



Revista *de la* Facultad *de* Medicina

Publicación anticipada

Este artículo fue aprobado para publicación en el v70n4 de la Revista de la Facultad de Medicina teniendo en cuenta los conceptos de los pares evaluadores y los cambios realizados por los autores según estos conceptos. Por lo tanto, se publica la versión preliminar del artículo para su consulta y citación provisional, pero debe aclararse que esta puede diferir del documento final, ya que no ha completado las etapas finales del proceso editorial (corrección de estilo, traducción y diagramación) y solo los títulos, datos de autores, palabras clave y resúmenes corresponden a la versión final del artículo.

Esta versión puede consultarse, descargarse y citarse según se indique a continuación, pero debe recordarse que el documento final (PDF, HTML y XML) puede ser diferente.

Cómo citar:

Daza-Latorre MA, Echeverría-Palacio CM, Albornoz S, Argothy J, Ballesteros-Egurrola I, Ocampo MC et al. [Perfil de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19: Revisión de la literatura publicada durante los primeros seis meses de pandemia.]. Rev. Fac. Med. 2022;70(4):e94550 (In Press). English. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n4.94550>.

Article in press

This article was accepted for publication in V70N4 of Revista de la Facultad de Medicina (Journal of the Faculty of Medicine), considering the concepts of the peer reviewers and the changes made by the authors based on said concepts. Therefore, the preliminary version of this article is published for consultation and provisional citation purposes. However, it should be noted that this version may differ from the final document since it has not completed the final stages of the editorial process (proof-editing, translation, and layout). Only the titles, authorship, keywords and abstracts will remain unchanged in the final version of the article.

This version can be consulted, downloaded, and cited as indicated below, but please bear in mind that the final document (PDF, HTML, and XML) may differ.

How to cite:

Daza-Latorre MA, Echeverría-Palacio CM, Albornoz S, Argothy J, Ballesteros-Egurrola I, Ocampo MC et al. Neurologic manifestations profile in patients with COVID-19: Review of the literature published during the first six months of the pandemic. Rev. Fac. Med. 2022;70(4):e94550 (In Press). English. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n4.94550>.

Tipo de artículo: Revisión

<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n4.94550>

Título: Perfil de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19: Revisión de la literatura publicada durante los primeros seis meses de pandemia

Título Corto: Manifestaciones neurológicas en COVID-19

Title: Neurologic manifestations profile in patients with COVID-19: Review of the literature published during the first six months of the pandemic

Short Title: Neurologic manifestations in COVID-19

Recibido: 23/03/2021 Aceptado: 27/09/2021

Autores:

Daza-Latorre, Maria Alejandra, MD ¹

<https://orcid.org/0000-0002-7117-5794>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000088710

Echeverria-Palacio, Carlos Mario, MD ^{2, 3}

<https://orcid.org/0000-0003-3823-805X>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001481750

Albornoz, Sofía ¹

<https://orcid.org/0000-0003-3018-8713>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001864789

Argothy, Juan ¹

<https://orcid.org/0000-0002-4246-831X>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001864232

Ballesteros-Egurrola, Lilia ¹

<https://orcid.org/0000-0002-2847-8159>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001864293

Ocampo, Maria Camila ¹

<https://orcid.org/0000-0001-7182-4937>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001864260

Vera, Juan Felipe ¹

<https://orcid.org/0000-0002-5468-8619>

https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001864808

¹ Universidad El Bosque - Facultad de Medicina - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad del Rosario - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Grupo de Investigación en Neurociencia-NEUROS - Bogotá D.C. - Colombia.

³ Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá - Departamento de Pediatría - Bogotá-Colombia.

Correspondencia:

Daza-Latorre, María Alejandra, MD

madazal@unbosque.edu.co; Av. Cra. 9 #131A - 02, Bogotá-Colombia.

Zip: 110121. PBX: (571) 648 9000.

Conteo de palabras: 3128

Tablas: 3

Imágenes: 1

Resumen

Introducción: Durante los primeros seis meses de la pandemia por COVID 2019 se han publicado varios estudios que describen diferentes manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19.

Objetivo. Recopilar y sintetizar evidencia científica publicada dentro de los primeros seis meses después de la declaración de la pandemia por COVID-19 sobre manifestaciones neurológicas en pacientes infectados con el SARS-CoV-2, así como su sus variaciones y frecuencia en poblaciones específicas.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda de la literatura en PubMed/MEDLINE mediante la siguiente estrategia de búsqueda: tipo de estudios: cualquier estudio que describiera manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19; periodo de publicación: marzo 11-agosto 31, 2020; idioma de publicación: inglés; términos y ecuación de búsqueda: (“COVID-19”) AND “Neurologic Manifestations”).

Resultados. La búsqueda inicial arrojó 388 registros, de los cuales 79 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos para análisis completo. La mayoría de estudios fueron reportes de caso individuales (50.63%) y series de casos (18.99%), y solo 30.38% fueron estudios analíticos, siendo los estudios transversales los más frecuentes (n=25). La manifestación neurológica más comúnmente descrita fue la alteración de olfato y/o gusto (43.04% de los estudios), seguida de neuropatías (20.25%), convulsiones (8.86%), encefalitis (7.59%) y delirium (5,06%). Otras manifestaciones reportadas en menor proporción fueron cefalea, miositis, accidente cerebrovascular (ACV) y mielitis.

Conclusión. La mayoría de las manifestaciones neurológicas reportadas tienen una evolución favorable, ocurren en pacientes jóvenes sin comorbilidades y no tienen relación con la gravedad de la COVID-19. Otras manifestaciones como delirium y crisis epilépticas se presentan de forma más frecuente en población con antecedente de demencia o epilepsia. Finalmente, algunas manifestaciones como el Síndrome de Guillain-Barré y el ACV pueden causar secuelas.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Manifestaciones neurológicas; Sistema nervioso; COVID-19 (DeCS).

Daza-Latorre MA, Echeverría-Palacio CM, Albornoz S, Argothy J, Ballesteros-Egurrola I, Ocampo MC et al. [Perfil de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19: Revisión de la literatura publicada durante los primeros seis meses de pandemia.]. Rev. Fac. Med. 2022;70(4):e94550 (In Press). English. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n4.94550>.

Abstract

Introduction: Several studies describing different neurological manifestations in patients with COVID-19 were published during the first six months of the pandemic.

Objective: To collect and synthesize the scientific evidence published within the first six months after COVID-19 was declared a pandemic about neurological manifestations in patients infected with SARS-CoV-2, as well as their prevalence and variations in specific populations

Materials and methods: A literature search was conducted in PubMed/MEDLINE using the following search strategy: types of study: any study describing neurological manifestations in COVID-19 patients; publication period: March 11-August 31, 2020; publication language: English; search terms and search equation: (“COVID-19”) AND “Neurologic Manifestations”)

Results: The initial search yielded 388 records, of which 79 met the eligibility criteria and were included for full analysis. Most of the studies were individual case reports (50.63%) and case series (18.99%), and only 30.38% were analytical studies, with cross-sectional studies being the most common (n=25). Altered sense of smell and/or taste was the neurological manifestation most frequently described (43.04% studies), followed by neuropathy (20.25%), seizures (8.86%), encephalitis (7.59%) and delirium (5.06%). Other manifestations reported to a lesser extent included headache, myositis, stroke and myelitis.

Conclusion: Most of neurological manifestations reported have a favorable progress, occur in young patients without any comorbidity, and are unrelated to the severity of the disease. Other manifestations such as delirium and epileptic seizures occur more frequently in people with a history of dementia or epilepsy. Finally, some manifestations such as Guillain-Barré Syndrome and stroke may cause several sequelae.

Keywords: Coronavirus infections; Neurologic Manifestations; Nervous System; COVID-19 (MeSH).

Daza-Latorre MA, Echeverría-Palacio CM, Albornoz S, Argothy J, Ballesteros-Egurrola I, Ocampo MC et al. Neurologic manifestations profile in patients with COVID-19: Review of the literature published during the first six months of the pandemic. Rev. Fac. Med.

2022;70(4):e94550 (In Press). English. doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v70n4.94550>.

INTRODUCCIÓN

Con la aparición del MERS-CoV en 2012 y SARS-CoV en diciembre de 2019, la atención mundial se ha volcado hacia la familia de los coronavirus, como patógenos importantes causantes de infecciones de tracto respiratorio de severidad variable (1). La actual crisis de salud pública inició a finales del 2019, con un aumento inexplicable de casos de una rara neumonía en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, China; enfermedad que se extendió rápidamente a otras ciudades y países. Posteriormente, en enero del 2020 se identificó el SARS-CoV-2 como el microorganismo causante de esta nueva enfermedad, nombrada como Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), siendo declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública de importancia internacional el 31 de enero, y como pandemia el 11 de marzo de 2020 por su alto potencial patogénico y su rápida transmisión (2). Desde su identificación en diciembre del 2019 en China hasta el 9 de marzo del 2021, fueron notificados 116.736.437 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 2.593.285 defunciones (3).

Hay creciente evidencia que señala que las infecciones por coronavirus no se limitan al tracto respiratorio, la afectación del sistema nervioso central puede ocurrir en individuos susceptibles y contribuir a un aumento en la morbimortalidad del cuadro clínico agudo por COVID-19. Es así como durante el desarrollo de la pandemia, se ha establecido que no sólo hay compromiso respiratorio, sino que existe un alto potencial de compromiso

de sistema nervioso (4, 5).

Cerca del 36% de los pacientes con COVID-19 presentan manifestaciones neurológicas entre las que se incluyen cefalea, alteraciones de conciencia, anosmia, ageusia, parestesias, entre otros (4). En presentaciones extremas algunos pacientes cursan con convulsiones, ataque cerebrovascular (ACV), paraparesia flácida, síndromes post/para infecciosos, debilidad corticoespinal e incluso coma (6, 7). Los reportes que dan cuenta del compromiso del sistema nervioso durante la infección por este virus no han podido dilucidar por completo los mecanismos fisiopatológicos implicados. Sin embargo, todo apunta a que se trataría de un fenómeno multifactorial en el que se destacan procesos como: compromiso directo, factores autoinmunes, inflamación (tormenta de citoquinas), transporte axonal anterógrado o retrógrado, efectos secundarios a medicamentos, alteraciones metabólicas y neuropatía del paciente crítico, entre otros (4, 8-10).

Teniendo en cuenta lo anterior y partiendo de la necesidad de ofrecer un enfoque mucho más integral al paciente con infección por COVID-19 que permita diagnóstico y manejo oportuno, el objetivo de esta revisión de la literatura fue recopilar y sintetizar evidencia científica publicada dentro de los primeros seis meses después de la declaración de la pandemia por COVID-19 sobre manifestaciones neurológicas en pacientes infectados con el SARS-CoV-2, así como sus variaciones y frecuencia en poblaciones específicas.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión la literatura basándose en las directrices Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (11). La búsqueda se realizó u en PubMed/MEDLINE utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: tipos de estudio: cualquier tipo de que descri-

biera manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19; periodo de publicación: marzo 11-agosto 31, 2020; idioma de publicación: inglés; términos y ecuación de búsqueda: (“COVID-19”) AND “Neurologic Manifestations”) (términos MeSH). Se debe aclarar que solo fueron tenidos en cuenta estudios de caso, series de casos, estudios transversales, casos y controles y cohortes. Por el contrario, no fueron incluidas las revisiones, tanto narrativas como sistemáticas, metaanálisis y artículos de reflexión. Por último, se excluyeron los artículos que no tuvieran acceso a texto completo con los recursos institucionales.

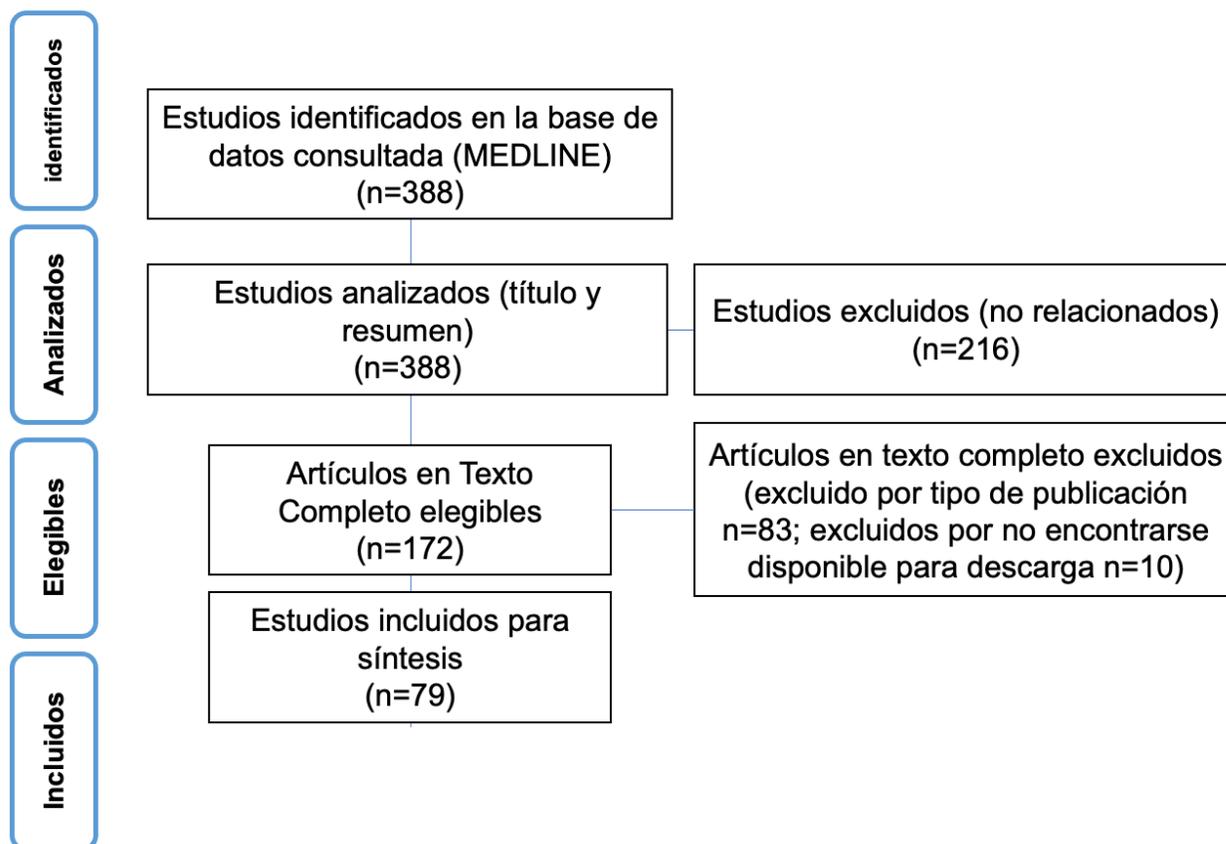
Debe aclararse que el protocolo de revisión no fue previamente registrado; además el proceso de búsqueda, identificación y selección se describe en detalle más adelante. Todos los autores participaron en la revisión de los artículos, dirigidos por DLMA y EPCM, especialistas en neurología y en neurología infantil, respectivamente. En el análisis completo de los artículos incluidos se consideraron tanto la manifestación neurológica principal, como las complicaciones secundarias reportadas. Además, se examinaron las variables sociodemográficas, comorbilidades y curso clínico de la COVID-19 y se tomó en cuenta la evolución de estas manifestaciones y las características clínicas asociadas. Respecto a los reportes de caso individuales y las series de caso, se realizó una compilación de los datos, agrupándolos según la manifestación neurológica y considerando las siguientes variables de interés: edad, género, presencia de comorbilidades y la gravedad de la COVID-19. Los datos se resumieron en una tabla (disponible en la sección resultados), donde también se presentan frecuencias relativas para las variables cualitativas y medianas con su respectivo

rango intercuartil para las cuantitativas.

Resultados

La búsqueda inicial arrojó 388 registros. Luego, mediante la lectura crítica de sus títulos y resúmenes se descartaron 216 por considerarse que no abordaban el tema de interés de la revisión. Finalmente, de los 172 estudios elegidos para lectura a texto completo para confirmar si cumplían con los criterios de elegibilidad e inclusión final, se excluyeron 10 por no tener acceso a texto completo y 83 por el tipo de estudio, por lo que finalmente se incluyeron 79 estudios para análisis completo. El flujograma de búsqueda y selección de los artículos se detalla en la figura 1.

Figura 1. Estrategia de búsqueda



Fuente: elaboración propia

De los 79 estudios, 50.63% fueron reportes de casos individuales; 18.99%, series de casos, y 30.38%, estudios analíticos, de los cuales la mayoría fueron estudios transversales (n=20) y los restantes, estudios de cohortes (n=2) y de casos y controles (n=2). La manifestación neurológica asociada a la COVID-19 más frecuentemente reportada fue la alteración de olfato y/o gusto (43.04% de los estudios), seguida de neuropatía (20.25%), convulsiones (8.86%), encefalitis (7.59%) y delirium (5.06%). Otras manifestaciones descritas en menor proporción fueron cefalea, miositis, ACV y mielitis. Respecto al lugar de publicación, la mayoría de estudios fue publicado en EE.UU (24.05), seguido de Italia (13.92%), España y Reino Unido (8.86% cada uno).

La distribución de las principales manifestaciones neurológicas reportadas según el tipo de estudio se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de las principales manifestaciones neurológicas reportadas en pacientes con infección por COVID-19 según el tipo de publicación* (FUENTE: elaboración propia)

Tipo de publicación	Caso individual	Serie de casos	Transversal	Cohorte	Casos y controles	Total
Manifestación reportada						
Olfato/gusto	8	6	18	0	2	34
Neuropatía	11	5	0	0	0	16
Convulsiones	5	2	0	0	0	7
Encefalitis	6	0	0	0	0	6
Delirium	2	1	0	1	0	4
Otras	8	1	2	1	0	12

*Frecuencias absolutas.

Otras: un reporte de tres casos de ACV; una serie de dos casos de síncope; rabdomiólisis y alteraciones visuales dos reportes individuales cada uno; un reporte de caso individual de ataxia, cefalea y alteración de estado de conciencia.

La información sobre las manifestaciones neurológicas asociadas y las características sociodemográficas y clínicas descritas en los reportes de casos individuales y las series de caso, y en los estudios analíticos se resumen en las Tablas 2 y 3, respectivamente.

Tabla 2. Resumen de casos individuales (6, 12-50) y series de caso (51-65) (FUENTE: elaboración propia)

	Olfato/gusto	Neuropatía	Convulsiones	Delirium	Encefalitis	Otras*
Casos totales	27	20	10	8	6	15
Femenino	63%	68%	50%	25%	83%	46%
Edad en años (IQR)	38 (27; 53)	49 (35; 66)	66,5 (47,7; 76)	74,5 (68; 83)	49 (29; 67,5)	58 (38; 68)
Comorbilidades	18%	50%	50%	75%	50%	47%

Curso infección por COVID-19						
Leve	80%	62%	60%	50%	33%	67%
Moderado	8%	63%	30%	25%	17%	27%
Severo	12%	25%	10%	25%	50%	6%

Otras: un reporte de tres casos de ACV; una serie de dos casos de síncope; rabdomiólisis y alteraciones visuales dos reportes individuales cada uno; un reporte de caso individual de ataxia, cefalea y alteración de estado de conciencia.

Tabla 3. Resumen de estudios descriptivos, transversales, de casos y controles y de cohorte sobre manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19. (FUENTE: elaboración propia)

Referencia	Propósito	n	Características de la población	Curso de infección por SARS-COV-2	Manifestación neurológica principal	Manifestaciones neurológicas adicionales	Asociaciones y hallazgos
Vaira L; et al. ^a (66)	Monitorizar alteraciones de olfato/gusto y asociarlo con la gravedad de la enfermedad	106	50% Mujeres Edad: 49,6 (IQR: 43; 55) Comorbilidades: -Ninguna: 70% -Una: 19% -Dos: 7% -Más de dos: 2.5%	28% hospitalizados	-T ₀ (valoración inicial) 67% disfunción olfatoria/ 71% disfunción gustativa -T ₁ (10 días después) anosmia 15% hiposmia sev 27%/gusto normal en 43% -T ₂ (20 días después) Olfato normal 44%, casos graves persistente 19,7%/gusto normal 53%		-Severidad de compromiso de olfato y fiebre en T ₂ (p: 0.005) -Severidad de compromiso de gusto y fiebre tanto en T ₁ como T ₂ (p: 0.01 y 0.05) -Severidad de compromiso de gusto y oximetría (p <0.001) -Severidad de compromiso de olfato y necesidad de hospitalización (OR 3.7, p: 0.005)

Fjaeldstad AW ^a (67)	Determinar la dinámica de mejoría y recuperación de paciente confirmados y sospechosos de COVID-19 con alteración de olfato y gusto	109	Compromiso olfato 79% mujeres Compromiso gusto 80% mujeres Edad promedio 39.4	Ambulatorios	-87% Compromiso de olfato y gusto -5% Sólo de Olfato -8% Sólo de Gusto	Déficit trigeminal en 27 pacientes 25% ("Los déficits trigeminales fueron definidos como alteraciones de otras sensaciones orales como quemazón, enfriamiento u hormigueo")	-Recuperación completa de la disfunción olfatoria sólo en el 44%, 28% sin mejoría. -Recuperación completa de gusto 50%, 20% sin mejoría. -Mejoría parcial en pacientes más jóvenes (p 0.02)
Somekh I, et al ^a (68)	-Analizar déficit de olfato y gusto en niños y adultos. -Establecer correlación con niveles de ACE2 en epitelio nasal	73	Grupo etario -Entre 5 y 17 años: 37 -18 años o mayores: 42	Ambulatorios	51% reportaron compromiso de olfato-gusto		-Menos frecuente en menores de edad: 26% vs 71%, p <0.001 RR 0.39, 95%CI, 0.23-0.65) -Más grave en adultos mayores que en jóvenes (de 18 a 25 años), p: 0.038 -Hubo correlación entre el grado de compromiso y la expresión de ACE2 (Coef: 0.95 p 0.005)

Jalesi M, et al. ^a (69)	Describir la frecuencia y desenlace de compromiso olfatorio en pacientes hospitalizados por COVID-19	100	32% mujeres Edad promedio 53±13 años Comorbilidades frecuentes: -HTA 22.8% -DM 23% -Alergia 17% -Cardiopatía 15%	Neumonía leve 78% Neumonía moderada 22%	Compromiso olfatorio 23%	Cefalea 10%	No se encontraron asociaciones significativas con respecto del déficit olfatorio. Pacientes mayores con neumonías más graves p 0.002
Kosugi EM, et al ^{*a} (70)	Caracterizar pacientes con disfunción olfatoria durante la pandemia y su recuperación	Total: 253 Positivos para COVID-19: 145	Pos: 53% mujeres, Mediana de edad 36 (IQR 31; 44) Neg: 68% mujeres, mediana de edad 35,5 (IQR30; 45) 36% con comorbilidades	NR	Todos los pacientes reportaban disfunción olfatoria	Cefalea: Pacientes Positivos: 52% Pacientes negativos: 52%	-Positivos con menor tasa de recuperación, 52 vs 73%, p 0.02 -Positivos con recuperación más lenta, 15 vs 10 días, p <0.001 -Entre los positivos hay mayor chance de recuperación en hiposmia vs anosmia, p 0.04

Chary E, et al ^a (71)	Determinar frecuencia y tiempo de recuperación de alteración de olfato	115	70% mujeres Edad promedio 47 años (rango 20-83)	Leve 76% Moderado 20% Grave 4%	Disfunción de Olfato/gusto: 70% Anosmia-Hipogeusia: 33% Anosmia-Ageusia: 32% Anosmia aislada: 15%	Cefalea 54%	Con respecto a tener disfunción de olfato/gusto: -Mayor probabilidad: Población joven, p 0.003; y mujeres, p 0.027 -Menor probabilidad: Hospitalizados, p 0.016; y UCI, p 0.043 -Al día 15 recuperación completa 64%, incompleta 33%. -Mediana de recuperación 15 días (rango 4-27) desde el inicio del síntoma
Haehner A, et al ^a (72)	Investigar la frecuencia de pérdida olfatoria en un grupo de pacientes ambulatorios con infección por COVID-19	Total: 500 Positivos para COVID-19: 34	55% Mujeres Mediana de edad 41 años (rango 18-86)	Ambulatorios	En los positivos 65% tuvieron alteración de olfato		-Los pacientes positivos y con alteración de olfato eran menores (p 0,04) y con síntomas menos severos. -Con respecto de la probabilidad de estar infectado por COVID-19, "pérdida de gusto" tuvo sensibilidad de 65%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo (VPP) de 32% , y valor predictivo negativo (VPN) de 97%. -Pacientes negativos tuvieron patología obstructiva nasal con más frecuencia p<0.001

Dell'Era V, et al ^a (73)	Determinar prevalencia y severidad de compromiso olfato/gusto. De manera secundaria tiempo de inicio y recuperación	355	46% mujeres Mediana de edad 50 años (IQR 40; 59) Comorbilidades -Cardiacas 12% -Respiratorias 11% -Alérgicas 11%	Leves o moderados	Compromiso de olfato o gusto: 70% Afectación de olfato: 66% Afectación de gusto: 65%		-54% reportaron síntomas al momento del diagnóstico de COVID-19. -Primer síntoma reportado en el 9% -De los que reportaron anosmia el 49.5% se recuperaron después de 14 días. -Mediana de recuperación de diez días.
Boscolo-Rizzo P, et al ^a (74)	Estimar la prevalencia en disfunción olfato/gusto en los contactos de pacientes con COVID-19	Total: 296 contactos Positivos para COVID-19: 54 (18%)	NR	Los positivos fueron leves	Compromiso de olfato/gusto en contactos positivos para COVID-19: 34 contactos, 63% (95%CI 48.7-75.7%)		Los contactos que fueron positivos tuvieron significativamente más síntomas (fiebre, tos, dificultad respiratoria, etc) que los que fueron negativos.
Lechien JR, et al ^a (75)	Determinar la frecuencia de alteraciones olfatorias reportadas vs objetivizadas (Usando SNOT-22 y Sniffin' Sticks test)	86	65% Mujeres Edad promedio 41.7±11.8 años Comorbilidades frecuentes: -Reflujo gastroesofágico 10% -Asma 6% -Rinitis 6%	Leve	Reportado: Anosmia total 61% Objetivo: Anosmia 48%, Hiposmia 14%	Cefalea: 60%	-Hay discrepancia entre lo reportado y lo objetivado. -No hay correlación los tests objetivos y el reporte de obstrucción nasal o escurrimiento posterior.

Vaira LA, et al ^a (76)	Determinar la frecuencia de alteración de olfato/gusto	Total: 345 Grupo 1: 161 (en casa) Grupo 2: 184 (hospitalizados)	58% mujeres Edad promedio 48.5 ± 12.8 años (range 23-88)	Asintomáticos 2.9% Leves 48.7% Moderados 40.6% Severos 7.8%	Disfunción de olfato/gusto 256 (74%) Días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 14.8 ± 7.4 (rango 2-35)		-No hay correlación entre la gravedad de disfunción y la gravedad de la enfermedad por COVID-19 -Déficit prolongados por más de 7 días se han correlacionado con desarrollar un grado moderado (RR: 1.12) o severo de enfermedad (RR: 2.33)
Coelho DH, et al ^{*a} (77)	Determinar en personas que reportaron anosmia/hiposmia qué otros síntomas podrían sugerir que tienen COVID-19	220	78% mujeres Edad promedio 42.8 ± 13.5 años Comorbilidades frecuentes: -Alergia estacional: 34% -Cardiovascular: 12% -EPOC: 8% -Historia TCE: 4.5%;	NR	Todos los pacientes reportaban disfunción olfatoria	Cefalea 82%	-Pacientes con COVID-19 positivo: 43 (42.3%). Más frecuente - Disnea, Tos, Fiebre, Mialgia, Cefalea, Debilidad/fatiga, Diarrea -No se encontraron diferencias significativas con congestión nasal, Respiración ruidosa

<p>Speth MM, et al^a (78)</p>	<p>Determinar la prevalencia, severidad y duración de disfunción olfatoria con respecto a otros cuadros sinusales y pulmonares</p>	<p>103</p>	<p>48% mujeres Edad promedio 46.8±15.9 años Comorbilidades frecuentes: -Rinitis alérgica 35% -Asma 12,6%</p>	<p>22% estuvieron hospitalizados</p>	<p>Disfunción de Olfato: 61.2% (95%CI, 51.5%- 70.0%); Hiposmia 14%; Anosmia 46%. Disfunción de Gusto: 65% 95%CI, 55.5%-73.6%); Hipogeusia 25.2% Ageusia 39.8%</p>		<p>-Más frecuente en personas jóvenes (OR 0.96; 95%CI 0.93-0.99; p 0.007) y mujeres (OR 2.46; 95% CI 0.98-6.19; p 0.056)</p>
<p>Paderno A, et al^a (79)</p>	<p>Determina la prevalencia y curso de alteración de olfato/gusto en pacientes con COVID 19</p>	<p>508</p>	<p>44% mujeres Edad promedio 55±15 años Comorbilidades fueron más frecuentes en los hospitalizados 78,7%vs33,3% p<0.0001 Hospitalizados: -HTA 48% -Obesidad y DM 20% -Cardiopatía 16%</p>	<p>Hospitalizado: 295 (58%) Ambulatorios: 213 (42%)</p>	<p>Olfato: 56% (95%CI, 51% to 60%) Primer sintoma 10% Gusto: 63% (95% CI, 59% to 67%) Primer síntoma 11%</p>	<p>Cefalea: Hospitalizados 27% Ambulatorios 56%</p>	<p>Más prevalente en jóvenes, mujeres, no fumadores y pacientes sin comorbilidades.</p>

Publicación anticipada
Rev. Fac. Med.

Lee Y, et al ^a (80)	Establecer la prevalencia y duración de anosmia y ageusia	3191	63% Mujeres Mediana de edad 44 (IQR 25; 58) Comorbilidades frecuentes: -HTA: 10% -DM: 5%	Leve: 84% Moderado: 12% Severo: 4%	Anosmia o ageusia: 488 (15%) -Ambos: 254 (52%) -Sólo ageusia: 99 (20%) -Sólo anosmia: 135 (28%)		Anosmia/Ageusia más frecuente en mujeres (p 0.01) y en pacientes menores de 60 años (p <0.001) El déficit suele desaparecer en los primeros diez días.
Hopkins C, et al ^{*a} (81)	Caracterizar pacientes que autoreportan alteraciones en olfato y gusto, así como cuánto demoran en recuperarse	382	73% Mujeres Mediana entre 30-39 años	NR	Reportaron: -Anosmia 86% -Hiposmia severa 11.5% Seguimiento a 1 semana -Mejoría 80% -Estacionario 17% -Empeorado 2% -Resolución completa 11.5% empeorado. completamente.		En pacientes que declararon otros síntomas, la anosmia fue reportada 15% antes del inicio, 39% al mismo tiempo y 46% después de inicio de otros síntomas.
Vaira LA, et al ^a (82)	Evaluar objetivamente disfunción de olfato y gusto en pacientes con COVID-19 (Usando CC-CRC)	72	66,5% mujeres Edad promedio 49.2 ± 13.7 (Range 26-90)	Leves y moderados (No intubados)	Referido - Total: 73,6% Olfato 14%; Gusto 12,5%; Olfato y gusto 41%. Objetivo (sobre lo referido) Anosmia: 3%; hiposmia 80,6%; normal 17%. Ageusia 1,5%; hipogeusia 47% normal 51%	Cefalea 51%	-Más frecuente en jóvenes p 0.003 -Peores puntajes objetivos en gente que más tiempo llevara con los síntomas P <0.001.

<p>Yan CH, et al^{*a} (83)</p>	<p>Determinar la correlación entre la alteración de olfato/gusto y COVID-19</p>	<p>Total: 262 Positivos para CO-VID-19: 59</p>	<p>51% mujeres 63% menores de 50 años Comorbilidades frecuentes Rinitis alérgica 34% Inmunosupresión 15% HTA 13% DM 9%</p>	<p>Ambulatorios 96% Hospitalizados 4%</p>	<p>Alteración de olfato 68% Alteración de gusto 71%</p>	<p>Cefalea 66%</p>	<p>Fuerte correlación tanto de alteración de olfato como de gusto, con respecto a la infección por COVID-19 (anosmia: aOR 10.9; 95%CI 5.08-23,5; ageusia: aOR 10.2; 95% CI, 4.74-22.1)</p>
<p>Liguori C, et al^a (84)</p>	<p>Describir síntomas neurológicos subjetivos en pacientes con infección por COVID-19</p>	<p>103</p>	<p>63% mujeres Edad promedio: 55±14.6</p>	<p>Moderados</p>	<p>Trastorno de sueño 51% Disgeusia 48% Hiposmia 40% Cefalea 40% Depresión 39% Ansiedad 34% Somnolencia diurna 34% Fatiga 33% Vértigo 27% Mialgias 25% Confusión 23%</p>		<p>-Fue más frecuente en mujeres: Hiposmia (p 0.004), disgeusia (p 0.002), cefalea (p 0.004), vértigo (p 0.043), parestesias (p 0.003), somnolencia diurna (p 0.006), mialgia (p 0.003) -Las mialgias son mas frecuentes en los primeros días, igual que la somnolencia diurna (p 0.004 y 0.01, respectivamente) -Trastorno de sueño es más frecuente en el grupo de más de 7 días de evolución (p 0.03)</p>

Menni C, et al ^{*a} (85)	Determinar el mejor modelo predictivo para ser COVID-19 positivo basado en reporte de síntomas a través de una APP	Total: 18401 Positivos para COVID-19: 7178	UK: 75% Mujeres Edad promedio: Positivos: 41±12. Negativos: 42±12. US: 81% Mujeres Edad promedio: Positivos: 44.6±14 Negativos: 46±13.8	NR	Disfunción de Olfato/gusto: UK: 64.7% US: 67.5%	Delirium UK: 17.8% US: 23.5%	-Mayor compromiso de Olfato/gusto en pacientes positivos para COVID-19 UK: OR 6.4 95%CI 5.96-6.8 p: <0.0001 US: OR = 10.01; 95% CI = 8.23-12.16; P < 0.0001 -Modelo multivariado de predicción de positividad para COVID-19 incluye: Alteración de Olfato/gusto; fatiga, tos persistente e hiporexia.
Carignan A, et al ^b (86)	Caracterizar la disfunción olfatoria como manifestación de la infección por COVID-19	138	52% Mujeres Mediana de edad 57,1 (IQR 41.2; 64.5) Controles pareados por edad y género	Leve Sólo dos requirieron hospitalización	En los casos: Alteración de Olfato 51% Alteración de Gusto 63% Alteración Olfato+gusto 65%	En los casos Cefalea 65% Mialgia 57%	Fue significativamente mayor en los casos: -Disfunción de olfato OR: 32.5 (CI95% 8-132.7), -Disfunción de gusto OR: 16.2 (CI95% 6.6-40.0) -Disfunción de olfato + gusto OR: 20 (CI95% 7.3-54.6) -Cefalea OR: 2.9 (CI95% 1.3-3.4) -Mialgia OR: 4,9 (CI95% 2,6-9,2)

Tsigvoulis G, et al ^b (87)	Determinar si existe mayor probabilidad de disfunción olfatoria en pacientes con COVID-19 (utilizando dos instrumentos: Q-SIT y SNOT-22)	19	<p>43% Mujeres</p> <p>Edad promedio 55±10</p> <p>Controles pareados por edad y género</p> <p>Comorbilidades frecuentes:</p> <p>-HTA: 57%</p> <p>-DM: 22%</p> <p>-Fibrilación auricular 13%</p> <p>-IAM 13%</p>	Moderados	<p>En los casos:</p> <p>Alteración de olfato 74%</p>		<p>Fue significativamente mayor en los casos, con ambos instrumentos:</p> <p>Q-SIT - Casos 2, IQR1; 2; Controles 3, IQR 2; 3; p: 0,006</p> <p>SNOT Normosmia Casos 26% Vs controles 64%; p: 0,017</p>
Helms J, et al ^c (88)	Describir la frecuencia de delirium y otras manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19 manejados en cuidado intensivo	140	<p>29% mujeres</p> <p>Mediana de edad 62 años (IQR 52; 70)</p> <p>Comorbilidades frecuentes</p> <p>-Cardiovascular 50%</p> <p>-Diabetes, Hemato/onco, Respiratoria 15%</p>	Severos	84% Delirium y/o anormalidad de examen neurológico		<p>-Mayor tiempo para que se logre extubación 14 (IQR 10; 25) vs 9 (IQR 5; 17) días; p 0,011</p> <p>-Mayor tiempo de estancia en UCI 15 (IQR 11; 25) vs 10 (6; 21) días; p 0,017</p>

Trigo J, et al ^c (89)	Determinar qué factores clínicos o paraclínicos podrían asociarse a cefalea	576	43% Mujeres Edad promedio 67±14,7 Comorbilidades frecuentes -HTA 52% -Cardiacas 26% -Pulmonares 25% -DM 20%	Hospitalizados	Cefalea reportada en 137 (23,7%) -Como primer síntoma: 26% -En las primeras 24 horas: 38,5% -En las primeras 48 horas: 62% -En las primeras 48 horas: 74%	Anosmia 25% Mialgia 24%	Cefalea más frecuente en mujeres (58%vs38%) p<0,001 y en quienes tenían historia previa de cefalea (10vs2%) p 0,002 Menos frecuente en paciente con antecedente cardiaco (14vs30%) p <0,001 y de HTA (38vs56%) p<0,001 Pacientes con cefalea con mejor RANKIN (0,15vs0,75) p<0,001 y menor riesgo de muerte (5,8vs20%) Variables asociadas a cefalea (análisis multivariado): Anosmia, artralgia, tos, aturdimiento, mialgia
<p>*Recolección de datos por internet o apps. NR no referido. ^a Cross sectinal study. ^b Case-control study, ^c Cohort study. Abbreviatures: CCCRC: Connecticut Chemosensory</p> <p>Clinical Research Center orthonasal olfaction test; Q-SIT: Quick Smell Identification Test; SNOT-22: SinoNasal Outcome Test 22</p>							

DISCUSIÓN

- En los artículos recuperados se describen las manifestaciones neurológicas que se asociaron a la COVID-19 dentro de los primeros seis meses luego de la declaración de la pandemia por parte de la OMS (2). A continuación, se presentan los principales aspectos encontrados en estos estudios según el tipo de manifestación neurológica.

Alteración de olfato y gusto: la más reportada

La mayor parte de la literatura reportada se refiere a la alteración de olfato y gusto. De tal manera que el 43% de los artículos recuperados se refieren a este hallazgo. La evidencia sugiere que entre 51 y 67% de los pacientes con COVID-19 leve declaran alteración de estos sentidos. Sin embargo, solo un estudio realizado en Corea del Sur en 3191 pacientes reporta una prevalencia de anosmia y ageusia de 15.3% (488/3191) y de 15.7% (367/2342), respectivamente, en pacientes en etapas tempranas de la enfermedad y en aquellos asintomáticos o con un grado leve de la enfermedad. La principal limitación de esta estimación parte del hecho de que, la variable de interés estudiada fue "anosmia" o "ageusia", y no se exploraron grados parciales de alteración (80).

Por otra parte, en pacientes con grados moderados y severos de COVID-19, la prevalencia es menor, con cifras que van entre el 23 y 40%. Esto se confirma en la mayoría de los estudios analíticos revisados, en los que se encontró que era significativamente más frecuente encontrar estas manifestaciones en el grupo de pacientes jóvenes, mujeres, sin comorbilidades y con formas leves de la enfermedad. De hecho, la única publicación que sugiere que podría haber asociación directa entre la gravedad de la enfermedad y de la disfunción olfatoria, es la de Vaira et al. (66). En este trabajo los hallazgos sugieren que formas severas de anosmia podrían correlacionarse con variables como fiebre, alteración de oximetría y requerimiento de hospitalización; las cuales podrían relacionarse con formas más severas de infección por SARS-COV2.

Los estudios que utilizan herramientas estandarizadas para la medición de la alteración de olfato y gusto (como el SNOT-22 y el Q-SIT), corro-

boran que efectivamente los pacientes con COVID-19 presentan estas alteraciones con mayor frecuencia que la población general (75, 82, 87). También sugieren que la gravedad de la disfunción iría de la mano con la duración de esta. Un aspecto adicional aportado por estos trabajos es que entre el 26 y 51% de los pacientes que reportan alteraciones de olfato y gusto, esta no logra ser confirmada objetivamente.

En cuanto a la utilidad de las alteraciones de olfato y gusto, como marcadores de COVID-19, hay tres puntos a destacar en esta revisión. Lo primero es que los estudios de casos y controles mostraron con claridad que estas alteraciones son significativamente más frecuentes en pacientes con COVID-19 que en la población general (86, 87). Por otro lado, es más probable que la persona que declara alteraciones de olfato y gusto sea positiva para infección por SARS-COV-2 si presenta de manera concurrente otros síntomas relacionados con la infección. Por ejemplo, en el estudio de Menni y colaboradores los síntomas que pudieron ser asociados significativamente con la infección por SARS-COV2, fueron alteración de olfato/gusto; fatiga, tos persistente e hiporexia (85). El último aspecto es que el principal diagnóstico diferencial para alteración súbita de olfato y gusto reportada se encuentra en pacientes con obstrucción nasal por otras causas como la rinitis alérgica (72).

Con referencia a la aparición y duración de los síntomas, los datos son bastante heterogéneos. En las publicaciones revisadas reportan anosmia como primer síntoma de la enfermedad entre un 9 y 15% de los pacientes (73, 81). La mayoría de los pacientes describe grados parciales de déficit, con recuperación en aproximada entre diez y catorce días; con rangos que incluso podrían alcanzar casi un mes (71, 73, 80). De manera llamativa, la

recuperación parece estar relacionada con el grado de disfunción, es decir, los pacientes que presentaron anosmia tardaron más en recuperarse que aquellos que tuvieron hiposmia (66, 70, 76, 82). De manera similar, déficits prolongados podrían asociarse a formas más graves de la enfermedad. Sin embargo, no hay una clara correlación entre la gravedad disfunción de olfato y gusto con respecto de la gravedad de la COVID-19 (66).

Los elementos más relevantes con respecto de la disfunción de olfato y gusto se destacan en la Figura 2.

Figura 2. Disfunción de olfato y gusto en pacientes con COVID-19, elementos destacados

Ocurre entre el **51 y 67% de los pacientes**

Más frecuente en **pacientes jóvenes** (no en menores de edad), **mujeres, formas leves de COVID-19, ausencia de comorbilidades**

Síntoma inicial en el **9 a 15%** de los casos

Grados parciales de disfunción **suelen recuperarse entre 10 y 14 días**

Grados severos de disfunción **tienden a prolongarse** (semanas a meses)

Diagnóstico diferencial con condiciones como **rinitis alérgica**

- Fuente: Elaboración propia

Compromiso de nervio periférico: no sólo Guillain-Barré

En el grupo de neuropatías, polineuropatías y polineuroradiculopatías se recuperaron 16 artículos entre estudios y series de caso, que dan cuenta

de 20 pacientes con COVID-19 con este tipo de manifestaciones neurológicas. En general, se trataba de personas menores de 60 años (sólo siete superaban esta edad) y sin mayores comorbilidades. De toda la población descrita sólo tres tenían hipertensión y un paciente esquizofrenia paranoide (hombre de 48 años). De manera particular se encontró que más de la mitad de los pacientes correspondían a formas leves de COVID-19 y sólo tres tuvieron formas graves; ninguno de los pacientes falleció. Esto se asocia a que, en la mayoría de los casos, la neuropatía no se presentó en la etapa aguda de la enfermedad sino en fase de resolución.

- En cuanto al tipo de neuropatía, la mayor parte de los casos corresponde a síndrome Guillain-Barré (SGB) y variantes, con aparición entre los 6 y 21 días de haber iniciado el cuadro clínico; las manifestaciones suelen ocurrir después de los síntomas respiratorios y sistémicos de la COVID-19. Esto concuerda con lo encontrado en estudios similares (90). Otros tipos de neuropatía incluyen parálisis facial, alteraciones auditivas y oftalmoparesia. En general, el pronóstico de los pacientes fue bueno y sólo en un caso se reportó cronificación de los síntomas. Este particular se refiere a un hombre de 72 años que había tenido una forma leve de infección por SARS-COV-2 (la cual sólo se manifestó con diarrea), quién tenía comorbilidades como hipertensión, enfermedad coronaria y alcoholismo. Él presentó una forma muy severa de GBS asociado a disautonomía grave, con evolución no favorable. Finalmente, requirió realización de traqueostomía y gastrostomía (28).

Cefalea en la gran mayoría de pacientes con infección leve.

Aunque sólo uno de los artículos analíticos recuperados trabaja la

asociación entre cefalea con COVID-19, en la Tabla 3 se mencionan por lo menos diez publicaciones adicionales en las que se mencionan datos al respecto (69-71, 75, 77, 79, 82-84, 86, 89). En 8/11 artículos revisados sitúan la prevalencia de cefalea en los pacientes con COVID-19 por encima del 50%, llegando incluso al 82% de los sujetos. De manera llamativa, la mayoría de estos pacientes corresponde a casos de infección leve. De hecho, los datos de prevalencia que se encuentran por debajo de 50% son referentes a pacientes con enfermedad moderada y severa.

- Pese a lo anterior, la cefalea se considera un síntoma inespecífico y no hace parte de los elementos tenidos en cuenta en los algoritmos para sospecha diagnóstica. Más allá de esto, parece ser más frecuente en mujeres y en quienes tuvieran antecedente de previo de cefalea primaria (89).

Distribución en los extremos de edad

El comportamiento de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con infección por SARS-COV-2 tuvo una distribución diferente en los extremos de edad. Una de las condiciones que surgen en pacientes de la tercera edad es el delirium. Al revisar los reportes y series de caso, se encuentra que todos los pacientes descritos fueron mayores de 65 años y al mismo tiempo, quienes más comorbilidades tenían (30, 31, 57, 62). La mitad de estos pacientes tuvieron formas leves de la COVID-19 (cuatro sujetos), pero de manera llamativa, de estos sujetos con enfermedad leve tres tenían de base diagnóstico de demencia, y el cuarto tenía esquizofrenia paranoide. Lo cual reafirma que los pacientes con demencia, aun con formas leves de COVID-19, tienen más riesgo de desarrollar delirium. Adicionalmente, los reportes en los que el dato está disponible señalan

que los síntomas confusionales aparecieron en los primeros cuatro días de inicio del cuadro (31, 62). Esto sugiere que el delirium pudiera ser una manifestación temprana en adultos mayores.

Por otro lado, en adultos mayores con formas graves de COVID-19, la presencia de delirium constituye un marcador de mal pronóstico. Esto se concluye en el estudio de Helms y colaboradores, en el que en los pacientes con delirium requirieron más tiempo para ser extubados y tuvieron una estancia más prolongada en UCI (88).

En el otro extremo, están los pacientes pediátricos, cuya presencia en los artículos recuperados fue mínima, lo cual constituye una limitación para la representatividad de todos los grupos poblacionales. Sólo cuatro publicaciones revisadas se refieren de manera explícita a menores de edad, de hecho, ser mayor de edad es uno de los criterios de inclusión en la gran mayoría de estudios revisados. Dos de los cuatro artículos se refieren a alteración de olfato y gusto. Por un lado, Somekh y sus colaboradores tomaron 31 pacientes entre 5 y 17 años y encontraron que estos síntomas fueron menos frecuentes en este grupo (26 Vs. 71% en adultos)(68). Por el otro, Mak y colaboradores describen una serie de tres adolescentes de entre 14 y 17 años, con formas leves de alteración de olfato y gusto (55).

Los otros dos artículos son reportes de caso individuales. En el primero exponen el caso de un menor de 11 años previamente sano, quien debuta con un estado epiléptico y posteriormente se diagnosticó encefalitis. Estudio de líquido cefalorraquídeo concordó con este diagnóstico, sin embargo, no se encontró la presencia del virus en este fluido (41). El paciente tuvo recuperación espontánea completa, sin requerimiento de manejo antiviral. El segundo caso es sobre un niño de 16 años con comorbilidades

como trastorno del espectro autista y sobrepeso, quien, de manera paralela a los síntomas inespecíficos y a la alteración de gusto, presentó mialgias, coluria y fiebre. En él se documentó una CPK en 427656U/L compatible con rhabdomiólisis, con buena evolución durante el curso clínico (45).

Manifestaciones neurológicas graves

Aparte de las formas graves de GBS y de los casos de delirium que se asociaron a dificultades en extubación y mayor tiempo en UCI, se han descrito otras manifestaciones neurológicas graves asociadas a COVID-19. Así como previamente se había mencionado al paciente pediátrico con encefalitis, hubo cinco pacientes más en quienes se reportó compromiso inflamatorio del sistema nervioso central. Se destaca un caso de encefalomiелitis aguda diseminada en un adulto de 64 años con historia de hipertensión y vitiligo, cuya infección por SARS-COV-2 fue clasificada como leve (42). Por el contrario, tres de los pacientes tuvieron formas severas de la enfermedad y la encefalitis apareció en la segunda semana de inicio de los síntomas (37-39). Cabe destacar que estos pacientes eran adultos de entre 36 y 59 años; sólo uno de ellos tenía comorbilidades y fue el único fallecido.

Así mismo, se recuperó una serie de tres casos de pacientes de 33, 77 y 55 años, con formas no severas de COVID-19, pero quienes ingresaron a urgencias por síntomas clínicos de ACV (60). En los tres casos se documentó trombosis de arteria carótida interna.

En seis pacientes se reportaron crisis epilépticas asociadas a la infección por SARS-COV-2, de los cuales sólo uno tuvo infección severa y dos tenían diagnóstico previo de epilepsia (32, 33, 35, 36, 64). En 5 de los 6 pacientes el inicio de las crisis epilépticas fue focal y en el sexto la describen como tónico-clónica generalizada. Por otro lado, 4 de los 6 paciente cursaron con

estado epiléptico, de los cuales en dos fue un estado epiléptico de novo y los otros dos tenían antecedente de lesiones estructurales cerebrales remotas (secuelas de encefalitis herpética y trombosis de seno venoso con requerimiento de craneotomía, respectivamente). Además de la actividad epileptiforme, en el monitoreo de EEG refieren trazado encefalopáticos y grafoelementos como descargas periódicas lateralizantes (PLEDS).

Otros eventos paroxísticos no epilépticos fueron descritos en algunos pacientes. Por un lado, síncope en cinco pacientes, en su mayoría mayores de 65 años (34, 65). Sólo en uno se reportó componente convulsivo asociado al síncope, en cuyo caso se logró documentar disfunción autonómica. Por último, reportaron una serie de tres pacientes con mioclonus generalizado no epiléptico, similar a startle, el cual fue asumido como una manifestación parainfecciosa inmunomediada (63). Ninguno de los pacientes con síncope o mioclonus tuvo formas severas de COVID-19.

Limitaciones en los resultados

Dos elementos podrían influir en que esta revisión no incluyera a la totalidad de artículos publicados en este lapso. Por un lado, existe subreporte de manifestaciones que pueden ser tomadas como generales, pero que en otros contextos pueden ser analizadas como neurológicas. Es el caso de síntomas como mialgias, las cuales no son el objetivo principal de ninguno de los artículos recuperados, pero son mencionadas por lo menos en doce de los pacientes descritos, sólo en tres de los cuales hubo rabdomiolisis (16, 17, 23, 35, 37, 44-47, 50, 63, 64). Así mismo, su prevalencia en pacientes con COVID-19 se estima entre el 25 y el 57% en algunos de los artículos descriptivos revisados (84, 86, 89). Algo similar se comentó previamente en los pacientes con cefalea.

El otro elemento para tener en cuenta, son los artículos que escapan a la estrategia de búsqueda planteada; por ejemplo, aquellos que no incluyen las palabras clave seleccionadas. Pese a lo anterior, los resultados obtenidos permiten establecer un panorama general referente a las manifestaciones neurológicas en pacientes con infección por COVID-19.

CONCLUSIONES

Durante los primeros seis meses de la declaración de la pandemia por COVID-19, fueron publicados varios artículos que reportaron el espectro de manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por este virus. Esto permitió plantear un panorama general y entender que, pese a que el principal compromiso de la enfermedad es pulmonar, el sistema nervioso también puede ser afectado de manera directa o indirecta. Más allá de la alteración de gusto y olfato, la cual es la más estudiada y reportada, se encontró un amplio número de manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por COVID-19.

Algunas de estas manifestaciones, tales como la cefalea y mialgias, son subreportadas por considerarse manifestaciones generales de la enfermedad. Sin embargo, también se describen otras que no pasan desapercibidas, como crisis epilépticas, procesos inflamatorios de nervio periférico, encefalitis, delirium y ACV. La mayoría de estas no parecen estar relacionadas con el estado de salud previo del paciente, ni con el grado de gravedad de la enfermedad. Otras como el delirium y las crisis epilépticas, podrían ser más frecuentes en pacientes con antecedente de demencia y epilepsia, respectivamente.

Por último, el curso de estas manifestaciones suele ser favorable, excepto aquellas condiciones que causan secuelas como el SGB o los pacientes

con ACV. Se espera que con el transcurrir del tiempo, los mecanismos por los cuales hay compromiso de sistema nervioso en pacientes con infección por COVID-19 puedan ser mejor caracterizados.

FINANCIACIÓN: No hubo financiación para la realización de este artículo

CONFLICTOS DE INTERESES: No hay.

AGRADECIMIENTOS: Ninguno

Referencias

1. Mann R, Perisetti A, Gajendran M, Gandhi Z, Umaphathy C, Goyal H. Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment of Major Coronavirus Outbreaks. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:581521. DOI: 10.3389/fmed.2020.581521
2. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) 2020 [Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>]
3. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update: Coronavirus disease (COVID-19). 11 March 2021, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2021. [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53381>]
4. Losy J. SARS-CoV-2 Infection: Symptoms of the Nervous System and Implications for Therapy in Neurological Disorders. *Neurol Ther*. 2020:1-12. DOI 10.1007/s40120-020-00225-0
5. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci*. 2020;41(7):1667-71.

DOI: 10.1007/s10072-020-04486-3

6. Melley LE, Bress E, Polan E. Hypogeusia as the initial presenting symptom of COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(5). DOI: 10.1136/bcr-2020-236080

7. Khateb M, Bosak N, Muqary M. Coronaviruses and Central Nervous System Manifestations. *Front Neurol.* 2020;11:715. DOI: 10.3389/fneur.2020.00715

8. Yavarpour-Bali H, Ghasemi-Kasman M. Update on neurological manifestations of COVID-19. *Life Sci.* 2020;257:118063. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118063

9. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031

10. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179-84. DOI: 10.1007/s00415-020-09929-7

11. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1

12. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020;58(3):299-301. DOI: 10.4193/Rhin20.114

13. Hjelmesæth J, Skaare D. Loss of smell or taste as the only symptom of COVID-19. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;140(7). DOI: 10.4045/tidsskr.20.0287
14. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, G rault M, Chagnaud C, El Ahmadi AA, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology*. 2020;95(5):224-5. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009850
15. Lee JM, Lee SJ. Olfactory and Gustatory Dysfunction in a COVID-19 Patient with Ankylosing Spondylitis Treated with Etanercept: Case Report. *J Korean Med Sci*. 35:   2020 The Korean Academy of Medical Sciences.; 2020. p. e201. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e201
16. Mermelstein S. Acute anosmia from COVID-19 infection. *Pract Neurol*. 2020;20(4):343-4. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002583
17. Ollarves-Carrero MF, Rodriguez-Morales AG, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Anosmia in a healthcare worker with COVID-19 in Madrid, Spain. *Travel Med Infect Dis*. 2020;35:101666. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101666
18. Pissurno N, Lichs GGC, Santos E, Druzian AF, Oliveira S, Paniago AMM. Anosmia in the course of COVID-19: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21280. DOI: 10.1097/MD.00000000000021280
19. Degen C, Lenarz T, Willenborg K. Acute Profound Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Pneumonia. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1801-3. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.034
20. Figueiredo R, Falc o V, Pinto MJ, Ramalho C. Peripheral facial paral-

ysis as presenting symptom of COVID-19 in a pregnant woman. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8). DOI: 10.1136/bcr-2020-237146

21. Homma Y, Watanabe M, Inoue K, Moritaka T. Coronavirus Disease-19 Pneumonia with Facial Nerve Palsy and Olfactory Disturbance. *Intern Med.* 2020;59(14):1773-5. DOI: 10.2169/internalmedicine.5014-20

22. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci.* 2020;77:230-2. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.016.

23. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-Associated Miller Fisher Syndrome: MRI Findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(7):1184-6. DOI:10.3174/ajnr.A6609.

24. Pérez Álvarez Á I, Suárez Cuervo C, Fernández Menéndez S. SARS-CoV-2 infection associated with diplopia and anti-acetylcholine receptor antibodies. *Neurologia.* 2020;35(4):264-5. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.003.

25. Pfefferkorn T, Dabitz R, von Wernitz-Keibel T, Aufenanger J, Nowak-Machen M, Janssen H. Acute polyradiculoneuritis with locked-in syndrome in a patient with Covid-19. *J Neurol.* 2672020. p. 1883-4. DOI: 10.1007/s00415-020-09897-y.

26. Rana S, Lima AA, Chandra R, Valeriano J, Desai T, Freiberg W, et al. Novel Coronavirus (COVID-19)-Associated Guillain-Barré Syndrome: Case Report. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2020;21(4):240-2. DOI: 10.1097/CND.0000000000000309.

27. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznai B. Guillain-Bar-

ré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25(2):204-7. DOI: 10.1111/jns.12382.

28. Su XW, Palka SV, Rao RR, Chen FS, Brackney CR, Cambi F. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve.* 622020. p. E48-e9. DOI: 10.1002/mus.26988.

29. Tiet MY, AlShaikh N. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *BMJ Case Rep.* 2020;13(7). DOI: 10.1136/bcr-2020-236536.

30. Alkeridy WA, Almaghlouth I, Alrashed R, Alayed K, Binkhamis K, Alsharidi A, et al. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(7):1382-4. DOI: 10.1111/jgs.16536.

31. Payne S, Jankowski A, Shutes-David A, Ritchey K, Tsuang DW. Mild COVID-19 Disease Course With Protracted Delirium in a Cognitively Impaired Patient Over the Age of 85 Years. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2020;22(4). DOI: 10.4088/PCC.20I02721.

32. Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci.* 412020. p. 1651-3. DOI: 10.1007/s10072-020-04460-z.

33. Kadono Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Yamamoto S, Kajikawa R, Nakajima Y, et al. A case of COVID-19 infection presenting with a seizure following severe brain edema. *Seizure.* 2020;80:53-5. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.06.015.

34. Logmin K, Karam M, Schichel T, Harmel J, Wojtecki L. Non-epileptic seizures in autonomic dysfunction as the initial symptom of COVID-19. *J Neurol*. 2672020. p. 2490-1. DOI: 10.1007/s00415-020-09904-2.
35. Lyons S, O'Kelly B, Woods S, Rowan C, Brady D, Sheehan G, et al. Seizure with CSF lymphocytosis as a presenting feature of COVID-19 in an otherwise healthy young man. *Seizure*. 2020;80:113-4. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.06.010.
36. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, et al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: A case report. *Seizure*. 2020;78:109-12. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.04.009.
37. Afshar H, Yassin Z, Kalantari S, Aloosh O, Lotfi T, Moghaddasi M, et al. Evolution and resolution of brain involvement associated with SARS-CoV2 infection: A close Clinical - Paraclinical follow up study of a case. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;43:102216. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102216
38. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, Tona F, Muir D, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000789
39. Efe IE, Aydin OU, Alabulut A, Celik O, Aydin K. COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor. *World Neurosurg*. 2020;140:46-8. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.194
40. Farhadian S, Glick LR, Vogels CBF, Thomas J, Chiarella J, Casanovas-Massana A, et al. Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19. *BMC Neurol*.

2020;20(1):248. DOI: 10.1186/s12883-020-01812-2

41. McAbee GN, Brosgol Y, Pavlakis S, Agha R, Gaffoor M. Encephalitis Associated with COVID-19 Infection in an 11-Year-Old Child. *Pediatr Neurol*. 2020;109:94. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013

42. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, Saitta L, Rolla C, Roccatagliata L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000797

43. Pattanakuhar S, Tangvinit C, Kovindha A. A Patient With Acute Cervical Cord Injury and COVID-19: A First Case Report. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(8):674-6. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001485

44. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Islamoglu MS, Cengiz M. Case Report: A COVID-19 Patient Presenting with Mild Rhabdomyolysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(2):847-50. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0583

45. Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK, Singer PS, Castellanos-Reyes LJ, Sethna CB. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(8):1517-20. DOI: 10.1007/s00467-020-04617-0

46. Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve*. 622020. p. E57-e60. DOI: 10.1002/mus.27003

47. Diezma-Martín AM, Morales-Casado MI, García-Alvarado N, Vadiello Bermejo A, López-Ariztegui N, Sepúlveda Berrocal MA. Tremor and ataxia in COVID-19. *Neurologia*. 2020;35(6):409-10. DOI: 10.1016/j.

nrl.2020.06.005

48. Kaya Y, Kara S, Akinci C, Kocaman AS. Transient cortical blindness in COVID-19 pneumonia; a PRES-like syndrome: Case report. *J Neurol Sci.* 2020;413:116858. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116858
49. Selvaraj V, Sacchetti D, Finn A, Dapaah-Afriyie K. Acute Vision Loss in a Patient with COVID-19. *R I Med J* (2013). 2020;103(6):37-8.
50. Cebrián J, Gonzalez-Martinez A, García-Blanco MJ, Celdrán-Vivancos D, Palacios EL, Reig-Roselló G, et al. Headache and impaired consciousness level associated with SARS-CoV-2 in CSF: A case report. *Neurology.* 2020;95(6):266-8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010213
51. Alamri A, Oriez C, Bouilloud F, Dupuy O, Ben Hamou A. Sudden onset anosmia and dysgeusia in two patients: An early sign of SARS-CoV-2 infection. *Presse Med.* 2020;49(1):104027. DOI: 10.1016/j.lpm.2020.104027
52. Chen C, Chen M, Cheng C, Chi Y, Hu Z, Liu Y, et al. A special symptom of olfactory dysfunction in coronavirus disease 2019: report of three cases. *J Neurovirol.* 2020;26(3):456-8. DOI: 10.1007/s13365-020-00849-w
53. Gilani S, Roditi R, Naraghi M. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran. *Med Hypotheses.* 2020;141:109757. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109757
54. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;396(10245):166. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31525-7
55. Mak PQ, Chung KS, Wong JS, Shek CC, Kwan MY. Anosmia and

Ageusia: Not an Uncommon Presentation of COVID-19 Infection in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):e199-e200. DOI: 10.1097/INF.0000000000002718

56. Pallanti S. Importance of SARs-Cov-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Compr Psychiatry.* 2020;100:152184. DOI: 10.1016/j.comppsy.2020.152184

57. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65:47-53. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2020.05.008

58. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, Nemoz B, Morand P, Baicry F, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5). DOI: 10.1212/NXI.0000000000000785

59. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020;95(5):221-3. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009700

60. Fara MG, Stein LK, Skliut M, Morgello S, Fifi JT, Dhamoon MS. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *J Thromb Haemost.* 18: © 2020 International Society on Thrombosis and Haemostasis.; 2020. p. 2031-3. DOI: 10.1111/jth.14938

61. Kilic O, Kalcioglu MT, Cag Y, Tuysuz O, Pektas E, Caskurlu H, et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Infect Dis.* 2020;97:208-11. DOI:

10.1016/j.ijid.2020.06.023

62. Hosseini AA, Shetty AK, Sprigg N, Auer DP, Constantinescu CS. Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain Behav Immun*. 2020;88:68-70. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.06.012

63. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020;95(6):e767-e72. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009829

64. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De Novo Status Epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(7):1240-4. DOI: 10.1002/acn3.51071

65. Birlutiu V, Birlutiu RM, Feiereisz AI. SARS-CoV-2 infection associated with micturition syncope: Our experience with 4 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(31):e21512. DOI: 10.1097/MD.00000000000021512

66. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Soma D, Giovanditto F, et al. Do olfactory and gustatory psychophysical scores have prognostic value in COVID-19 patients? A prospective study of 106 patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49(1):56. DOI: 10.1186/s40463-020-00449-y

67. Fjaeldstad AW. Prolonged complaints of chemosensory loss after COVID-19. *Dan Med J*. 2020;67(8).

68. Somekh I, Yakub Hanna H, Heller E, Bibi H, Somekh E. Age-Dependent Sensory Impairment in COVID-19 Infection and its Correlation with ACE2 Expression. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(9):e270-e2. DOI:

10.1097/INF.0000000000002817

69. Jalessi M, Barati M, Rohani M, Amini E, Ourang A, Azad Z, et al. Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(9):2331-8. DOI: 10.1007/s10072-020-04590-4

70. Kosugi EM, Lavinsky J, Romano FR, Fornazieri MA, Luz-Matsumoto GR, Lessa MM, et al. Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;86(4):490-6. DOI: 10.1016/j.bjorl.2020.05.001

71. Chary E, Carsuzaa F, Trijolet JP, Capitaine AL, Roncato-Saberan M, Fouet K, et al. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(5):686-93. DOI: 10.1177/1945892420930954

72. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2020;82(4):175-80. DOI: 10.1159/000509143

73. Dell'Era V, Farri F, Garzaro G, Gatto M, Aluffi Valletti P, Garzaro M. Smell and taste disorders during COVID-19 outbreak: Cross-sectional study on 355 patients. *Head Neck.* 2020;42(7):1591-6. DOI: 10.1002/hed.26288

74. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Spinato G, Fabbris C, Menegaldo A, Gaudio P, et al. New onset of loss of smell or taste in household contacts of home-isolated SARS-CoV-2-positive subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(9):2637-40. DOI: 10.1007/s00405-020-06066-9

75. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, Hans S,

Calvo-Henriquez C, et al. Objective olfactory evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head Neck*. 2020;42(7):1583-90. DOI: 10.1002/hed.26279

76. Vaira LA, Hopkins C, Salzano G, Petrocelli M, Melis A, Cucurullo M, et al. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study. *Head Neck*. 2020;42(7):1560-9. DOI: 10.1002/hed.26269

77. Coelho DH, Kons ZA, Costanzo RM, Reiter ER. Subjective Changes in Smell and Taste During the COVID-19 Pandemic: A National Survey-Preliminary Results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(2):302-6. DOI: 10.1177/0194599820929957

78. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):114-20. DOI: 10.1177/0194599820929185

79. Paderno A, Schreiber A, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, Gualtieri T, et al. Smell and taste alterations in COVID-19: a cross-sectional analysis of different cohorts. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):955-62. DOI: 10.1002/alr.22610

80. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18):e174. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e174

81. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery fol-

lowing new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):26. DOI: 10.1186/s40463-020-00423-8

82. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252-8. DOI: 10.1002/hed.26204

83. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):806-13. DOI: 10.1002/alr.22579

84. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun.* 2020;88:11-6. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.037

85. 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;26(7):1037-40. DOI: 10.1038/s41591-020-0916-2

86. Carignan A, Valiquette L, Grenier C, Musonera JB, Nkengurutse D, Marcil-Héguy A, et al. Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study. *Cmaj.* 2020;192(26):E702-e7. DOI: 10.1503/cmaj.200869

87. Tsivgoulis G, Fragkou PC, Delides A, Karofylakis E, Dimopoulou D, Sfrikakis PP, et al. Quantitative evaluation of olfactory dysfunction in hos-

pitalized patients with Coronavirus [2] (COVID-19). J Neurol. 2672020. p. 2193-5. DOI: 10.1007/s00415-020-09935-9

88. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, 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

89. 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. 2020;21(1):94. DOI: 10.1186/s10194-020-01165-8

90. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020;19(9):767-83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0