aparecer en pacientes jóvenes con escaso riesgo cardiovascular por el estado de hipercoagulabilidad que se produce durante la COVID-19.

7. Las convulsiones no son causadas frecuentemente por el SARS-CoV-2. Si aparecen, se debe buscar la causa desencadenante.
8. El EMA es frecuente y de causa multifactorial, asociado en varios estudios a un peor desenlace de la infección. Es necesario realizar un manejo estrecho y global de estos pacientes.
9. El SARS-CoV-2 parece ser una causa probable de SGB.
10. Actualmente, son prácticamente inexistentes las ocasiones en las que se ha aislado el SARS-CoV-2 en LCR o tejido cerebral. Probablemente todo este espectro de manifestaciones es producido por daño indirecto la mayoría de las veces.
11. Aunque sí que se han observado diferencias en la frecuencia y gravedad respecto al sexo en algunos síntomas, no es un fenómeno común en todos los estudios y no parece tener implicaciones trascendentes en la práctica clínica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020 54. 2020 Mar 2;5(4):536–44.
2. Fernández-Rodríguez A, Casas I, Culebras E, Morilla E, Cohen MC, Alberola J. COVID-19 y estudios microbiológicos post mortem. *Rev Española Med Leg.* 2020 Jul 1;46(3):127–38.
3. Jaime AG, Gabriela AL. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Medica Boliv.* 2020;43(2):170–8.
4. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2020 193. 2020 Oct 28;19(3):155–70.
5. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* 2021 Apr 1;49(2):1.
6. Ministerio de Sanidad / Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Aportaciones de esta actualización INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. 2020.
7. WHO. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2 : China Part. Joint WHO-China Study Team report. 2021.
8. Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TTY, Perry BW, Castoe TA, et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol.* 2020 Jul 28;5(11):1408–17.
9. Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. The real origin of SARS-CoV-2: Does it really matter? [Internet]. Vol. 6, *Journal of Laboratory and Precision Medicine.* AME Publishing Company; 2021 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://jlp.amegroups.com/article/view/5858/html>
10. World Health Organization. Archived: WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2022 Jan 20]. p. 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
11. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1. World Health Organization.

12. Jasarevic T, Lindmeier C, Chaib F. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). *Organ Mund la salud*. 2020;(2005):1–7.
13. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. WHO. 2021. p. 1–5.
14. World Health Organization. Spain: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/es>
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Situación actual Coronavirus [Internet]. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
16. Instituto de Salud Carlos III. Informe no 107. Situación de COVID-19 en España. 2021;
17. Radio Televisión Española. Mapa del coronavirus en España y datos de su evolución [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 25]. Available from: <https://www.rtve.es/noticias/20220422/mapa-del-coronavirus-espana/2004681.shtml#incidencia-acumulada>
18. Ters LET. Save Kazakhstan ' s shrinking Lake Balkhash Airborne transmission of SARS-CoV-2 Deliberate poisoning of Africa ' s vultures. 2020;370(6514):303–5.
19. Ministerio de Sanidad de España. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Transmisión de SARS-CoV-2. 2021.
20. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *J Aerosol Sci*. 2011 Dec 1;42(12):839–51.
21. Milton DK. A rosetta stone for understanding infectious drops and aerosols. Vol. 9, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. Oxford University Press; 2021. p. 413–5.
22. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. Vol. 144, *Environment International*. Elsevier; 2020. p. 106039.
23. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med*. 2015 Sep 1;57(5):501–8.

24. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen H-L, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020 May;1(1):e10.
25. Pastorino B, Touret F, Gilles M, de Lamballerie X, Charrel RN. Prolonged Infectivity of SARS-CoV-2 in Fomites. Vol. 26, *Emerging infectious diseases*. NLM (Medline); 2020.
26. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep*. 2020 Jul 29;10(1):1–8.
27. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 1610–2.
28. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Elsevier; 2021. p. e112.
29. McAloon C, Collins Á, Hunt K, Barber A, Byrne AW, Butler F, et al. Incubation period of COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020 Aug 1;10(8):e039652.
30. Organization WH, Joint MC. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO-China Jt Mission Coronavirus Dis 2019. 2020;2019(February):16–24.
31. ECDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update. *Eur Cent Dis Prev Control*. 2020;2019(March):31.
32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
33. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Vol. 17, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2020. p. 259–60.

34. Zhong Y, Wang K, Zhu Y, Lyu D, Yu Y, Li S, et al. Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 44, *Travel Medicine and Infectious Disease*. Elsevier; 2021. p. 102191.
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Aug 1;277(8):2251–61.
36. Mirza FN, Malik AA, Omer SB, Sethi A. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. Vol. 60, *International Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2021. p. 418–50.
37. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors: Stroke and COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Mar 1;30(3).
38. Tu TM, Goh C, Tan YK, Leow AS, Pang YZ, Chien J, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020 Dec 1;29(12).
39. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel MP, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 298, *Radiology*. Radiological Society of North America; 2021. p. E70–80.
40. Sagnelli, C., Celia, B., Monari, C., Cirillo, S., De Angelis, G., Bianco, A., & Coppola, N. (2021). Management of SARS-CoV-2 pneumonia. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1276–1287. <https://doi.org/10.1002/JMV.26470>
41. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. Vol. 19, *The Lancet Neurology*. Elsevier; 2020. p. 767–83.
42. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19. *Neurology*. 2021 Dec 7;97(23):e2269–81.
43. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. Vol. 194, *Virus Research*. Elsevier; 2014. p. 145–58.

44. Kulkarni PG, Sakharkar A, Banerjee T. Understanding the role of nACE2 in neurogenic hypertension among COVID-19 patients. Vol. 45, *Hypertension Research*. Nature Publishing Group; 2021. p. 254–69.
45. Health Organization W. Guideline Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 18 November 2021. 2021;(November).
46. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 687.
47. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul 1;26(7):1037–40.
48. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2015;212(11):712–22.
49. Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. Vol. 56, *EBioMedicine*. Elsevier; 2020. p. 102799.
50. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol*. 2008 Aug;82(15):7264–75.
51. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Jan;292(1):R373.
52. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. Vol. 77, *JAMA Neurology*. NIH Public Access; 2020. p. 1018–27.
53. Spiegel M, Schneider K, Weber F, Weidmann M, Hufert FT. Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells. *J Gen Virol*. 2006 Jul 1;87(7):1953–60.

54. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. Vol. 11, ACS Chemical Neuroscience. American Chemical Society; 2020. p. 995–8.
55. Dropulić B, Masters CL. Entry of neurotropic arboviruses into the central nervous system: An in vitro study using mouse brain endothelium. *J Infect Dis.* 1990 Apr 1;161(4):685–91.
56. Kim W-K, Corey S, Alvarez X, Williams K. Monocyte/macrophage traffic in HIV and SIV encephalitis. *J Leukoc Biol.* 2003 Nov 1;74(5):650–6.
57. Li Z, Liu T, Yang N, Han D, Mi X, Li Y, et al. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain. Vol. 14, *Frontiers of Medicine.* Nature Publishing Group; 2020. p. 533–41.
58. Alarco R, Huarcaya-Victoria J. Potenciales mecanismos de neuroinvasión del SARS-CoV-2: una revisión de la literatura actual. *Rev Neuropsiquiatr.* 2021 Apr 8;84(1):25–32.
59. Wells, G., Shea, B., O’Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M., & Tugwell, P. (2021). *Ottawa Hospital Research Institute.* http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
60. Ma, L. L., Wang, Y. Y., Yang, Z. H., Huang, D., Weng, H., & Zeng, X. T. (2020). Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: What are they and which is better? In *Military Medical Research* (Vol. 7, Issue 1, pp. 1–11). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
61. Joanna Briggs Institute. (2016). Checklist for Prevalence Studies. Checklist for Prevalence Studies, 7. <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.htmlwww.joannabriggs.org>
62. NIH. (2014). Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. In *National Heart, Lung, and Blood Institute.* <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
63. Joanna Briggs Institute. (2017). Checklist for Case Reports. In Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools (p. 5). <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.htmlwww.joannabriggs.org>
64. Aguayo-Albasini, J. L., Flores-Pastor, B., & Soria-Aledo, V. (2014). GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation. *Cirugía Española* (English Edition), 92(2), 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2013.08.002>

65. Harbour, R., & Miller, J. (2001). A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. In *British Medical Journal* (Vol. 323, Issue 7308, pp. 334–336). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7308.334>
66. Khedr, E. M., Shoyb, A., Mohammaden, M., & Saber, M. (2021). Acute symptomatic seizures and COVID-19: Hospital-based study. *Epilepsy Research*, 174, 106650. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106650>
67. 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* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Mar 25];42(1):39–46. Available from: /pmc/articles/PMC7670015/
68. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, et al. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep*. 2021 Jul;11(1):14674.
69. 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* [Internet]. 2021;27(3):458–66. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85098664825&doi=10.1016%2Fj.cmi.2020.11.005&partnerID=40&md5=0b63eb2f55e7716cba8cc636d0ddea90>
70. García-Azorín D, Abildúa MJA, Aguirre MEE, Fernández SF, Moncó JCG, Guijarro-Castro C, et al. Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry. *J Neurol Sci*. 2021 Apr;423:117283.
71. García-Azorín D, Trigo J, Martínez-Pías E, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B, et al. Neurological symptoms in Covid-19 patients in the emergency department. *Brain Behav*. 2021;11(4).
72. Nejad JH, Allahyari F, Hosseinzadeh R, Heiat M, Ranjbar R. Neurological symptoms of COVID-19 infection; a cross-sectional study on hospitalized COVID-19 patients in Iran. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021 Nov;210:106985.
73. Aydemir L, Sen C, Kara H, Demir AA, Bozbora E, Uysal E, et al. Olfactory dysfunction and coronavirus disease 2019 severity: a prospective cohort study. *J Laryngol Otol*. 2021 Nov;135(11):1010–8.
74. Özçelik Korkmaz M, Eğilmez OK, Özçelik MA, Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2021;278(5):1675–85. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

[85091859711&doi=10.1007%2Fs00405-020-06396-8&partnerID=40&md5=fe93d94bf0ee77e67d79cc64af94a691](https://doi.org/10.1007/s00405-020-06396-8)

75. Parente-Arias P, Barreira-Fernandez P, Quintana-Sanjuas A, Patiño-Castiñeira B. Recovery rate and factors associated with smell and taste disruption in patients with coronavirus disease 2019. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):102648.
76. Ninchriz-Becerra E, Soriano-Reixach MM, Mayo-Yáñez M, Calvo-Henríquez C, Martínez-Ruiz de Apodaca P, Saga-Gutiérrez C, et al. Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild COVID-19 in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jan;156(2):61–4.
77. Jalessi M, Bagheri SH, Azad Z, Firouzabadi FD, Amini E, Alizadeh R, et al. The outcome of olfactory impairment in patients with otherwise paucisymptomatic coronavirus disease 2019 during the pandemic. *J Laryngol Otol*. 2021 May;135(5):426–35.
78. Dharmoon MS, Thaler A, Gururangan K, Kohli A, Sisniega D, Wheelwright D, et al. Acute Cerebrovascular Events with COVID-19 Infection. *Stroke* [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Mar 29];52(1):48–56. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.120.031668>
79. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. *Int J stroke Off J Int Stroke Soc*. 2021 Jun;16(4):437–47.
80. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2021 Jul;132(7):1733–40.
81. 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]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Mar 29];268(7):2331–8. Available from: /pmc/articles/PMC7539268/
82. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One*. 2021;16(4):e0247433.
83. Ghaffari M, Ansari H, Beladimoghadam N, Aghamiri SH, Haghighi M, Nabavi M, et al. Neurological features and outcome in COVID-19: dementia can predict severe disease. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):86–93.

84. Fleischer M, Köhrmann M, Dolff S, Szepanowski F, Schmidt K, Herbstreit F, et al. Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14.
85. Knox N, Lee CS, Moon JY, Cohen SP. Pain Manifestations of COVID-19 and Their Association With Mortality: A Multicenter Prospective Observational Study. *Mayo Clin Proc.* 2021 Apr;96(4):943–51.
86. Sasanejad P, Afshar Hezarkhani L, Arsang-Jang S, Tsivgoulis G, Ghoreishi A, Kristian B, et al. Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients with COVID-19: CASCADE Initiative. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021 Dec;30(12):106121.
87. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Vafaei Sadr A, et al. SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics: A Report From the Multinational COVID-19 Stroke Study Group. *Stroke.* 2021 May;52(5):e117–30.
88. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 163, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. SAGE Publications Inc.; 2020 [cited 2022 Apr 17]. p. 3–11. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599820926473?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
89. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: A cross-sectional study [Internet]. Vol. 71, *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2020 [cited 2022 Apr 17]. p. 889–90. Available from: </pmc/articles/PMC7184514/>
90. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Apr 17];10(8):944–50. Available from: </pmc/articles/PMC7262123/?report=abstract>
91. Costa KVT d., Carnáuba ATL, Rocha KW, Andrade KCL de, Ferreira SMS, Menezes P de L. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review [Internet]. Vol. 86, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Elsevier; 2020 [cited 2022 Apr 17]. p. 781–92. Available from: </pmc/articles/PMC7280089/>
92. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections [Internet]. medRxiv. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2020

[cited 2022 Apr 17]. p. 2020.02.11.20021493. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.11.20021493v2>

93. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19 [Internet]. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020 [cited 2022 Apr 17]. Available from: </pmc/articles/PMC7144263/>
94. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Imp
95. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 10, *International Forum of Allergy and Rhinology*. John Wiley & Sons, Ltd; 2020 [cited 2022 Apr 17]. p. 1103–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alr.22593>
96. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 17];277(12):3519–23. Available from: </pmc/articles/PMC7271634/>
97. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19 [Internet]. Vol. 146, *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. American Medical Association; 2020 [cited 2022 Apr 17]. p. 674–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2764417>
98. Gane SBC, Kelly C, Hopkins C. Isolated Sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? [Internet]. Vol. 58, *Rhinology*. 2020 [cited 2022 Apr 18]. p. 299–301. Available from: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
99. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, Plzak J, Hans S, et al. Psychophysical Olfactory Tests and Detection of COVID-19 in Patients With Sudden Onset Olfactory Dysfunction: A Prospective Study. *Ear, Nose Throat J* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Apr 18];99(9):579–83. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145561320929169?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
100. Nir RR, Yarnitsky D. Conditioned pain modulation [Internet]. Vol. 9, *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [cited 2022 Apr 18]. p. 131–7. Available from: https://journals.lww.com/co-supportiveandpalliativecare/Fulltext/2015/06000/Conditioned_pain_modulation.9.aspx

101. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, et al. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective cohort study. *J Headache Pain* [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2022 Apr 18];21(1). Available from: [/pmc/articles/PMC7388434/](#)
102. Kuchar E, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Pathophysiology of clinical symptoms in acute viral respiratory tract infections. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 18];857:25–38. Available from: [/pmc/articles/PMC7121097/](#)
103. Pugin D, Vargas MI, Thieffry C, Schibler M, Groscurin O, Pugin J, et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids. *Neurology* [Internet]. 2020 Sep 22 [cited 2022 Apr 20];95(12):543–6. Available from: <https://n.neurology.org/content/95/12/543>
104. 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* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Apr 18];40(13):1432–42. Available from: [/pmc/articles/PMC7645601/](#)
105. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Apr 20];48(4):867–72. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.116.016414>
106. Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, Strigli A, Krenz A, Ridder DA, et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Apr 20];42(3):783–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.110.596783>
107. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul 1;18(7):1738–42.
108. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2022 Apr 20];382(17):e38. Available from: [/pmc/articles/PMC7161262/](#)
109. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Elsevier; 2020 [cited 2022 Apr 20]. p. 1417–8. Available from: [/pmc/articles/PMC7172722/](#)

110. Cabral NL, Freire AT, Conforto AB, Dos Santos N, Reis FI, Nagel V, et al. Increase of stroke incidence in young adults in a middle-income country a 10-year population-based study. *Stroke* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Apr 20];48(11):2925–30. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STROKEAHA.117.018531>
111. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology* [Internet]. 2012 Oct 23 [cited 2022 Apr 20];79(17):1781–7. Available from: [/pmc/articles/PMC3475622/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2475622/)
112. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 20];229(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7228251/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3228251/)
113. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, Bhimraj A, et al. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association? *Neurocrit Care* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Apr 20];34(1):139–43. Available from: [/pmc/articles/PMC7253233/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3253233/)
114. Huang S, Wu C, Jia Y, Li G, Zhu Z, Lu K, et al. COVID-19 outbreak: The impact of stress on seizures in patients with epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Apr 20];61(9):1884–93. Available from: [/pmc/articles/PMC7436883/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3436883/)
115. Stettner M, Lohmann B, Wolfram K, Weinberger JP, Dehmel T, Hartung HP, et al. Interleukin-17 impedes schwann cell-mediated myelination. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2014 Mar 29 [cited 2022 Apr 20];11:63. Available from: [/pmc/articles/PMC3977670/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977670/)
116. García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Talavera B, et al. Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients. *Front Neurol* [Internet]. 2020 Jul 7 [cited 2022 Apr 20];11:781. Available from: [/pmc/articles/PMC7358573/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3358573/)
117. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians [Internet]. Vol. 177, *Revue Neurologique*. Elsevier; 2021 [cited 2022 Apr 20]. p. 51–64. Available from: [/pmc/articles/PMC7832485/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37832485/)
118. Gigli GL, Bax F, Marini A, Pellitteri G, Scalise A, Surcinelli A, et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? [Internet]. Vol. 268, *Journal of Neurology*. Nature Publishing Group; 2021 [cited 2022 Apr 20]. p. 1195–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7236438/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3236438/)

ANEXO 1. Evaluación del sesgo de los estudios incluidos en la revisión.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection – Dhamoon et al. **7 PUNTOS**

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

- 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 admitidos por evento 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 ***
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*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** (*se eligieron directamente pacientes que ya habían tenido el evento cerebrovascular*)

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*comorbilidades y factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor**) (*datos sociodemográficos*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *** (*accidents cerebrovasculares registrados por el Mount Sinai Health System de Nueva York*)
 - 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) *** (*se registraron todos los eventos desde el accidente cerebrovascular hasta el alta hospitalaria*)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*se sigue a todos los sujetos hasta el alta o el fallecimiento intrahospitalario*)
 - 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**

Acute symptomatic seizures and COVID-19: Hospital-based study – Khedr et al. 4 PUNTOS

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

- 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 está formada únicamente por sujetos expuestos*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR o contexto clínico-radiológico-analítico compatible*)
 - 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 *** (*clarifican qué pacientes sufrieron un primer episodio de epilepsia y cuáles ya tenían historia previa*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*patología subyacente que pueda explicar las crisis*)
 - 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
 - d) no description** (*no indican cómo identifican las crisis*)
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no** (*no indican el tiempo de seguimiento*)
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*se asume que todos los sujetos incluidos en el registro fueron seguidos hasta el alta hospitalaria*)
 - 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

Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry – Siegler et al. **7 PUNTOS**

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

- 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 que acudieron al servicio de urgencias o fueron ingresados*)
 - 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 solo de pacientes expuestos*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR o serología*)
 - 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 *** (*eligen a pacientes positivos y comprueban luego cuántos sufrieron el evento*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*comorbilidades*)
 - b) study controls for any additional factor *** (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.) (*tipo de accidente cerebrovascular, datos sociodemográficos, hallazgos radiológicos*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *** (*accidente cerebrovascular confirmado por prueba de imagen revisada por el médico a cargo del paciente*)
 - 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) *** (*los pacientes eran seguidos hasta el fallecimiento intrahospitalario o el alta*)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*no hubo pérdida de ningún participante*)
 - 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

Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19 – Kacem et al. **6 PUNTOS**

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

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average _____ (describe) in the community *** (*pacientes positivos para SARS-CoV-2*)
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- 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** (*solo hay sujetos expuestos*)

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records) *** (*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 *** (*incluyen pacientes positivos y comprueban luego si tenían síntomas neurológicos*)
- b) no

Comparability

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

- a) **study controls for _____ (select the most important factor) *** (*necesidad de hospitalización*)
- b) **study controls for any additional factor *** (*This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.*) (*datos sociodemográficos, síntomas no neurológicos, historia previa de patología neurológica*)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *
- b) record linkage *
- c) **self-report** (*entrevista a los pacientes sobre los síntomas que padecen*)
- 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** (*algunos pacientes quedaron con síntomas residuales tras finalizar el seguimiento*)

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) *** (*se entrevistó a familiares cercanos de los pacientes fallecidos*)
- c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study –
Frithiof et al. – **8 PUNTOS**

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

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 *** (*pacientes que ingresan en UCI positivos para SARS-CoV-2*)
- 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 *** (*pacientes ingresados en UCI con debilidad adquirida en la UCI*)
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non-exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** (*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 *** (*tiene carácter 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) *** (*gravedad y duración de la infección y de la estancia en UCI*)
- b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*tiempo de intubación, complicaciones, tratamientos recibidos, etc*)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *** (*diagnóstico según los criterios de guías internacionales*)
- 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) *
- b) no** (*no indicado*)

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

Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients – García-Azorín et al. - 4
PUNTOS

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

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self-reports** (*uno de los criterios es que los pacientes hubieran reportado cefalea, síntoma subjetivo*)
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *** (*pacientes registrados en una base de datos durante un mes*)
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description** (*ausencia de controles*)
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source** (*ausencia de controles*)

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *** (*historia previa de cefalea y comorbilidades*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*presentación clínica del COVID y necesidad de oxígeno*)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR o serología*)
 - 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
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no** (*ausencia de controles*)
- 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

Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry – Meppiel et al. – 6 PUNTOS

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

- 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 con COVID 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** (*no hay grupo control*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR, serología o historia clínica y TC compatibles*)
 - 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** (*los pacientes son elegidos ya con manifestaciones neurológicas*)

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*gravedad de la infección*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*comorbilidades*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *** (*diagnósticos realizados por médicos siguiendo criterios especificados*)
 - 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) *** (*hasta que los médicos completaron los informes de cada paciente*)
 - 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) *** (*fallecieron 28 pacientes*)
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy –
Rifino et al. – 7 PUNTOS

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

- 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 con COVID*)
 - 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** (*no hay grupo control*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR o contexto clínico-radiológico compatible*)
 - 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 *** (*se consideran todos los pacientes COVID y se incluyen los que desarrollan síntomas neurológicos*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*presencia de syndrome de distress respiratorio agudo*)
 - b) study controls for any additional factor *** (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) (*comorbilidades y patrones radiológicos*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *** (*diagnósticos realizados por grupos de varios profesionales con criterios establecidos*)
 - 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) *** (*fuieron seguidos durante la hospitalización, fase aguda de la infección*)
 - 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) * (*29.7% de pacientes 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

Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City – Flores-Silva et al. – **8 PUNTOS**

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

1) Is the case definition adequate?

a) yes, with independent validation * (*consideramos que los casos son los pacientes hospitalizados con COVID y manifestaciones neurológicas, para las cuales están bien definidos los criterios que han utilizado en el estudio para su diagnóstico*)

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 * (*solo incluyen pacientes hospitalizados, pero es el objetivo del estudio*)

b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

a) community controls *

b) hospital controls (*pacientes hospitalizados con COVID sin manifestaciones neurológicas*)

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.) * (*historia de patología neurológica previa*)

b) study controls for any additional factor * (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) (*comorbilidades, datos sociodemográficos, hallazgos de laboratorio y de imagen, síntomas extraneurológicos, necesidad de ventilación o ingreso en UCI, días de hospitalización y desenlace*)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * (*RT-PCR*)

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

e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) yes *

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

Neurological features and outcome in COVID-19: dementia can predict severe disease – Ghaffari et al. – 7 PUNTOS

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

- 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 con COVID*)
 - 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) *** (*RT-PCR o contexto epidemiológico y radiológico compatible*)
 - 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 *** (*incluyen pacientes con COVID y comprueban después cuántos desarrollan síntomas neurológicos*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*severidad de la infección y mortalidad*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*comorbilidades, patología neurológica previa, hallazgos de laboratorio, síntomas extraneurológicos, etc.*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *** (*dos neurólogos comprobaron la presencia de síntomas neurológicos, tres si no había acuerdo entre los dos primeros*)
 - 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) *** (*los pacientes fueron contactados por teléfono para ser reevaluados entre 2 y 6 semanas tras el alta hospitalaria*)
 - 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) *** (*se contactó con la familia de los pacientes fallecidos o que no pudieron proporcionar su historia*)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry –
García-Azorín et al. – **6 PUNTOS**

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

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 *** (*pacientes con COVID y síntomas neurológicos, con independencia de si requirieron hospitalización*)
- 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 unicamente de sujetos expuestos*)

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR, serología o diagnóstico de exclusión si había contacto con positivo y clínica compatible*)
- 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** (*solo incluyen pacientes con síntomas neurológicos*)

Comparability

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

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*severidad de la infección*)
- b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*comorbilidades, datos sociodemográficos, síntomas extraneurológicos, datos de laboratorio, hallazgos radiológicos, estudio del LCR, desenlace, etc.*)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *** (*valoración por los neurólogos a cargo de los pacientes*)
- 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) *
- b) no** (*no indicado*)

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) *** (*fallecieron 25 pacientes*)
- c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

Neurological symptoms in Covid-19 patients in the emergency department – García-Azorín et al. – 6
PUNTOS

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

- 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 con COVID que requirieron hospitalización*)
 - 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** (*ausencia de grupo control*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR o serología*)
 - 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 *** (*seleccionan a todos los pacientes con COVID y estudian cuántos desarrollan síntomas neurológicos*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*gravedad de la infección*)
 - b) study controls for any additional factor * (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)** (*comorbilidades, variables sociodemográficas, hallazgos de laboratorio, etc.*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *** (*se obtienen los datos de bases de atención primaria, urgencias y hospitalización*)
 - 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** (*solo durante 20 días*)
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*no hubo 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**

**Neurological symptoms of COVID-19 infection; a cross-sectional study on hospitalized COVID-19 patients in
Iran – 5 PUNTOS**

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

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self-reports** (*los datos se obtienen de la historia clínica de los pacientes*)
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated** (*solo incluyen pacientes hospitalizados*)
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description** (*ausencia de controles*)
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *** (*pacientes con COVID y sin síntomas neurológicos*)
 - 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.) *** (*gravedad de la infección*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*comorbilidades, enfermedades neurológicas previas, datos sociodemográficos, etc.*)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*RT-PCR o serología*)
 - 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
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes ***
 - 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
CASE CONTROL STUDIES

**Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection –
Fleischer et al. – 7 PUNTOS**

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

1) Is the case definition adequate?

a) yes, with independent validation * (*pacientes con COVID y síntomas neurológicos según una
examinación estructurada llevada a cabo por neurólogos entrenados*)

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 *

b) potential for selection biases or not stated (*solo se seleccionaron pacientes hospitalizados*)

3) Selection of Controls

a) community controls *

b) hospital controls

c) no description

4) Definition of Controls

a) no history of disease (endpoint) * (*ausencia de síntomas neurológicos*)

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.) * (*severidad de la infección*)

**b) study controls for any additional factor * (These criteria could be modified to indicate specific
control for a second important factor.)** (*comorbilidades, datos sociodemográficos, enfermedades neurológicas
preexistentes, etc.*)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * (*RT-PCR*)

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

e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

a) yes *

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

Olfactory dysfunction and coronavirus disease 2019 severity: a prospective cohort study – Aydemir et al. – 4 PUNTOS

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

- 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*)
 - 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** (*ausencia de sujetos no expuestos*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - 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 *** (*se seleccionan pacientes con COVID y se les pregunta sobre afectación olfativa*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*necesidad de oxigenación, ventilación y admisión a UCI, severidad de la infección*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*características sociodemográficas, comorbilidades, parámetros de laboratorio, pruebas de imagen, etc.*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self-report** (*estudio de una sensación subjetiva a través de un cuestionario*)
 - 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** (*los pacientes que negaban afectación olfativa en la primera entrevista no eran contactados de nuevo, pudiendo aparecer el síntoma a posteriori*)
- 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) *** (*tres pacientes no pudieron contestar las encuestas sucesivas por ingreso en UCI*)
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection – Korkmaz et al. – 6
PUNTOS

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

- 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*)
 - 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** (*ausencia de grupo no expuesto*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*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 *** (*se seleccionan pacientes con COVID y se les pregunta acerca de síntomas otorrinolaringológicos*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*gravedad de la infección*)
 - b) study controls for any additional factor * (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)** (*características sociodemográficas, comorbilidades, enfermedades otorrinolaringológicas previas, etc.*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self-report** (*valoración de síntomas subjetivos a través de escalas de severidad*)
 - 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) *** (*fueron seguidos hasta que desaparecieron los síntomas*)
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*no hubo 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

Pain Manifestations of COVID-19 and Their Association With Mortality: A Multicenter Prospective Observational Study
– Knox et al. – **7 PUNTOS**

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

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) **truly representative of the average _____ (describe) in the community *** (*su objetivo es comprobar la prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados con COVID*)
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - 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** (*ausencia de grupo no expuesto*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) **secure record (eg surgical records) *** (*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 *** (*se incluye a todos los pacientes positivos y se pregunta por la presencia de dolor*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) **study controls for _____ (select the most important factor) *** (*presencia de patología concomitante que cause dolor*)
 - b) **study controls for any additional factor *** (**These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*datos sociodemográficos, tiempo de ingreso, necesidad de ingreso en UCI, etc.*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) **self-report** (*la medida del dolor se basa en encuestas y escalas*)
 - 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) *** (*hasta el alta o el fallecimiento*)
 - 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) *** (*7 pacientes con dolor y 27 sin dolor fallecieron*)
 - c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Recovery rate and factors associated with smell and taste disruption in patients with coronavirus disease 2019 – Parente-Arias et al. – **6 PUNTOS**

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

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 *** (*pacientes con COVID elegidos mediante muestreo consecutivo*)
- 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** (*ausencia de grupo no expuesto*)

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *** (*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 *** (*se entrevistaba a todos los pacientes positivos y se les preguntaba acerca de síntomas olfatorios o gustativos*)
- b) no

Comparability

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

- a) study controls for _____ (select the most important factor) * (*gravedad de la infección*)
- b) study controls for any additional factor * (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)** (*datos sociodemográficos, presencia de otros síntomas, comorbilidades, etc.*)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *
- b) record linkage *
- c) self-report** (*test para la autodeterminación de la presencia de alteración olfatoria o gustativa*)
- 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** (*los pacientes que no presentaban alteración olfatoria o gustativa en la primera entrevista no eran contactados de nuevo y al final del estudio no todos los pacientes habían recuperado el olfato y el gusto*)

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*no hubo 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

Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients with COVID-19: CASCADE Initiative – Sasanejad et al. – 8 PUNTOS

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

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) **truly representative of the average _____ (describe) in the community *** (*pacientes con ICTUS isquémico agudo tratados con IV-tPA y COVID*)
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- 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

3) Ascertainment of exposure

- a) **secure record (eg surgical records) *** (*criterios diagnósticos de la OMS: combinación de RT-PCR, serología y hallazgos en la TC*)
- 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 *** (*incluyen a todos los pacientes con ICTUS y se estudia el desenlace de éste al ser tratados con IV-tPA*)
- b) no

Comparability

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

- a) **study controls for _____ (select the most important factor) *** (*presencia y severidad de la COVID*)
- b) **study controls for any additional factor *** (**These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*características sociodemográficas, comorbilidades, factores de riesgo cerebrovascular, etc.*)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) **independent blind assessment *** (*escalas validadas internacionalmente para la valoración de diversos aspectos de patología cerebrovascular aguda*)
- 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) *** (*hasta el alta hospitalaria*)
- 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** (*algunos datos no pudieron ser recogidos en ciertos centros, sin indicar en cuántos pacientes ocurrió esto*)
- d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES

SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics: A Report From the Multinational COVID-19 Stroke Study Group – Shahjouei et al. – 7 PUNTOS

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

- 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 *** (*muestreo consecutivo de pacientes con COVID y accidentes cerebrovasculares agudos*)
 - 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** (*ausencia de grupo no expuesto*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*criterios diagnósticos de la OMS*)
 - 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** (*solo incluyen pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular*)

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*factores de riesgo y comorbilidades*)
 - b) study controls for any additional factor *** (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) (*datos sociodemográficos, hallazgos de laboratorio, necesidad de ventilación mecánica, etc.*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *** (*escalas neurológicas validadas internacionalmente*)
 - 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) *** (*durante el proceso agudo del accidente cerebrovascular*)
 - 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) *** (*131 pacientes fallecieron en el hospital*)
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild COVID-19 in Spain - Nichritz- Becerra et al. – **5 PUNTOS**

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

- 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 con COVID leve-moderado*)
 - 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** (*ausencia de grupo no expuesto*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *** (*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 *** (*se incluye a los pacientes con COVID y se les entrevista acerca de alteraciones olfatorias y gustativas*)
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*comorbilidade y datos sociodemográficos*)
 - b) study controls for any additional factor * (These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)** (*otros síntomas*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self-report** (*cuestionarios para evaluar la alteración gustativa y olfatoria*)
 - 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** (*máximo un mes*)
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *** (*no refieren 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

The outcome of olfactory impairment in patients with otherwise paucisymptomatic coronavirus disease 2019 during the pandemic – Jalessi et al. – 4 PUNTOS

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

- 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 *** (*muestreo consecutivo de pacientes con afectación olfativa exclusivamente*)
 - 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** (*ausencia de grupo de no expuestos*)
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self-report** (*eran los propios pacientes quiénes indicaban en la encuesta si eran positivos para COVID sin ser comprobado posteriormente por los investigadores*)
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no** (*se seleccionan solo los pacientes que refieren alteración olfatoria*)

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *** (*comorbilidades y otros síntomas*)
 - b) study controls for any additional factor *** (**These criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.**) (*datos sociodemográficos*)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self-report** (*cuestionario acerca de la pérdida olfatoria*)
 - 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** (*casi un 30% de pacientes no había recuperado completamente el olfato al final del estudio*)
- 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) *** (*9 pacientes que no habían recuperado el olfato en la primera entrevista no fueron contactados de nuevo*)
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO 2. Tablas con datos de los estudios.

Nombre del estudio	Autor, fecha y país	Tipo de estudio	Descripción de la muestra	Objetivos del estudio y métodos de detección del SARS-CoV-2	Resultados	Otros datos analizados	Nivel de evidencia	Riesgo de sesgo
Acute cerebrovascular events with COVID-19 infection	Dhamoon et al. Enero 2021 EE. UU.	Cohortes retrospectivo	Tamaño muestral: 277 pacientes con ICTUS de los cuales 105 eran positivos para SARS-CoV-2 Sexo: 132 mujeres y 145 hombres Edad media: 65.9 (14.3 DT)	Características y desenlace del ICTUS en pacientes positivos para SARS-CoV-2 (confirmado por RT-PCR)	Los pacientes positivos para SARS-CoV-2 tienen mayor probabilidad de sufrir un ICTUS lobar de origen desconocido y con un peor desenlace	Estado COVID-19, variables demográficas, comorbilidades, características del ICTUS y resultados	2-	Bajo
Acute symptomatic seizures and COVID-19: Hospital-based study	Khedr et al. Agosto 2021 Egipto	Cohortes retrospectivo	Tamaño muestral: 439 pacientes hospitalizados por COVID-19 de los cuales 19 presentaron crisis comiciales Sexo: 7 hombres y 12 mujeres Mediana de la edad: 47 (35-65)	Desarrollo de crisis epilépticas en casos confirmados o probables para SARS-CoV-2 (confirmado con RT-PCR y probable con clínica, TC y análisis compatibles, pero con PCR negativa o no disponible)	La mayoría de casos (14 pacientes) tenían patología primaria que explicaba la crisis, 3 tuvieron una crisis de primera aparición y 2 estaban ya diagnosticados de epilepsia	Edad, síntomas, tipo de crisis, TC torácico, RT-PCR, datos de laboratorio y comorbilidades	2-	Moderado
Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry	Siegler et al. Junio 2021 EE. UU., España, Egipto y Rumanía	Cohortes retrospectivo	Tamaño muestral: 14.483 pacientes positivos para SARS-CoV-2 de los cuales 172 desarrollaron un evento cerebrovascular Sexo: 68 mujeres y 103 hombres Edad media: de 30 a > 89	Incidencia de eventos cerebrovasculares y sus desenlaces en pacientes positivos para SARS-CoV-2 (por RT-PCR o serología)	La COVID-19 se asocia con un leve pero significativo riesgo de eventos cerebrovasculares, sobre todo con el ICTUS isquémico. Además, tienen una mayor mortalidad	Datos demográficos, comorbilidades, NIHSS, neuroimagen, tratamientos, datos de laboratorio, resultado funcional	2-	Bajo

<p>Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19</p>	<p>Kacem et al. Enero 2021 Túnez</p>	<p>Cohortes retrospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 646 positivos para SARS-CoV-2 Sexo: 348 mujeres y 298 hombres Edad media: 42.17 +/- 17.58 DT</p>	<p>Descripción de las características y la evolución de los síntomas neurológicos asociados a la COVID-19 en pacientes positivos por SARS-CoV-2 por RT-PCR</p>	<p>Un 72.1% de pacientes presentaron síntomas neurológicos, siendo los más frecuentes la cefalea, la disfunción quimiosensorial y las mialgias</p>	<p>Datos demográficos, antecedentes personales, inicio de la enfermedad, método de transmisión, necesidad de hospitalización, síntomas no neurológicos</p>	<p>2-</p>	<p>Moderado</p>
<p>Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study</p>	<p>Frithiof et al. Julio 2021 Suecia</p>	<p>Cohortes prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 121 pacientes ingresados en UCI de los cuales 111 era positivos para SARS-CoV-2 Sexo: 33 mujeres y 88 hombres Mediana de la edad: 61</p>	<p>Características clínicas, electrofisiológicas y analíticas de pacientes positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR que desarrollan neuropatía/miopatía del enfermo crítico</p>	<p>La neuropatía del enfermo crítico tiene una mayor incidencia en los pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 que por otro motivo</p>	<p>Estado COVID-19, variables demográficas, comorbilidades, características del ICTUS y resultados</p>	<p>2-</p>	<p>Bajo</p>
<p>Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients</p>	<p>García-Azorín et al. Julio 2021 España</p>	<p>Transversal</p>	<p>Tamaño muestral: 2.099 pacientes con COVID-19 de los cuales 514 presentaron cefalea cuyo fenotipo se estudió en 458 participantes Sexo: 320 mujeres y 138 hombres Mediana de la edad: 51 (18-97)</p>	<p>Describir la frecuencia y las características de la cefalea atribuida a la infección por SARS-CoV-2 (confirmada por RT-PCR o serología)</p>	<p>La cefalea estaba presente en un 23.4% de los casos y era el síntoma inicial más frecuente. De los casos fenotipados, el dolor era más frecuentemente bilateral de predominio frontal opresivo y severo</p>	<p>Características demográficas, comorbilidades, antecedentes de cefalea, necesidad de hospitalización, anomalías radiológicas, necesidad de oxigenoterapia</p>	<p>3</p>	<p>Moderado</p>
<p>Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicenter registry</p>	<p>Meppiel et al. Marzo 2021 Francia</p>	<p>Serie de casos retrospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 222 pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas Sexo: 136 hombres y 86 mujeres Edad media: 65</p>	<p>Describir la frecuencia, características y desenlace de las manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 (confirmada por RT-PCR, serología o hallazgos clínico-radiológicos compatibles)</p>	<p>Las enfermedades neurológicas más frecuentes fueron la encefalopatía, el síndrome cerebrovascular agudo isquémico, encefalitis y Guillain-Barré</p>	<p>Características demográficas, comorbilidades neurológicas, gravedad de la COVID-19, TC craneal, RM medular y PCR de SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo</p>	<p>3</p>	<p>Moderado</p>

<p>Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy</p>	<p>Rifino et al. Julio 2021 Italia</p>	<p>Series de casos</p>	<p>Tamaño muestral: 1.760 pacientes con COVID-19 de los cuales 137 desarrollaron afectación del sistema nervioso Sexo: 34% mujeres y 66% hombres Edad media: 64.9 +/- 14</p>	<p>Descripción de las principales complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR o cuadro clínico-radiológico compatible)</p>	<p>137 de 1.760 pacientes con COVID-19 presentaron manifestaciones neurológicas, siendo en 39 de ellos el síntoma inicial</p>	<p>Datos demográficos, comorbilidades, momento de aparición de los síntomas neurológicos, gravedad del SDRA, datos clínicos, de laboratorio y radiológicos</p>	<p>3</p>	<p>Bajo</p>
<p>Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City</p>	<p>Flores-Silva et al. Abril 2021 México</p>	<p>Transversal</p>	<p>Tamaño muestral: 1.072 pacientes con COVID-19 Sexo: 697 hombres y 375 mujeres Edad media: 53.2 (13.7 DT)</p>	<p>Describir las características de las manifestaciones neurológicas y los predictores para desarrollarlas en pacientes hospitalizados con COVID-19 (confirmado por RT-PCR)</p>	<p>La incidencia de manifestaciones neurológicas fue del 15.2% y del 69.3% al incluir manifestaciones no específicas</p>	<p>Variables demográficas, comorbilidades, síntomas iniciales, constantes vitales, hallazgos de laboratorio, gasometría arterial, TC torácico, días desde el ingreso hasta el desarrollo de síntomas neurológicos, requerimiento de UCI o ventilación mecánica, días de ingreso y desenlace</p>	<p>3</p>	<p>Bajo</p>
<p>Neurological features and outcome in COVID-19: dementia can predict severe disease</p>	<p>Ghaffari et al. Enero 2021 Irán</p>	<p>Cohortes retrospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 361 pacientes hospitalizados con COVID-19 Sexo: 214 hombres y 147 mujeres Edad media: 61.9 +/- 16.76</p>	<p>Describir la frecuencia, las características y el desenlace de las manifestaciones neurológicas de la COVID-19 (confirmada por RT-PCR o contexto epidemiológico, clínico y radiológico compatible)</p>	<p>En un 5.8% el síntoma inicial era neurológico, un 51.52% tuvo al menos un síntoma neurológico. La mortalidad de los pacientes que presentaron complicaciones neurológicas fue más del doble</p>	<p>Características demográficas, comorbilidades y desenlace</p>	<p>2-</p>	<p>Bajo</p>
<p>Neurological presentations of COVID-19: Findings from the Spanish Society of Neurology neuroCOVID-19 registry</p>	<p>García-Azorín et al. Abril 2021 España</p>	<p>Serie de casos retrospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 233 pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas Sexo: 128 hombres, 93 mujeres y 12 sin especificar Edad media: 61.1 (17.5 DT)</p>	<p>Describir la frecuencia y las características de las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR, serología, test de antígenos o imagen y/o clínica compatible)</p>	<p>La manifestación más frecuentemente registrada fue el ICTUS. El ICTUS y el estado mental alterado se presentaron con más frecuencia en pacientes con neumonía o SDRA</p>	<p>Características demográficas, comorbilidades, tratamientos crónicos, severidad de la COVID-19, necesidad de UCI, datos de laboratorio análisis del líquido cefalorraquídeo y desenlace</p>	<p>3</p>	<p>Moderado</p>

Neurological symptoms in Covid-19 patients in the emergency department	García-Azorín et al. Abril 2021 España	Cohortes retrospectivo	Tamaño muestral: 576 pacientes con COVID-19 hospitalizados Sexo: 57.2% hombres y 42.8% mujeres Edad media: no calculada	Descripción del tipo, frecuencia e inicio de los síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR o serología) y su relación con el pronóstico de la enfermedad	320 pacientes describieron síntomas neurológicos a su llegada a urgencias y aparecieron el primer día sintomático en 198 de ellos. La anosmia resultó ser una variable predictora de menor mortalidad, al contrario que el estado mental alterado.	Datos demográficos, comorbilidades, estado basal, datos de laboratorio, y severidad de la enfermedad	2-	Moderado
Neurological symptoms of COVID-19 infection; a cross-sectional study on hospitalized COVID-19 patients in Iran	Nejad et al. Noviembre 2021 Irán	Transversal	Tamaño muestral: 891 pacientes hospitalizados con COVID-19 Sexo: 697 hombres y 375 mujeres Edad media: 53.2 (13.7 DT)	Describir las características y la frecuencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 (confirmado por RT-PCR o serología)	La cefalea fue el síntoma neurológico más frecuente. En un 29.7% de los pacientes el primer síntoma fue neurológico.	Datos demográficos, comorbilidades y gravedad de la COVID-19	3	Moderado
Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection	Fleischer et al. Febrero 2021 Alemania	Transversal	Tamaño muestral: 102 pacientes con COVID-19 Sexo: no especificado Mediana de la edad: 61.5 (20-95)	Describir la frecuencia, tipo, severidad y factores de riesgo de la afectación neurológica en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR) así como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes	Un 59.8% presentó afectación neurológica, cuya frecuencia se incrementó con la presencia de síntomas respiratorios. De los pacientes con afectación neurológica severa, un 50% presentó disrupción de la barrera hematoencefálica e interleucinas elevadas en el líquido cefalorraquídeo	Características demográficas, comorbilidades, curso de la enfermedad, análisis sanguíneos, punción lumbar y electroencefalograma	3	Bajo
Olfactory dysfunction and coronavirus disease 2019 severity: a prospective cohort study	Aydemir et al. Septiembre 2021 Turquía	Cohortes prospectivo	Tamaño muestral: 133 pacientes con COVID-19 Sexo: 56 hombres y 47 mujeres Edad media: 56.03 (14.05 DT)	Describir la prevalencia, severidad y evolución de la disfunción olfativa y gustativa en pacientes con COVID-19 (sin especificar método de confirmación) y evaluar su asociación con la severidad de la enfermedad y los hallazgos radiológicos	Un 23.3% y un 30.8% presentaron disfunción olfatoria y gustativa respectivamente y un 17.2% ambas. No se encontró asociación significativa entre éstas y la gravedad de la enfermedad o los hallazgos radiológicos	Características demográficas, comorbilidades, características clínicas, analíticas, saturación de oxígeno, duración de la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica o UCI y TC torácico	2-	Moderado

<p>Otolaryngological manifestations of hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection</p>	<p>Korkmaz et al. Mayo 2021 Turquía</p>	<p>Cohortes prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 116 pacientes con COVID-19 Sexo: 58 hombres y 58 mujeres Edad media: 57.24 +/-14.32</p>	<p>Describir la incidencia y las características de los síntomas otorrinolaringológicos de pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR)</p>	<p>La hiposmia/anosmia y hipogeusia/ageusia fueron los síntomas otorrinolaringológicos más frecuentes, siendo también estos los más duraderos</p>	<p>Datos demográficos, comorbilidades, enfermedades concomitantes, medicación, duración de la hospitalización, datos clínicos y de laboratorio, TC torácico y gravedad de la COVID-19</p>	<p>2-</p>	<p>Moderado</p>
<p>Pain Manifestations of COVID-19 and Their Association With Mortality: A Multicenter Prospective Observational Study</p>	<p>Knox et al. Abril 2021 EE.UU. y Corea del Sur</p>	<p>Cohortes prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 177 pacientes con COVID-19 hospitalizados Sexo: 63 mujeres y 111 hombres (3 sin determinar) Mediana de la edad: 61 en los pacientes sin dolor y 56 con dolor</p>	<p>Describir la prevalencia y el inicio de los síntomas dolorosos en los pacientes con COVID-19 y ver si tienen relación con el ingreso en UCI y la mortalidad</p>	<p>El 38.5% de pacientes refirieron algún síntoma doloroso, siendo la cefalea el más frecuente y teniendo estos pacientes una menor tasa de ingreso en UCI. La ausencia de dolor se asoció a un mayor ingreso en UCI y mortalidad</p>	<p>Datos demográficos, comorbilidades, otras enfermedades que produzcan dolor, intensidad del dolor y tratamiento</p>	<p>2-</p>	<p>Bajo</p>
<p>Recovery rate and factors associated with smell and taste disruption in patients with coronavirus disease 2019</p>	<p>Parente-Arias et al. Septiembre 2021 España</p>	<p>Cohortes prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 151 pacientes con COVID-19 Sexo: 53 hombres y 98 mujeres Mediana de la edad: 55.2 (18-88)</p>	<p>Describir la frecuencia de la afectación olfatoria y gustativa y su asociación con las características demográficas y clínicas y el pronóstico en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR)</p>	<p>Un 65.6% de participantes refirió síntomas gustativos u olfatorios. Estos aparecen antes en pacientes con enfermedad leve-moderada. El 85.3% había recuperado el olfato en los primeros 2 meses</p>	<p>Características demográficas, comorbilidades, características clínicas, antecedentes, datos analíticos, pruebas de imagen y severidad de la COVID-19</p>	<p>2-</p>	<p>Moderado</p>
<p>Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke Patients with COVID-19: CASCADE Initiative</p>	<p>Sasanejad et al. Diciembre 2021 Internacional</p>	<p>Cohortes prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 545 pacientes con ICTUS de los cuales 101 tenían COVID-19 Sexo: 241 mujeres y 303 hombres Edad media: 68.19 COVID-19 y 68.34 no COVID-19</p>	<p>Determinar la seguridad del uso del activador tisular del plasminógeno intravenoso (I V-tPA) para el tratamiento del ICTUS en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR, serología o imagen y clínica compatibles)</p>	<p>La escala Rankin al alta, mortalidad hospitalaria y transformación hemorrágica fueron similares en ambos grupos de pacientes. El IV-tPA sigue siendo el tratamiento estándar en pacientes con ICTUS y COVID-19</p>	<p>Características demográficas, comorbilidades, datos de laboratorio, NIHSS, Rankin y TC craneal</p>	<p>2-</p>	<p>Bajo</p>

<p>SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics: A Report From the Multinational COVID-19 Stroke Study Groupx</p>	<p>Shahjouei et al. Abril 2021 Internacional</p>	<p>Series de casos retrospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 432 pacientes con ICTUS y COVID-19 Sexo: 249 hombres y 183 mujeres Edad media: 65.7+/-15.7</p>	<p>Describir las características de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con COVID-19 (confirmado según los criterios de la OMS)</p>	<p>El accidente cerebrovascular más frecuente (74.8%) fue el isquémico. Un 24.4% de pacientes no tenían factores de riesgo cardiovascular identificables.</p>	<p>Datos demográficos, comorbilidades, enfermedades concomitantes, hallazgos de laboratorio, necesidad de ventilación mecánica, duración de la hospitalización, pruebas de imagen, tratamientos previos, y NIHSS</p>	<p>3</p>	<p>Bajo</p>
<p>Subjective evaluation of smell and taste dysfunction in patients with mild COVID-19 in Spain</p>	<p>Ninchritz-Becerra et al. Enero 2021 España</p>	<p>Series de casos prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 1.411 pacientes con COVID-19 leve-moderado Sexo: 663 mujeres y 380 hombres Edad media: 39 +/- 12</p>	<p>Describir la prevalencia de la disfunción olfatoria y gustativa en pacientes con infección leve-moderada por SARS-Cov-2 (confirmado por RT-PCR), evaluar el impacto en la calidad de vida y estudiar el tiempo de recuperación</p>	<p>Un 79.2% describió alteración del olfato (63.4% completa y 15.7% parcial) siendo en un 17.1% el síntoma inicial. Un 68.8% refirió algún grado de disfunción gustativa.</p>	<p>Datos demográficos, comorbilidades, otras enfermedades y hábitos tóxicos</p>	<p>3</p>	<p>Moderado</p>
<p>The outcome of olfactory impairment in patients with otherwise paucisymptomatic coronavirus disease 2019 during the pandemic</p>	<p>Jalessi et al. Abril Irán</p>	<p>Series de casos prospectivo</p>	<p>Tamaño muestral: 243 participantes con COVID-19 Sexo: 155 mujeres y 88 hombres Edad media: 32.96 +/- 9.47</p>	<p>Calcular la duración y la tasa de recuperación de la pérdida olfativa en pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-PCR o serología, algunos sin especificar método o sin confirmar)</p>	<p>5.5 meses después de la pérdida del olfato, un 98.3% de pacientes refería mejoría, con un 71.2% de recuperación completa después de 21 días de media. Si se acompañaba de síntomas rinológicos y gastrointestinales, se prolongaba la duración de la pérdida.</p>	<p>Características demográficas y síntomas asociados</p>	<p>3</p>	<p>Moderado</p>