

## Incidencia global de manifestaciones neurológicas entre los pacientes hospitalizados con COVID-19: un informe para los consorcios GCS-NeuroCOVID y ENERGY

Jerez H.-Y. Chou, MD, MSc; Ettore Beghi, MD; Raimund Helbok, MD; Elena Moro, MD, PhD; Joshua Sampson, PhD; Valeria Altamirano, MS; Shraddha Mainali, MD; Claudio Bassetti, MD; José I. Suárez, MD; Molly McNett, PhD; para el Consorcio GCS-NeuroCOVID y el Consorcio ENERGY.

Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania (Chou, Altamirano); Department of Neurology and Department of Neurosurgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania (Chou); Laboratorio di Malattie Neurologiche, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italy (Beghi); Department of Neurology, Neurocritical Care Unit, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria (Helbok); Division of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire of Grenoble, Grenoble Alpes University, Grenoble Institute of Neuroscience, Grenoble, France (Moro); Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Baltimore, Maryland (Sampson); Department of Neurology, The Ohio State University, Columbus (Mainali); Department of Neurology, University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland (Bassetti); Departments of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Neurology, and Neurosurgery, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland (Suarez); College of Nursing, The Ohio State University, Columbus (McNett).

JAMA Network Open, [doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12131](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131), 11 de mayo, 2021

### Abstracto

**IMPORTANCIA** La pandemia de COVID-19 continúa afectando a millones de personas en todo el mundo, con cada vez más informes de manifestaciones neurológicas, pero los datos sobre su incidencia y las asociaciones con los resultados son limitados.

**OBJETIVO** Determinar los fenotipos, la incidencia y los resultados neurológicos en los adultos hospitalizado con COVID-19.

**DISEÑO, ESCENARIO Y PARTICIPANTES** Este estudio de cohorte incluyó pacientes con COVID-19 diagnosticado o confirmado por laboratorio, de 28 centros, que representan 13 países y 4 continentes.

El estudio fue realizado por el *Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in COVID-19* (GCS-NeuroCOVID) del 1 de marzo al 30 de septiembre del 2020, y la Academia Europea de Neurología (EAN, *European Academy of Neurology*) *Neuro-COVID Registry* (ENERGY) de marzo a octubre del 2020.

Se incluyeron 3 cohortes: (1) la cohorte *GCS-NeuroCOVID all COVID-19* (n = 3055), que incluyó pacientes hospitalizados con COVID-19, con y sin manifestaciones neurológicas; (2) la Cohorte neurológica de *GCS-NeuroCOVID COVID-19* (n = 475), que comprendió pacientes consecutivos hospitalizados con COVID-19 que tenían manifestaciones neurológicas confirmadas; y (3) la cohorte de ENERGY (n = 214), que incluía pacientes con COVID-19 que recibieron consulta neurológica formal.

**EXPOSICIONES** COVID-19 clínicamente diagnosticado o confirmado por laboratorio.

**PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS** Los fenotipos neurológicos se clasificaron como síntomas autoinformados, o signos y / o síndromes neurológicos evaluados mediante evaluación clínica. La incidencia compuesta se informó para los grupos con al menos una manifestación neurológica. El resultado principal fue la mortalidad intrahospitalaria.

**RESULTADOS** De los 3055 pacientes en la cohorte de *all* COVID-19, 1742 (57%) eran hombres, y la edad media fue de 59,9 años (IC del 95%, 59,3-60,6 años). De los 475 pacientes de la cohorte neurológica de COVID-19, 262 (55%) eran hombres y la edad media fue de 62,6 años (IC del 95%, 61,1-64,1 años).

De los 214 pacientes en la cohorte ENERGY, 133 (62%) eran hombres y la edad media fue de 67 años (IC 95%, 52-78 años).

Un total de 3083 de 3743 pacientes (82%) en las cohortes tenían alguna manifestación neurológica (síntomas neurológicos autoinformados, y/o signo, y/o síndrome neurológico capturados clínicamente).

Los síntomas autoinformados más comunes incluyeron dolor de cabeza (1385 de 3732 pacientes [37%]) y anosmia o ageusia (977 de 3700 pacientes [26%]).

Los signos y/o los síndromes neurológicos más prevalentes fueron encefalopatía aguda (1845 de 3740 pacientes [49%]), coma (649 de 3737 pacientes [17%]) y accidente cerebrovascular (222 de 3737 pacientes [6%]), mientras que la meningitis y/o encefalitis fueron raras (19 de 3741 pacientes [0,5%]).

La presencia de signos y/o síndromes neurológicos capturados clínicamente estuvo asociada con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (razón de probabilidades ajustada [ORa], 5,99; IC del 95%, 4.33-8.28) después de ajustar por sitio de estudio, edad, sexo, raza y etnia.

La presencia de trastornos neurológicos preexistentes (ORa, 2,23; IC del 95%, 1,80-2,75) se asoció con un mayor riesgo de desarrollar signos y/o síndromes neurológicos con el COVID-19.

**CONCLUSIONES Y PERTINENCIA** En este estudio multicohorte, las manifestaciones neurológicas fueron prevalentes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, y se asociaron con una mayor mortalidad.

Los trastornos neurológicos preexistentes se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar signos y / o síndromes neurológicos en el COVID-19.

## Puntos clave

**Pregunta** ¿Cuáles son la incidencia y los resultados asociados con las manifestaciones neurológicas en los pacientes con COVID-19?

**Hallazgos** En este estudio de cohorte de 3744 pacientes de 2 grandes consorcios, se encontraron manifestaciones neurológicas en aproximadamente el 80% de los pacientes

hospitalizado con COVID-19; los síntomas más comunes autoinformados fueron dolor de cabeza (37%) y anosmia o ageusia (26%), mientras que los signos y/o los síndromes neurológicos más comunes fueron encefalopatía aguda (49%), coma (17%) y accidente cerebrovascular (6%).

La presencia de la captura de signos clínicos y/o síndromes neurológicos estuvo asociada con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria.

**Significado** Estos hallazgos sugieren que las manifestaciones neurológicas son prevalentes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y están asociados con una mayor mortalidad hospitalaria.

## Introducción

---

La pandemia de COVID-19 continúa afectando a millones de personas en todo el mundo, con una creciente carga de morbilidad y mortalidad. Cada vez más informes describen las manifestaciones concomitantes del COVID-19,<sup>1-5</sup> que incluyen síntomas como dolor de cabeza, mialgia, anosmia y ageusia, así como síndromes neurológicos como encefalopatía, ictus y coma, entre otros.<sup>1,6-17</sup> Los informes comprenden series de casos<sup>8-10,18</sup> y cohortes únicas y/o regionales<sup>4,19-23</sup> con diferentes definiciones de datos, lo que limita la capacidad de estimar con precisión la incidencia de las manifestaciones neurológicas del COVID-19, excluyendo la agrupación de datos y la generalización entre las poblaciones.<sup>24-26</sup>

Para abordar esta brecha crítica de conocimiento, 2 consorcios globales colaboraron para establecer en todo el mundo la incidencia, los tipos y los resultados de las manifestaciones neurológicas entre los pacientes hospitalizados con COVID-19.<sup>24,25,27,28</sup>

Los objetivos principales de este estudio fueron (1) determinar la incidencia de las manifestaciones neurológicas del covid-19 entre las cohortes globales de pacientes hospitalizados y (2) investigar la asociación de las manifestaciones neurológicas con la mortalidad hospitalaria.

Un objetivo exploratorio secundario fue identificar los factores de riesgo potenciales asociados con el desarrollo de síntomas neurológicos y los signos o síndromes.

## Métodos

---

### Diseño del estudio

#### Cohortes

La población de estudio se derivó de 2 grandes consorcios: (1) el Estudio del Consorcio Global de Disfunción Neurológica en COVID-19 (GCS-NeuroCOVID, *Global Consortium Study of Neurologic Dysfunction in COVID-19*), un gran estudio de cohorte multicéntrico creado para establecer sistemáticamente la incidencia, la gravedad y los resultados de las manifestaciones neurológicas entre los pacientes con COVID-19,<sup>27,28</sup> y (2) el Registro de la Academia Europea de Neurología (EAN) Neuro-COVID (ENERGY), un registro prospectivo establecido para evaluar la

incidencia de las manifestaciones neurológicas del COVID-19 y sus resultados a los 6 y 12 meses.<sup>24</sup>

El centro coordinador de GCS-NeuroCOVID estableció la aprobación ética para un estudio multicéntrico de la University of Pittsburgh, y confirmó la aprobación del comité de ética local de la renuncia al consentimiento informado dada la naturaleza observacional del estudio, y suscribió acuerdos de uso de datos con cada participante en el sitio.

Todos los centros que participaron en el Consorcio ENERGY recibieron la aprobación del comité de ética, y todos los pacientes de la cohorte ENERGY proporcionaron su consentimiento informado por escrito o verbalmente, según los requisitos en cada sitio. Este estudio siguió las recomendaciones de STROBE.

Los consorcios GCS-NeuroCOVID y ENERGY tienen un alcance geográfico global complementario, y establecieron una asociación formal para armonizar los elementos de los datos comunes en sus respectivas formas de reporte de casos (**Tabla 1 electrónica** en el Suplemento 1) y combinar los datos en un análisis general de la carga regional de las manifestaciones neurológicas del COVID-19.<sup>25</sup>

Se incluyeron 3 cohortes separadas en este estudio: (1) la cohorte *GCS-NeuroCOVID all COVID-19* (3055 pacientes en 6 sitios), que incluyó pacientes consecutivos hospitalizados con COVID-19 con y sin manifestaciones neurológicas; (2) la cohorte neurológica del GCS-NeuroCOVID COVID-19 (475 pacientes en 9 sitios), que incluyó pacientes consecutivos hospitalizados con COVID-19 y manifestaciones neurológicas; y (3) el registro ENERGY (214 pacientes en 13 sitios), que incluyó pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas.

### **GCS-NeuroCOVID**

El diseño, la justificación y los elementos de datos del estudio GCS-NeuroCOVID se han publicado previamente.<sup>27,28</sup> El ámbito incluyó centros secundarios o terciarios que atienden a pacientes hospitalizados con COVID-19. Los criterios de inclusión fueron pacientes de 18 años o más ingresados en un hospital de agudos con COVID-19 clínicamente diagnosticado o confirmado por laboratorio. Los criterios de exclusión fueron pacientes con disfunción neurológica grave preexistente, coma o estado vegetativo, lo que hubiera impedido la determinación de una nueva disfunción neurológica. La raza y el origen étnico fueron registrados por los investigadores basados en la autoidentificación del paciente durante la atención clínica de rutina, la historia y examen clínico.

El Consorcio GCS-NeuroCOVID incluyó 2 cohortes separadas. La cohorte de *all COVID-19* (todo COVID-19) incluyó pacientes elegibles consecutivos, durante un período de estudio de 3 meses, independientemente de las manifestaciones neurológicas. La cohorte neurológica del COVID-19 incluyó pacientes elegibles consecutivos que fueron identificados por tener manifestaciones neurológicas durante un período de estudio de 3 meses. Ambas cohortes utilizaron el mismo formulario de informe de caso estandarizado.

Como parte del diseño pragmático para promover la viabilidad, los elementos de los datos se dividieron en núcleo y secciones complementarias. Los elementos centrales fueron un sólido conjunto mínimo de datos disponibles independientemente de los entornos de atención y la disponibilidad de los recursos, plantearon una carga mínima de recopilación de datos para los médicos de primera línea, y que eran obligatorios en todos los sitios. Los elementos de datos suplementarios capturaron las características clínicas adicionales y se alentó la presentación de

informes, pero fue opcional. Por diseño, todos los elementos de datos estaban disponibles a través del historial y la observación clínica, y no dependían de la disponibilidad de pruebas de diagnóstico, que pueden mostrar variabilidades específicas de los centros debido a interrupciones del servicio durante una pandemia.<sup>28</sup>

## **ENERGY**

Los procedimientos del registro europeo se detallan en un protocolo de estudio administrado a participantes en el estudio.<sup>29,30</sup> El entorno incluía centros de atención primaria, secundaria y terciaria que brindan atención a pacientes con COVID-19. Los criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes: 18 años o más, COVID-19 clínicamente diagnosticado, determinación del caso mediante consulta neurológica, y consentimiento informado del paciente. Los neurólogos miembros de la EAN o sus sociedades nacionales afiliadas registraron a los pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión. No se registró la raza/etnia, ya que la mayoría de los pacientes registrados eran individuos blancos; sin embargo, los pacientes de poblaciones con otros orígenes étnicos fueron confirmados por el investigador local. El estudio ENERGY incluyó tanto pacientes hospitalizados, como no hospitalizados; sin embargo, en armonización con el estudio GCS-NeuroCOVID, solo se informaron los datos de los pacientes hospitalizados para este estudio. ENERGY capturó los datos de síntomas y signos generales, y las comorbilidades prominentes del COVID-19, así como los síntomas neurológicos, signos o diagnósticos.

### **Manifestaciones neurológicas**

Las manifestaciones neurológicas se diferenciaron en (1) síntomas autoinformados (es decir, dolor de cabeza, anosmia y ageusia, historia de síncope) y (2) signos o diagnósticos neurológicos capturados por la evaluación clínica (es decir, encefalopatía aguda, accidente cerebrovascular, coma, convulsiones y/o estado epiléptico, disautonomía, meningitis y/o encefalitis, mielopatía, plejía y/o parálisis, afasia, movimientos anormales, tono anormal, reflejos anormales del tronco encefálico y anormalidades sensoriales).

La incidencia general de las manifestaciones neurológicas se informó en 2 grupos compuestos: el grupo de todo (*all*) neurológico, incluyó cualquier paciente con al menos 1 síntoma neurológico autoinformado y/o signo o síndrome neurológico, clínicamente capturado.

Para minimizar el sesgo de verificación resultante de la autoinformación de los síntomas, se definió un grupo separado de signos y síndromes para incluir a los pacientes con al menos 1 signo o síndrome neurológico capturado clínicamente.

### **Análisis estadístico**

Se proporcionaron estadísticas descriptivas de las características demográficas y clínicas de cada cohorte, incluida la incidencia de las manifestaciones neurológicas compuestas e individuales, el tamaño de muestra disponible para cada elemento de datos básico y complementarios. No se realizó imputación para los datos faltantes. Debido a la naturaleza emergente de la pandemia de COVID-19, no hubo un a priori un tamaño de muestra formal, ni cálculos de potencia. Dado que las cohortes neurológicas de ENERGY y GCS-NeuroCOVID no incluyeron la población general de COVID-19 hospitalizada, subsecuentemente los análisis de

las asociaciones utilizaron solo la cohorte *GCS-NeuroCOVID all COVID-19* para examinar la asociación de los signos y/o síndromes neurológicos con el resultado al alta hospitalaria.

Primero evaluamos las asociaciones entre las características demográficas y las manifestaciones neurológica con el riesgo de muerte intrahospitalaria, mediante regresión logística y cocientes de probabilidades informados (OR) con IC del 95% de modelos ajustados y no ajustados. Los modelos fueron ajustados para la línea de base de los factores conocidos por estar asociados con la mortalidad por COVID-19, es decir, el centro de estudio, la edad, la edad al cuadrado (los términos de orden superior no fueron estadísticamente significativas), el sexo, la raza y la etnia. Se evaluó la presencia de multicolinealidad utilizando el factor de inflación de la varianza. Dado que 1 de los 6 centros de la cohorte de *GCS-NeuroCOVID all COVID-19* no registró el índice de masa corporal (IMC; calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados), solo ajustamos el IMC en los análisis secundarios. Porque solo en 8 pacientes (0,3%) faltaban 1 o más de las covariables de ajuste, realizamos un análisis de caso completo.

Luego exploramos las asociaciones entre las características demográficas y las condiciones neurológicas preexistentes con el riesgo de desarrollar signos neurológicos capturados clínicamente y/o síndromes neurológicos, usando regresión logística. Informamos los OR y los IC del 95% de modelos no ajustados y modelos que se ajustaron a las características de la línea de base (es decir, edad, edad al cuadrado, sexo, raza y etnia). La hipótesis nula fue rechazada con  $p < 0,05$ . Todas las pruebas fueron de 2 colas. Todos los análisis se realizaron utilizando JMP versión Pro, 14.0 (SAS Institute).

## Resultados

---

### Características de la población

Las características de las 3 cohortes se resumen en la **Tabla 1**. La cohorte *GCS-NeuroCOVID all COVID-19* incluyó 3055 pacientes consecutivos (1742 [57%] hombres; edad media, 59,9 años [IC del 95%, 59,3-60,6 años]) hospitalizados con COVID-19, con y sin manifestaciones neurológicas, de 6 sitios en los Estados Unidos.

La cohorte neurológica *GCS-NeuroCOVID COVID-19* incluyó 475 pacientes consecutivos (262 [55%] hombres; edad media, 62,6 años [IC 95%, 61,1-64,1 años]) hospitalizados con COVID-19 con manifestaciones neurológicas, de 9 sitios en los Estados Unidos y Egipto.

El registro ENERGY incluyó 214 pacientes (133 [62%] hombres; edad media, 67 años [IC del 95%, 52-78 años]), de 13 sitios en Europa, Asia y Oriente Medio y África.

Las cohortes consistieron en individuos predominantemente blancos (*all COVID-19*: 1474 [48%]; COVID-19 neurológico: 207 [44%]); hombres; pacientes con sobrepeso, es decir, IMC superior a 25 (mediana [rango intercuartílico] IMC, *all COVID-19*: 29,7 [25,8-34,5]; COVID-19 neurológico: 29,5 [24,6-35,7]; ENERGY: 26 [23-29]); y pacientes mayores.

Las 3 cohortes tuvieron una alta incidencia de problemas y condiciones médicas subyacentes, como diabetes, hipertensión y trastornos neurológicos preexistentes.

La proporción de los pacientes que recibieron ventilación mecánica variaron de 44 de 214 pacientes (21%) en la cohorte ENERGY, a 186 de 475 pacientes (39%) en la cohorte neuro COVID-19.

La mortalidad hospitalaria osciló entre 30 de 209 pacientes (14%) en la cohorte ENERGY a 113 de 460 pacientes (25%) en la cohorte de COVID-19 neurológico.

**Table 1. Study Population Characteristics, Stratified by Cohort<sup>a</sup>**

Characteristic	Patients, No./total No. (%)		
	EAN ENERGY Registry (n = 214)	COVID-19 neurological (n = 475)	All COVID-19 (n = 3055)
Sites, No.	13 <sup>b</sup>	9	6
Geographic regions			
United States			
Northeast	0	34/475 (7)	2221/3055 (73)
Midwest	0	283/475 (60)	834/3055 (27)
South	0	99/475 (21)	0
Europe	167/214 (78)	0	0
Asia	30 (14)	0	0
Africa	17 (8)	59/475 (12)	0
Demographic characteristics			
Sex			
Men	133/214 (62)	262/475 (55)	1742/3055 (57)
Women	81/214 (38)	213/475 (45)	1313/3055 (43)
Age, mean (95% CI), y	67 (52-78)	62.6 (61.1-64.1)	59.9 (59.3-60.6)
Race			
White	NA	207/475 (44)	1474/3054 (48)
Black or African American	NA	134/475 (28)	696/3054 (23)
Asian	NA	16/475 (3)	133/3054 (4)
Other <sup>c</sup>	NA	98/475 (21)	572/3054 (19)
Unknown	NA	20/475 (4)	179/3054 (6)
Hispanic ethnicity			
Yes	1/45 (2)	52/473 (11)	697/3053 (23)
No	44/45 (98)	421/473 (89)	2356/3053 (77)
BMI, median (IQR)	26 (23-29)	29.5 (24.6-35.7)	29.7 (25.8-34.5)
Risk factors and past medical history			
Preexisting neurological disorders	84/186 (45)	172/475 (36)	713/3055 (23)
Diabetes <sup>d</sup>	51/154 (33)	208/411 (51)	284/822 (35)
Coronary artery disease <sup>d</sup>	68/213 (32)	101/411 (25)	146/822 (18)
Hypertension <sup>d</sup>	107/160 (67)	273/411 (66)	473/822 (58)
Cerebrovascular disease <sup>d</sup>	39/214 (18)	55/411 (13)	87/821 (11)
Immunosuppressed <sup>d</sup>	13/213 (6)	41/411 (10)	139/822 (17)
Lung disease <sup>d</sup>	31/214 (14)	102/410 (25)	169/822 (21)
Smoking <sup>d</sup>	20/213 (9)	61/411 (15)	183/818 (22)
Treatment intensity			
ECMO	3/214 (1)	2/475 (<1)	40/3053 (1)
Dialysis	23/183 (13)	70/425 (16)	92/3054 (3)
Mechanical ventilation	44/214 (21)	186/475 (39)	867/3052 (28)
Hospital outcomes			
Hospital LOS, median (IQR), d <sup>e</sup>	23 (9-39)	10 (5-18)	8 (4-15)
Death	30/209 (14)	113/460 (25)	417/3049 (14)

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); EAN, European Academy of Neurology; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ENERGY, European Academy of Neurology Neuro-COVID Registry; GCS-NeuroCOVID, Global Consortium Study of Neurological Manifestations of COVID-19; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; NA, not available.

<sup>a</sup> The EAN ENERGY registry included patients with COVID-19 and neurological features. The COVID-19 neurological cohort included patients with COVID-19 and neurological features. The all COVID-19 cohort included patients with COVID-19, with and without neurological features.

<sup>b</sup> Countries represented in the EAN ENERGY registry included Austria, Hungary, Portugal, Italy, Turkey, Switzerland, Tunisia, France, Egypt, Israel, and Ukraine.

<sup>c</sup> Other races included American Indian, Pacific Islander, unknown, and not recorded.

<sup>d</sup> Supplemental data elements capture additional clinical features and baseline risk factors. Reporting of supplemental data elements is optional, with some but not all sites reporting these data.

<sup>e</sup> Data on hospital LOS were available for 29 patients (14%) in the ENERGY cohort, 392 (83%) in the COVID-19 neurological cohort, and 780 patients (26%) in the all COVID-19 cohort.

## Incidencia de las manifestaciones neurológicas

Informamos por separado la incidencia de las manifestaciones neurológicas para cada cohorte, ya que sus diferentes requisitos de entrada pueden afectar las estimaciones calculadas y las observadas.

Solo la cohorte de *GCS-NeuroCOVID all COVID-19* reflejó aproximadamente a la población general de COVID-19 hospitalizada, según el criterio para entrar. Todos los elementos de datos básicos para los síntomas o signos neurológicos capturados clínicamente y/o los síndromes se informaron con menos del 5% de datos faltantes de las cohortes del estudio GCS-NeuroCOVID, y menos del 10% de datos faltantes del registro ENERGY (**Tabla 2**).

Solo se informaron en un subconjunto de sitios de estudio, datos suplementarios, que están disponibles para 45 pacientes (21%) en la cohorte ENERGY, 411 pacientes (87%) en la cohorte neurológica COVID-19, y 822 pacientes (27%) en la cohorte de *all COVID-19*.

En las 3 cohortes, la cefalea fue el síntoma autoinformado más común (**Tabla 2**), con 1165 de 3053 pacientes (38%) en la cohorte de todo COVID-19, 164 de 475 pacientes (35%) en la cohorte de COVID-19 neurológico, y 56 de 204 pacientes (27%) en la cohorte ENERGY, lo que resulta en una incidencia del 37% (1385 de 3732 pacientes).

La anosmia o ageusia autoinformada también fue común, con 840 de 3052 pacientes (28%) en la cohorte de *all COVID-19*, 91 de 449 (20%) en la cohorte de COVID-19 neurológico, y 46 de 199 (23%) en la cohorte ENERGY. En todas las cohortes, la incidencia general de este el síntoma fue del 26% (977 de 3700 pacientes).

La historia de síncope fue el síntoma menos común, con una incidencia de 152 de 3054 (5%) en *all COVID-19* la cohorte de *all COVID-19*.

La encefalopatía aguda fue el signo neurológico y/o síndrome capturado clínicamente más común en todas las cohortes (1845 de 3740 pacientes [49%]), con 1541 de 3053 pacientes (50%) en la cohorte de *all COVID-19*, 254 de 475 pacientes (53%) en la cohorte de COVID-19 neurológico y 50 de 212 pacientes (24%) en la cohorte ENERGY.

Entre los signos y/o síndromes neurológicos que siguieron más comunes estaban el coma y accidente cerebrovascular.

La incidencia de coma fue de 509 de 3049 pacientes (17%) en la cohorte de *all COVID-19*, mientras que se informó coma en 22 de 214 pacientes (10%) en la cohorte ENERGY y 118 de 475 (25%) en la cohorte de COVID-19 neurológico, lo que resulta en una estimación combinada del 17% (649 de 3737 pacientes) en todos los grupos.

Un total de 94 de 3054 pacientes (3%) sufrieron un accidente cerebrovascular. En contraste, en 2 de las cohortes que se enfocaron en lo neurológico, informaron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular, con 88 de 475 pacientes (19%) en la cohorte neurológica de COVID-19 y 40 de 208 pacientes (19%) en la cohorte ENERGY.

Los signos o síndromes neurológicos menos comunes fueron meningitis y/o encefalitis (4 de 3053 pacientes [0,1%] en la cohorte de; estimación agrupada, 0,5% [19 de 3741]) y mielopatía (6 de 3049 pacientes [0,2%] en la cohorte de *all COVID-19*), una observación consistente en las 3 cohortes (**Figura electrónica** en el Suplemento 1).



Entre todas las cohortes, 3083 de 3743 pacientes (82%) tenían algún trastorno o manifestación neurológica. En la cohorte de *all COVID-19*, 2439 de 3054 pacientes (80%) tenían algún trastorno o manifestación neurológica, ya sea autoinformado y/o capturado clínicamente (es decir, el grupo todo neurológico).

Excluyendo los síntomas autoinformados, la incidencia de cualquier signo o síndrome neurológico capturado clínicamente (es decir, el grupo de signos o síndromes) fue del 53% (1628 de 3055 pacientes) en la cohorte de *all COVID-19* y entre el 81% y el 89% en las otras 2 cohortes neurológicamente enfocadas (385 de 475 pacientes [81%] en COVID-19 neurológico; 151 de 169 [89%] en ENERGY).

En la cohorte de *all COVID-19*, 1098 de 1312 mujeres (84%) tenían alguna manifestación neurológica, y 1341 de 1742 hombres (77%) tenían alguna manifestación neurológica (**Tabla 3**). Un total de 969 de 1742 hombres (56%) y 659 de 1313 mujeres (50%) tenían signos o síndromes neurológicos capturados clínicamente; la incidencia aumentó constantemente en todos los grupos de edad, de 158 de 452 pacientes (35%) menores de 40 años a 307 de 398 pacientes (77%) mayores de 80 años.

Síntomas autoinformados como dolor de cabeza y la anosmia fueron más frecuentes en mujeres que en hombres (cefalea: 581 de 1312 [44%] frente a 584 de 1741 [34%]; anosmia o ageusia: 411 de 1311 [31%] frente a 429 de 1741 [25%]), y su incidencia disminuyó con la edad, de 223 de 452 (49%) en los menores de 40 años a 90 de 397 (23%) en los mayores de 80 años.

La anosmia o ageusia disminuyó de manera similar de 184 de 452 (41%) en los menores de 40 años a 266 de 1136 (23%) en los mayores de 80 años.

La encefalopatía aguda estuvo presente en 916 de 1741 hombres (53%) y 625 de 1312 mujeres (48%), y su incidencia aumentó de manera constante con la edad, de 151 de 452 (33%) en los menores de 40 años a 293 de 397 (74%) en los mayores de 80 años.

Table 2. Neurologic Manifestations in Study Population, Stratified by Cohort<sup>a</sup>

Manifestation	Patients, No./total No. (%)		
	EAN ENERGY Registry (n = 214)	COVID-19 neurological (n = 475)	All COVID-19 (n = 3055)
<b>Neurological manifestations</b>			
Any neurological manifestation <sup>b</sup>	169/214 (79)	475/475 (100)	2439/3054 (80)
Clinically captured signs or syndromes <sup>c</sup>	151/169 (89)	385/475 (81)	1628/3055 (53)
<b>Self-reported neurological symptoms</b>			
Headache	56/204 (27)	164/475 (35)	1165/3053 (38)
Anosmia or ageusia	46/199 (23)	91/449 (20)	840/3052 (28)
Syncope	4/212 (2)	58/475 (12)	152/3054 (5)
<b>Clinically verified neurological signs or syndromes</b>			
Acute encephalopathy	50/212 (24)	254/475 (53)	1541/3053 (50)
Stroke, all types	40/208 (19)	88/475 (19)	94/3054 (3)
Coma	22/214 (10)	118/475 (25)	509/3048 (17)
Seizure and/or status epilepticus	17/213 (8)	46/475 (10)	33/3053 (1)
Dysautonomia	16/197 (8)	20/475 (4)	37/3053 (1)
Meningitis and/or encephalitis	5/213 (2)	10/475 (2)	4/3053 (<1)
Myelopathy	6/213 (3)	13/474 (3)	6/3049 (<2)
Plegia and/or paralysis <sup>d</sup>	2/45 (4)	48/411 (12)	25/819 (3)
Aphasia <sup>d</sup>	0	47/411 (11)	15/308 (5)
New movement abnormalities <sup>d</sup>	NA	19/411 (5)	24/814 (3)
Abnormal tone <sup>d</sup>	2/45 (4)	51/411 (12)	14/304 (4)
Abnormal brainstem reflexes <sup>d</sup>	1/44 (2)	21/352 (6)	23/282 (8)
Sensory abnormalities <sup>c</sup>	1/45 (2)	51/411 (12)	15/812 (2)

Abbreviations: EAN, European Academy of Neurology; ENERGY, European Academy of Neurology Neuro-COVID Registry; GCS-NeuroCOVID, Global Consortium Study of Neurological Manifestations of COVID-19; NA, not available.

<sup>a</sup> The EAN ENERGY registry included patients with COVID-19 and neurological features. The COVID-19 neurological cohort included patients with COVID-19 and neurological features. The all COVID-19 cohort included patients with COVID-19, with and without neurological features.

<sup>b</sup> Presence of any self-reported neurological symptoms or clinically verified neurological signs or syndromes.

<sup>c</sup> Presence of any clinically verified neurological sign or syndrome.

<sup>d</sup> Supplemental data elements capture additional clinical features and baseline risk factors. Reporting of supplemental data elements is optional with some but not all sites reporting these data.

**Table 3. Incidence of Neurological Manifestations by Sex and Age in the All COVID-19 Cohort**

Manifestation	No. of events/No. of individuals (%)					
	Sex		Age group, y			
	Male (n = 1742)	Female (n = 1313)	<40 (n = 452)	40-60 (n = 1059)	61-80 (n = 1136)	>80 (n = 398)
<b>Overall groupings</b>						
Any neurological manifestation <sup>a</sup>	1341/1742 (77)	1098/1312 (84)	368/452 (81)	813/1059 (77)	909/1136 (80)	343/397 (86)
Clinically captured signs or syndromes <sup>b</sup>	969/1742 (56)	659/1313 (50)	158/452 (35)	473/1059 (45)	689/1136 (61)	307/398 (77)
<b>Self-reported neurological symptoms</b>						
Headache	584/1741 (34)	581/1312 (44)	223/452 (49)	477/1058 (45)	371/1161 (33)	90/397 (23)
Anosmia or ageusia	429/1741 (25)	411/1311 (31)	184/452 (41)	299/1057 (28)	266/1136 (23)	90/397(23)
Syncope	96/1742 (6)	56/1312 (4)	11/452 (2)	47/1059 (4)	64/1136 (6)	30/397 (8)
<b>Clinically verified neurological signs or syndromes</b>						
Acute encephalopathy	916/1741 (53)	625/1312 (48)	151/452 (33)	439/1058 (41)	657/1136 (58)	293/397 (74)
Stroke, all types	53/1742 (3)	41/1312 (3)	4/452 (1)	31/1059 (3)	44/1136 (4)	15/397 (4)
Coma	331/1736 (19)	178/1312 (14)	51/452 (11)	172/1056 (16)	234/1133 (21)	52/397 (13)
Seizure and/or status epilepticus	19/1742 (1)	14/1311 (1)	4/452 (1)	12/1059 (1)	15/1136 (1)	2/396 (1)
Dysautonomia	24/1742 (1)	13/1311 (1)	7/452 (2)	10/1059 (1)	17/1135 (1)	3/397 (1)
Meningitis and/or encephalitis	3/1741 (<1)	1/1312 (<1)	0	2/1058 (<1)	1/1136 (<1)	1/397 (<1)
Myelopathy	6/1738 (<1)	0	1/452 (<1)	4/1056 (<1)	1/1134 (<1)	0
Plegia and/or paralysis <sup>c</sup>	16/462 (3)	9/357 (3)	2/104 (2)	10/294 (3)	11/317 (3)	2/101 (2)
Aphasia <sup>c</sup>	9/180 (5)	6/128 (5)	2/24 (8)	4/109 (4)	6/127 (5)	3/45 (7)
New movement abnormalities <sup>c</sup>	14/459 (3)	12/355 (3)	2/102 (2)	11/292 (4)	10/317 (3)	3/100 (3)
Abnormal tone <sup>c</sup>	5/179 (3)	10/125 (8)	1/23 (4)	5/108 (5)	8/125 (6)	1/45 (2)
Abnormal brainstem reflexes <sup>c</sup>	16/163 (10)	7/119 (6)	0	9/101 (9)	12/116 (10)	2/41 (5)
Sensory abnormalities <sup>c</sup>	12/461 (3)	3/351(1)	0	7/293 (2)	6/313 (2)	2/101 (2)

<sup>a</sup> Presence of any self-reported neurological symptoms or clinically verified neurological signs or syndromes.

<sup>b</sup> Presence of any clinically verified neurological sign or syndrome.

<sup>c</sup> Supplemental data elements capture additional clinical features and baseline risk factors. Reporting of supplemental data elements is optional with some but not all sites reporting these data.

## Manifestaciones neurológicas y mortalidad hospitalaria

La presencia de cualquier síntoma, signo o síndrome neurológico capturado clínicamente se asoció con mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (OR, 1,77; IC 95%, 1,32-2,39) (**Tabla 4; Tabla 1** en Suplemento 1).

Cuando se limita a signos o síndromes neurológicos capturados clínicamente, la magnitud de la asociación con muerte fue mayor (OR, 6,41; IC del 95%, 4,82-8,50). Después de ajustar las diferencias iniciales por sitio de estudio, edad, sexo, raza y origen étnico, la presencia de cualquier signo o síndrome neurológico capturado clínicamente permaneció asociada con un mayor riesgo de muerte (ORa, 5,99; IC del 95%, 4,33-8,28).

Los síntomas neurológicos autoinformados (es decir, dolor de cabeza, anosmia o ageusia, síncope) estuvieron asociados con un riesgo reducido de muerte intrahospitalaria, mientras que los signos neurológicos y/o los síndromes capturados clínicamente, se asociaron con un mayor riesgo de muerte (**tabla 4**).

Después de ajustar las diferencias basales según lugar del estudio, la edad, el sexo, la raza y la etnia, el dolor de cabeza y el síncope autoinformados, se mantuvieron asociados con una reducción del riesgo de muerte intrahospitalaria (cefalea: ORa, 0,33; IC del 95%, 0,24-0,44; síncope: aOR, 0,22; IC del 95%, 0,10-0,48).

Por el contrario, los signos neurológicos y/o los síndromes diagnosticados clínicamente, como encefalopatía aguda, coma y los reflejos anormales del tronco encefálico, se asociaron con mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (encefalopatía aguda: ORa, 5,51; IC del 95%, 4,01-7,57; coma: ORa, 7,70; IC del 95%, 5,65-10,5; reflejos anormales del tronco encefálico: ORa, 24,4; IC del 95%, 7,06-83,5).

### **Factores de riesgo de nuevos signos y síndromes neurológicos**

Utilizando los datos de la cohorte de *all COVID-19*, encontramos que múltiples características basales, incluyendo la edad, el sexo, la raza, la etnia y los trastornos neurológicos preexistentes, se asociaron con un aumento del riesgo de desarrollar un signo o síndrome neurológico capturado clínicamente, relacionado con el COVID-19 (**Tabla 5**). En un modelo que se ajustó mutuamente por estas características, la mayor edad (ORa por incremento de 10 años, 1,41; 95% CI, 1,34-1,48), el sexo masculino (aOR, 1,53; 1,30-1,82), la raza blanca (por ejemplo, raza asiática frente a raza blanca: aOR, 0,62; IC del 95%, 0,41-0,94) y los trastornos neurológicos preexistentes (ORa, 2,23; IC del 95%, 1,80-2,75) estuvieron asociados con el riesgo de desarrollar signos o síndromes neurológicos con COVID-19.

**Table 4. Characteristics Associated With In-Hospital Death in All COVID-19 Cohort**

Covariate	No. of deaths/No. of individuals (%)		Unadjusted		Adjusted <sup>a</sup>	
	Present	Absent	OR (95%CI)	P value	aOR (95% CI)	P value
<b>Baseline characteristics</b>						
Age, per 10-y increment	NA	NA	1.71 (1.59-1.84)	<.001	1.74 (1.60-1.88)	<.001
Male sex	270/1741 (16)	147/1308 (11)	1.45 (1.17-1.80)	<.001	1.66 (1.31-2.10)	<.001
<b>Race<sup>b</sup></b>						
White	246/1469 (17)	0	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
Asian	10/132 (8)	0	0.41 (0.21-0.79)	.008	0.39 (0.20-0.77)	.007
African American	78/696 (11)	0	0.63 (0.48-0.82)	<.001	0.81 (0.61-1.09)	.16
Other <sup>c</sup>	58/572 (10)	0	0.56 (0.41-0.76)	<.001	1.05 (0.67-1.64)	.83
Unknown	25/179 (14)	0	0.81 (0.52-1.26)	.34	1.02 (0.63-1.64)	.94
Hispanic ethnicity	63/697 (9)	354/2351 (15)	0.56 (0.42-0.74)	<.001	0.86 (0.56-1.31)	.47
Preexisting neurological disorders	134/712 (19)	283/2337 (12)	1.68 (1.34-2.11)	<.001	1.19 (0.93-1.52)	.17
<b>Overall neurological groupings, No. of events/No. of individuals (%)</b>						
Any neurological manifestation <sup>d</sup>	362/2435 (15)	55/614 (9)	1.77 (1.32-2.39)	<.001	2.48 (1.70-3.62)	<.001
Clinically captured signs or syndromes <sup>e</sup>	357/1624 (22)	60/1425 (4)	6.41 (4.82-8.50)	<.001	5.99 (4.33-8.28)	<.001
<b>Self-reported neurological symptoms, No. of events/No. of individuals (%)</b>						
Headache	65/1161 (6)	352/1887 (19)	0.26 (0.20-0.34)	<.001	0.33 (0.24-0.44)	<.001
Anosmia or aguesia	89/840 (11)	328/2207 (15)	0.68 (0.53-0.87)	.002	0.81 (0.62-1.07)	.14
Syncope	7/151 (5)	410/2898 (14)	0.29 (0.14-0.63)	<.001	0.22 (0.10-0.48)	<.001
<b>Neurologic signs or syndromes, No. of events/No. of individuals (%)</b>						
Acute encephalopathy	340/1540 (22)	77/1508 (5)	5.27 (4.06-6.82)	<.001	5.51 (4.01-7.57)	<.001
Stroke, all types	22/94 (23)	395/2955 (13)	1.98 (1.21-3.23)	.001	1.60 (0.95-2.68)	.08
Coma	154/509 (30)	262/2534 (10)	3.76 (2.99-4.73)	<.001	7.70 (5.65-10.50)	<.001
Seizure and/or status epilepticus	6/33 (18)	411/3016 (14)	1.41 (0.58-3.43)	.45	1.54 (0.59-3.99)	.37
Meningitis and/or encephalitis	2/4 (50)	415/3044 (14)	6.33 (0.89-45.09)	.07	7.33 (0.80-67.42)	.08
Myelopathy	1/6 (17)	415/3038 (14)	1.26 (0.15-10.85)	.83	1.62 (0.17-15.09)	.67
Plegia and/or paralysis <sup>f</sup>	7/25 (28)	100/690 (13)	2.68 (1.09-6.59)	.046	1.50 (0.53-4.26)	.44
Aphasia <sup>f</sup>	6/15 (40)	57/289 (20)	2.71 (0.93-7.93)	.07	2.93 (0.91-9.41)	.07
Sensory abnormalities <sup>f</sup>	5/15 (33)	100/793 (13)	3.47 (1.16-10.3)	.04	1.12 (0.33-3.84)	.85
Abnormal brainstem reflexes <sup>f</sup>	18/23 (78)	39/255 (15)	19.94 (6.99-56.85)	<.001	24.28 (7.06-83.5)	<.001
Movement abnormalities <sup>f</sup>	4/26 (15)	101/784 (13)	1.23 (0.42-3.64)	.71	1.09 (0.34-3.47)	.89
Abnormal tone <sup>f</sup>	6/15 (40)	56/285 (20)	2.73 (0.93-7.98)	.07	4.53 (1.40-14.60)	.02

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; NA, not applicable; OR, odds ratio.

<sup>a</sup> Adjusted models include covariates study center, age, age squared (except when estimating the OR for age), sex, race, and ethnicity.

<sup>b</sup> The P value for the overall group association of race with in-hospital was P < .001 for unadjusted models and P = .03 for adjusted models.

<sup>c</sup> Other races included American Indian, Pacific Islander, unknown, and not recorded.

<sup>d</sup> Presence of any self-reported neurological symptoms or clinically verified neurological signs or syndromes.

<sup>e</sup> Presence of any clinically verified neurological sign or syndrome.

<sup>f</sup> Supplemental data elements capture additional clinical features and baseline risk factors. Reporting of supplemental data elements is optional with some but not all sites reporting these data.

Table 5. Baseline Characteristics Associated With Presence of Clinically Verified Neurological Signs or Syndromes in the All COVID-19 Cohort

Covariate	Patients, No./total No. (%)		Unadjusted		Adjusted <sup>a</sup>	
	Present	Absent	OR (95%CI)	P value	aOR (95%CI)	P value
Age, per 10-y increment	NA	NA	1.39 (1.33-1.45)	<.001	1.41 (1.34-1.48)	<.001
Male sex	1004/1742 (58)	682/1313 (52)	1.26 (1.09-1.45)	.002	1.53 (1.30-1.82)	<.001
Race <sup>b</sup>						
White	886/1474 (60)	0	1 [Reference]	NA	1 [Reference]	NA
African American	324/696 (47)	0	0.41 (0.21-0.79)	<.001	0.80 (0.65-0.99)	.04
Asian	69/133 (52)	0	0.72 (0.50-1.02)	.03	0.62 (0.41-0.94)	.02
Other <sup>c</sup>	299/572 (52)	0	0.71 (0.59-0.87)	<.001	0.68 (0.51-0.90)	.008
Unknown	108/179 (60)	0	1.01 (0.74-1.39)	.80	0.99 (0.69-1.41)	.94
Hispanic ethnicity	340/697 (49)	1286/2356 (55)	0.79 (0.67-0.94)	.007	0.81 (0.62-1.05)	.11
Preexisting neurological disorder	511/713 (72)	1175/2342 (50)	2.51 (2.09-3.01)	<.001	2.23 (1.80-2.75)	<.001

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; NA, not applicable; OR, odds ratio.

<sup>a</sup> Adjusted models include covariates study center, age, age squared (except when estimating the OR for age), sex, race, and ethnicity.

<sup>b</sup> The P value for the overall group association of race with in-hospital was P < .001 for unadjusted models and P = .008 for adjusted models.

<sup>c</sup> Other races included American Indian, Pacific Islander, unknown, and not recorded.

## Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer y más grande estudio de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 en diferentes cohortes y regiones geográficas.

Las manifestaciones variaron desde síntomas autoinformados hasta signos o síndromes neurológicos más graves, capturado por la evaluación clínica. En general, el 80% de estos pacientes presentaban al menos 1 nueva enfermedad, síntoma, signo o síndrome neurológico, y el 55% tenía al menos 1 signo o síndrome neurológico capturado en la evaluación clínica.

Observamos que la encefalopatía aguda fue el signo o síndrome neurológico más frecuente, con una incidencia del 50% en las 3 cohortes separadas, mientras que la meningitis y/o encefalitis y la mielopatía fueron las menos frecuentes, con incidencias de 0,1% y 0,2%, respectivamente.

Además, la presencia de signos o síndromes neurológicos con COVID-19 aumentó significativamente el riesgo de morir durante la hospitalización aguda, después de ajustar las variaciones por sitio de estudio y características basales.

En conjunto, estas observaciones destacan la importancia de las manifestaciones neurológicas en el COVID-19 y su impacto potencial en el resultado de la enfermedad.

Además de informar la incidencia global de las manifestaciones neurológicas de COVID-19, informamos la incidencia de síntomas, signos y síndromes neurológicos comunes específicos en 3 diferentes tipos de cohortes. Este informe fue importante, ya que destacó las variaciones en las tasas según la región y la composición de la cohorte.

Agregar todos los datos y presentar solo datos agrupados podría haber dado lugar a estimaciones inexactas y una exageración de los signos y síndromes reales. Así, la presentación de los datos como cohortes distintas permitió un informe preciso de los parámetros, lo que era necesario para construir definitivamente la ciencia en torno a estas condiciones en el marco de la infección por COVID-19, y para comparar los resultados entre los pacientes con COVID-19 con y sin manifestaciones neurológicas.

Los datos existentes de cohortes anteriores informan una incidencia de encefalopatía aguda que varía del 8% al 84%.<sup>6,10,20,21,31-33</sup> En nuestra gran cohorte multicéntrica de pacientes con COVID-19, observamos una incidencia del 50% de la encefalopatía aguda. Mientras tanto, en nuestras 2 cohortes con manifestación neurológica como criterio de entrada, las incidencias observadas de encefalopatía fueron entre 24% y 53%, probablemente reflejando diferencias en la determinación del caso y de gravedad de la enfermedad en las poblaciones subyacentes. La encefalopatía aguda llevó a un riesgo 5 veces mayor de muerte intrahospitalaria después de ajustar por factores de riesgo conocidos, incluida la edad. Esto era coherente con otro estudio multicéntrico<sup>31</sup> que muestra que la encefalopatía aguda en el COVID-19 fue más prevalente en pacientes mayores con comorbilidades médicas, con mayor necesidad de cuidados críticos y peor mortalidad a los 30 días.

La incidencia de otros síndromes neurológicos comunes, como apoplejía y coma, varió entre las cohortes de nuestro estudio. Estudios existentes con diseños, métodos de muestreo y definiciones de caso variables, han reportado amplios rangos para la incidencia de accidentes cerebrovasculares, desde el 1% al 46%.<sup>4,21,34,35</sup>

En la cohorte de *all COVID-19* se observó una incidencia de accidente cerebrovascular del 3% en la población con COVID-19 hospitalizada, mientras que la cohorte centrada en lo neurológico de COVID-19 neurológico y la cohorte ENERGY, informaron una incidencia de accidente cerebrovascular más alta (19%), lo que sugiere que los síndromes neurológicos clínicos, como el accidente cerebrovascular, pueden estar sobrerrepresentados en las poblaciones capturadas por criterios de entrada neurológica.

El coma se ha informado entre los pacientes con COVID-19,<sup>36</sup> pero se desconoce su incidencia. Nuestro estudio encontró incidencia de coma que oscila entre el 10% y el 25%. La mayor incidencia de encefalopatía aguda y coma en las cohortes de GCS-NeuroCOVID, en comparación con el registro ENERGY, probablemente reflejaban diferencias en las características de la población, como la proporción de pacientes que reciben ventilación mecánica.

La incidencia medida de síntomas neurológicos autoinformados de nuestras cohortes colectivas estuvo dentro del rango de la literatura existente: entre 13% y 60% para cefalea<sup>37</sup> y entre 25% y 68% para anosmia o ageusia<sup>38,39</sup> La observación de que los síntomas neurológicos autoinformados, tales como dolores de cabeza, se asociaron con un menor riesgo de muerte requiere consideración. Un estudio separado retrospectivo<sup>38</sup> también encontró que el dolor de cabeza se asoció con una menor mortalidad en 576 pacientes hospitalizados con COVID-19. La asociación observada entre los síntomas neurológicos autoinformados y una mortalidad más baja puede reflejar un sesgo de verificación, cuando dichos datos pueden no ser capturados lo suficiente en los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, particularmente en la población COVID-19 hospitalizada.

De acuerdo con los informes existentes, la edad avanzada, el sexo masculino, la raza blanca y un IMC más alto estuvieron asociada con una mayor mortalidad.<sup>36,40,41</sup> Además, encontramos que la presencia de signos y/o síndromes neurológicos con COVID-19 conlleva un riesgo 5 veces mayor de muerte intrahospitalaria, después de ajustar por diferencias entre los sitios de estudio y las características basales. Es importante señalar que al no registramos el tiempo o la duración de la observación neurológica y su asociación con la mortalidad hospitalaria. Particularmente entre aquellos con enfermedad avanzada, esta es una consideración importante y debe incluirse en investigaciones futuras. A pesar de esta limitación, nuestros

hallazgos fueron consistentes con la evidencia creciente de estudios de cohortes más pequeños<sup>20,22,42-45</sup> y apoyó la conclusión de que las manifestaciones neurológicas con COVID-19 son un factor de riesgo importante de mortalidad. Como tal, una consulta neurológica formal puede estar justificada cuando los signos o síntomas neurológicos se sospechan entre las personas que dan positivo en la prueba de COVID-19.

Nuestro análisis exploratorio encontró que, además de las características basales y las condiciones médicas, tener un trastorno neurológico preexistente se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar signos o síndromes neurológicos con COVID-19.

En nuestro estudio de diseño pragmático, no categorizamos los trastornos neurológicos preexistentes, ni clasificamos las etiologías de los signos o síndromes neurológicos de COVID-19, que pueden haber incluido la exacerbación de una patología neurológica existente, el desarrollo de síndromes neurológicos de novo o ser una complicación de la enfermedad sistémica.<sup>36,46</sup> Además, las manifestaciones neurológicas menos comunes fueron registradas como elementos de datos suplementarios. Aunque los denominadores en estas estimaciones iniciales fueron pequeñas, ya que no todos los sitios registraron esta información, nuestros hallazgos preliminares destacaron la posible presencia de estos fenotipos entre las cohortes hospitalizadas.

Hasta donde sabemos, esta fue el primer informe para detallar estos síndromes, y justifica una investigación adicional en futuras investigaciones sobre las manifestaciones neurológicas en el COVID-19. Como tal, estas importantes preguntas se abordarán en futuros niveles de los estudios del consorcio GCS-NeuroCOVID.

Mientras tanto, esta observación proporciona una primera guía general para identificar a los pacientes con COVID-19 que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar signos o síndromes neurológicos.

## Limitaciones

Este estudio tiene limitaciones, incluidos factores inherentes al diseño del estudio de cohorte global, la recopilación de datos en medio de una pandemia, y el hecho de que no se trataba de un estudio poblacional formal.

Los consorcios GCS-NeuroCOVID y ENERGY utilizaron un diseño pragmático para facilitar el lanzamiento rápido del estudio y la recopilación de datos por parte de médicos de primera línea, ya que los recursos de investigación tradicionales eran limitados durante las oleadas de la pandemia.

Se permitió la captura de datos tanto prospectiva como retrospectiva, y esto puede haber llevado a un sesgo de verificación. No hubo cálculos a priori del tamaño de la muestra ni del poder estadístico, y el tamaño de la muestra del estudio se basó en los datos disponibles de los sitios registrados. El uso de un enfoque global y multicéntrico puede haber dado lugar a la heterogeneidad de los informes debido a los contextos clínicos y las variabilidades entre observadores. Para limitar el riesgo de exposición a las infecciones relacionado con la recopilación de los datos, no se revisó la confiabilidad entre los evaluadores; sin embargo, todos los sitios utilizaron definiciones de datos estandarizados y guías de evaluación para minimizar la variabilidad.

Dadas las variaciones en la prestación de atención y la disponibilidad de recursos de investigación en los sitios globales, nuestro conjunto de datos capturó diferentes tipos de cohortes. Algunos sitios pudieron proporcionar una cohorte de control y un denominador para calcular la incidencia de las manifestaciones neurológicas mediante la presentación de datos sobre todos los pacientes con COVID-19, incluidos aquellos sin manifestaciones neurológicas (es decir, la cohorte GCS-NeuroCOVID all COVID-19). Otros sitios informaron datos únicamente entre pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas (es decir, cohortes neurológicas y ENERGY y GCS-NeuroCOVID COVID-19 neurológica). Mientras que las diferencias limitan la posibilidad de fusionar datos entre cohortes, la inclusión de estas diferentes cohortes permitió la presentación de informes completos a través de diferentes poblaciones. Además, nuestro estudio solo informa los resultados al alta hospitalaria y no informa las causas de muerte detalladas. Se están realizando estudios de seguimiento para determinar las asociaciones de las manifestaciones neurológicas con los resultados y capturar las manifestaciones neurológicas de aparición tardía más allá de la hospitalización aguda.

## Conclusiones

---

Este estudio de cohorte multicéntrico encontró que las manifestaciones neurológicas en el COVID-19 son altamente prevalentes, y se asocian con mortalidad prematura. Usar una red global con protocolos estandarizados y elementos de datos comunes es fundamental para facilitar más estudios para comprender las manifestaciones neurológicas del COVID-19, incluida la progresión de la enfermedad, las asociaciones con los resultados a largo plazo, los mecanismos patobiológicos, y el impacto social.

## Referencias

---

1. Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*. 2020;95(2):77-84. doi:[10.1212/WNL.00000000000009673](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009673)
2. The Lancet Neurology. The neurological impact of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(6):471. doi:[10.1016/S1474-4422\(20\)30142-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30142-3)
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. doi:[10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. doi:[10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
5. Pleasure SJ, Green AJ, Josephson SA. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. *JAMA Neurol*. 2020;77(6): 679-680. doi:[10.1001/jamaneurol.2020.1065](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1065)
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382 (23):2268-2270. doi:[10.1056/NEJMc2008597](https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597)



7. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):889-891. doi:[10.1136/jnnp-2020-323586](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586)
8. Romero Cantero V, Moreno Pulido S, Duque Holguera M, Casado Naranjo I. COVID-19 and concomitant neurological infections. Article in Spanish. *Neurologia*. 2020;35(5):332-333. doi:[10.1016/j.nrl.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.003)
9. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-2576. doi:[10.1056/NEJMc2009191](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191)
10. Xiong W, Mu J, Guo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. *Neurology*. 2020;95(11):e1479-e1487. doi:[10.1212/WNL.0000000000010034](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010034)
11. Zanin L, Saraceno G, Panciani PP, et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(7):1491-1494. doi:[10.1007/s00701-020-04374-x](https://doi.org/10.1007/s00701-020-04374-x)
12. Josephson SA, Kamel H. Neurology and COVID-19. *JAMA*. 2020;324(12):1139-1140. doi:[10.1001/jama.2020.14254](https://doi.org/10.1001/jama.2020.14254)
13. 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. *JAMA Neurol*. 2020;77(8): 1018-1027. doi:[10.1001/jamaneurol.2020.2065](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065)
14. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol*. 2020. doi:[10.1001/jamaneurol.2020.2730](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730)
15. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
16. Majidi S, Fifi JT, Ladner TR, et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings. *Stroke*. 2020;51(9):2656-2663. doi:[10.1161/STROKEAHA.120.030397](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030397)
17. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi:[10.1056/NEJMc2009787](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787)
18. Matschke J, Lütgehetmann M, Hage C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a postmortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-929. doi:[10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2)
19. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3):279-284. doi:[10.1136/svn-2020-000431](https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431)
20. Liotta EM, Batra A, Clark JR, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-2230. doi:[10.1002/acn3.51210](https://doi.org/10.1002/acn3.51210)

21. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-882. doi:[10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
22. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology*. 2020;95(7):e910-e920. doi:[10.1212/WNL.0000000000009848](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009848)
23. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized COVID-19 patients in New York City. *Neurology*. 2021;96(4):e575-e586. doi:[10.1212/WNL.0000000000010979](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979)
24. Beghi E, Helbok R, Crean M, et al; EAN Neuro-COVID Task Force. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol*. 2020. doi:[10.1111/ene.14652](https://doi.org/10.1111/ene.14652)
25. Helbok R, Chou SH, Beghi E, et al; GCS-NeuroCOVID consortium; EAN COVID task force. NeuroCOVID: it's time to join forces globally. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):805-806. doi:[10.1016/S1474-4422\(20\)30322-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30322-7)
26. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. doi:[10.1016/j.jns.2020.116832](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832)
27. Frontera J, Mainali S, Fink EL, et al; GCS-NeuroCOVID Study. Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): study design and rationale. *Neurocrit Care*. 2020;33(1):25-34. doi: [10.1007/s12028-020-00995-3](https://doi.org/10.1007/s12028-020-00995-3)
28. McNett M, Fink EL, Schober M, et al. The Global Consortium Study of Neurological Dysfunction in COVID-19 (GCS-NeuroCOVID): development of case report forms for global use. *Neurocrit Care*. 2020;33(3):793-828. doi: [10.1007/s12028-020-01100-4](https://doi.org/10.1007/s12028-020-01100-4)
29. Beghi E, Helbok R, Crean M, et al; EAN Neuro-COVID Task Force. The European Academy of Neurology COVID-19 registry (ENERGY): an international instrument for surveillance of neurological complications in patients with COVID-19. *Eur J Neurol*. Published online November 21, 2020.
30. Moro E, Priori A, Beghi E, et al; EAN core COVID-19 Task Force. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27(9): 1727-1737. doi:[10.1111/ene.14407](https://doi.org/10.1111/ene.14407)
31. Shah VA, Nalleballe K, Zaghlouleh ME, Onteddu S. Acute encephalopathy is associated with worse outcomes in COVID-19 patients. *Brain Behav Immun Health*. 2020;8:100136. doi:[10.1016/j.bbih.2020.100136](https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100136)
32. Anand P, Zhou L, Bhadelia N, Hamer DH, Greer DM, Cervantes-Arslanian AM. Neurologic findings among inpatients with COVID-19 at a safety-net US hospital. *Neurol Clin Pract*. 2021;11(2):e83-e91. doi:[10.1212/CPJ.0000000000001031](https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001031)
33. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. 2020;24(1):491. doi:[10.1186/s13054-020-03200-1](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03200-1)

34. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14. doi:[10.1016/j.thromres.2020.04.024](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024)
35. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke.* 2020;51(7): 2002-2011. doi:[10.1161/STROKEAHA.120.030335](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335)
36. Zádori N, Vánca S, Farkas N, Hegyi P, Erőss B; KETLAK Study Group. The negative impact of comorbidities on the disease course of COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020;46(9):1784-1786. doi:[10.1007/s00134-020-06161-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06161-9)
37. Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, et al. High prevalence of headaches during COVID-19 infection: a retrospective cohort study. *Headache.* 2020;60(10):2578-2582. doi:[10.1111/head.13923](https://doi.org/10.1111/head.13923)
38. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;419:117163. doi:[10.1016/j.jns.2020.117163](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163)
39. 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. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11. doi:[10.1177/0194599820926473](https://doi.org/10.1177/0194599820926473)
40. Bhopal SS, Bhopal R. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. *Lancet.* 2020;396 (10250):532-533. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)31748-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7)
41. Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for COVID-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49(1):15-28. doi:[10.1007/s15010-020-01509-1](https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1)
42. García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, et al. Neurological comorbidity is a predictor of death in COVID-19 disease: a cohort study on 576 patients. *Front Neurol.* 2020;11:781. doi:[10.3389/fneur.2020.00781](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00781)
43. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020; 15(4):385-389. doi:[10.1177/1747493020921664](https://doi.org/10.1177/1747493020921664)
44. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Florencio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e123. doi:[10.1017/S0950268820001405](https://doi.org/10.1017/S0950268820001405)
45. Salahuddin H, Afreen E, Sheikh IS, et al. Neurological predictors of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Front Neurol.* 2020;11:585944. doi:[10.3389/fneur.2020.585944](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.585944)
46. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care.* 2020;32(3):667-671. doi:[10.1007/s12028-020-00978-4](https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4)

**Traducción:** Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)