



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

**Complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en
pacientes adultos. Revisión sistematizada**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTOR:

García González, Marco Antonio (ORCID: 0000-0002-0558-1639)

ASESORAS:

Dra. Otiniano García, Nelida Milly Esther (ORCID: 0000-0001-9838-4847)

Dra. Goicochea Ríos, Evelyn Del Socorro (ORCID: 0000-0001-9994-9184)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

Trujillo - Perú

2021

Dedicatoria

Esta investigación está dedicada a Dios y a mi familia, que son mi mayor soporte y motivación para seguir adelante y quienes me brindan su apoyo y constancia incondicional.

Agradecimiento

En primer lugar, a Dios por permitirnos aun estar con vida.

A mi familia por ser mi razón de vida.

A mis asesoras, por haberme guiado durante todo este proceso.

En memoria a Flor Del Carmen González López mi madre y Horacio García Benavides, mi abuelo y aún gran amigo que fue como un hermano te recordaremos siempre

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|-----|
| ÍNDICE DE CONTENIDOS..... | i |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | ii |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS..... | iii |
| RESUMEN..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. MARCO TEÓRICO..... | 3 |
| III. METODOLOGÍA..... | 17 |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación..... | 17 |
| 3.2. Variables y operacionalización..... | 17 |
| 3.3. Población, muestra y muestreo..... | 19 |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:..... | 19 |
| 3.5. Procedimiento..... | 20 |
| 3.6. Métodos de análisis de datos:..... | 21 |
| 3.7. Aspectos éticos:..... | 21 |
| IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 21 |
| V. CONCLUSIONES..... | 32 |
| VI. RECOMENDACIONES..... | 33 |
| REFERENCIAS..... | 34 |
| ANEXOS..... | 43 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Matriz de Operacionalización de variables..... | 35 |
| Ficha de recolección de datos... .. | 37 |
| Diagrama de flujo PRIMSA | 38 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

| | |
|--|----|
| Matriz de Operacionalización de variables..... | 35 |
| Ficha de recolección de datos... .. | 37 |
| Diagrama de flujo PRIMSA | 38 |

RESUMEN

Se realizó una revisión sistematizada acerca de las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos. Se utilizó la estrategia PICO, incorporando palabras clave combinadas con los operadores booleanos para el algoritmo de búsqueda en: PubMed, Scopus y Web of Science, publicados hasta noviembre del 2021. Además, se evaluó la calidad de los artículos con herramientas AMSTAR-II y NIH. La búsqueda de inicio identificó 975 registros de los cuales se incluyeron 8 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. El análisis indicó que las complicaciones neurológicas más comunes fueron: ECV aguda y alteración mental en pacientes graves, seguido de encefalopatía además alteraciones olfativas/ gustativas con más frecuencia en la enfermedad leve o moderada. Se concluye que existe mayor prevalencia de las complicaciones a nivel del SNC y SNP como la alteración de la conciencia y eventos cerebrovasculares agudos mayores en pacientes con una infección grave, además de alteraciones del olfato y del gusto, con más frecuencia en la enfermedad leve o moderada.

Palabras clave: *COVID-19; Enfermedades del sistema nervioso; Enfermedades del sistema nervioso central; Enfermedades del sistema nervioso periférico. (Fuente: DecS BIREME).*

ABSTRACT

A systematic review was carried out on the neurological complications postinfection by SARS-CoV-2 in adult patients. The PICO strategy was used, incorporating keywords combined with the Boolean operators for the search algorithm in: PubMed, Scopus and Web of Science, published until November 2021. In addition, the quality of the articles was evaluated with AMSTAR-II tools and NIH. The baseline search identified 975 records of which 8 studies were included that met the inclusion criteria. The analysis indicated that the most common neurological complications were: acute CVD and mental alteration in severe patients, followed by encephalopathy and olfactory / taste alterations more frequently in mild or moderate disease. It is concluded that there is a higher prevalence of complications at the CNS and PNS level, such as altered consciousness and major acute cerebrovascular events in patients with a severe infection, in addition to alterations in smell and taste, more frequently in mild or severe disease. moderate.

Keywords: COVID-19; Diseases of the nervous system; Central nervous system diseases; Peripheral nervous system diseases (Source: DecS BIREME).

I. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 surgió un nuevo patógeno llamado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2), denominado enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Pocas semanas después fue declarado pandemia a nivel del mundo por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hasta el mes de abril del año en curso, se presentaron más de 160 millones de casos a nivel global, con más de 3 millones de muertes asociadas. Desde ese instante se han presentado múltiples reportes de casos que no sólo comprometen el sistema respiratorio, sino también de otros órganos y sistemas. ⁽¹⁻³⁾

Las consecuencias a largo plazo de la COVID-19, también llamado Long COVID-19, afectan a más del 10% de los pacientes, los casos más graves (con hospitalización) presentan una mayor frecuencia de secuelas, pero aún se desconocen sobre estos efectos. Algunos estudios revelan resultados que 797 (82,2%) pacientes que sobrevivieron el resto falleció por COVID-19, ellos refirieron alguna secuela durante los primeros 6 meses tras el alta que fueron entre las más frecuentes respiratorias (42,0%), sistémicas (36,1%), neurológico (20,8%), salud mental (12,2%) y SPS infeccioso (7,9%). ⁽⁴⁾

Además, de las evidentes amenazas pulmonares y cardiovasculares, los datos clínicos apuntan a varias complicaciones neurológicas, que son más comunes en pacientes ancianos con COVID-19. Pruebas recientes han marcado eventos de neuroinfección y neuroinvasión, produciendo varias complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19; sin embargo, una comprensión sistemática de la neuropatofisiología y las complicaciones neurológicas manifestadas, más específicamente en pacientes de edad avanzada con COVID-19, es en gran parte difícil de alcanzar. inevitablemente ellos presentan mayor riesgo de manifestaciones neurológicas. Los eventos neuropatológicos que incluyen son la neuroinfección, neuroinvasión y sus mecanismos subyacentes que afectan los sistemas nerviosos neuromuscular, central y periférico. ⁽⁵⁾

La enfermedad por COVID-19 ha extendido su gravedad al sistema nervioso; esto podría explicarse por la capacidad neuroinvasiva de este virus, además, del neurotropismo y los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) presentes en el encéfalo y médula espinal, asimismo el importante proceso de inflamación sistémica. La afección neurológica se ha distribuido a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), sobresaliendo síntomas leves e inespecíficos como cefalea, mareos, o compromiso grave que implica patología cerebrovascular y encefalitis; igualmente el Sistema Nervioso Periférico (SNP) se ve afectado, guardando relación con un mayor número de casos de anosmia, ageusia y miositis, hasta aproximadamente 12 semanas después de iniciada la enfermedad. ⁽²⁾⁽⁶⁾

La pandemia se ha convertido en un verdadero desafío para la comunidad científica de todo el mundo, si bien los ensayos clínicos de agentes antivirales seguros y eficaces están en curso, además, el desarrollo de los programas de vacunas se está acelerando, las complicaciones neurológicas a largo plazo ocasionados por la infección del coronavirus se han vuelto cada vez más reconocidas y preocupantes. Los informes han demostrado que perjudica al SNC y SNP, dañando directa o indirectamente las neuronas, lo que da lugar a complicaciones y secuelas neurológicas a largo plazo. De cualquier manera, las complicaciones neurológicas de COVID-19 se suman en gran medida a la compleja fisiopatología de la enfermedad, los signos y síntomas neurológicos deben alertar a los médicos no sólo sobre los peores resultados, sino también sobre posibles enfermedades degenerativas futuras. Muchas personas experimentan síntomas persistentes y una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud después de haber presentado COVID-19. ⁽⁷⁾

Por tal motivo se plantea como problema de investigación ¿Cuáles son las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos?

Se justifica la realización de este estudio puesto que el mundo está luchando actualmente contra la pandemia del coronavirus, generando un impacto masivo en la humanidad, sistema de salud y la economía; sumado a eso la limitada información que revela las complicaciones o secuelas neurológicas a mediano y largo plazo que produce la postinfección por el coronavirus. Asimismo, el conocimiento sobre la fisiopatología de este patógeno de reciente aparición y la forma en que llegan al sistema nervioso son incompletos, también los mecanismos asociados con el daño neurológico a largo plazo. Por otro lado, la literatura existente sobre las complicaciones neurológicas de este virus en niños es limitada en comparación con los adultos; la notificación de los casos y la gravedad de la enfermedad también es menor en la población pediátrica. Aun así, se han informado complicaciones gastrointestinales, tormentas de citocinas que conducen una presentación similar a la enfermedad de Kawasaki. Los datos de adultos con respecto a la prevalencia de convulsiones, encefalopatía, accidente cerebrovascular y síndrome de Guillain-Barré no se pueden extrapolar a los niños, ya que se ha informado que los niños se comportan de manera diferente a los adultos.⁽⁸⁾ El resultado de esta revisión aportará información adicional, que servirá para esclarecer las interrogantes en el personal de salud asistencial y contribuir durante el proceso de toma de decisiones clínicas en el escenario de la pandemia de la COVID-19.

El objetivo general es realizar una revisión sistematizada acerca de las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos. Se tomará en cuenta 2 objetivos específicos: a) sistematizar la evidencia sobre las complicaciones a nivel del sistema nervioso central.; b) sistematizar la evidencia sobre las complicaciones a nivel del sistema nervioso periférico.

II. MARCO TEÓRICO

SeyedAlinaghi, S, *et al.*, ⁽⁹⁾ se revisaron 65 artículos, identificaron 10 posibles complicaciones tardías de COVID-19. Una revisión mostró que

las lesiones pulmonares (n = 31), trombosis venosa / arterial (n= 28), lesiones cardíacas (n = 26), accidente cerebrovascular cardíaco / cerebral (n = 23) y lesiones neurológicas (n = 20) son las complicaciones tardías más frecuentes del COVID-19. Dado que todavía nos encontramos en las primeras etapas de la epidemia, es muy pronto para predecir qué complicaciones a largo plazo podrían aparecer en los sobrevivientes de la enfermedad en años posteriores.

Willi, S., *et al.*, ⁽¹⁰⁾ de la revisión de 31 artículos, se evidencia que la persistencia de las secuelas desde la infección se extendió de 14 días a tres meses. Las secuelas incluyeron fatiga persistente (39-73% de las personas evaluadas), disnea (39-74%), reducción de la calidad de vida (44-69%), función pulmonar alterada, hallazgos anormales en la TC, incluida fibrosis pulmonar (39-83%), evidencia de peri- / perimio- / miocarditis (3-26%), cambios en la integridad cerebral microestructural y funcional con síntomas neurológicos persistentes (55%), mayor incidencia de diagnósticos psiquiátricos (5.8% versus 2.5-3.4% en los controles), recuperación incompleta de la disfunción olfativa y gustativa (33-36% de las personas evaluadas). Una variedad de sistemas de órganos se ven afectados por COVID-19 a mediano y largo plazo después de la recuperación. Las principales secuelas incluyen fatiga postinfecciosa, función pulmonar reducida persistente y carditis. Está indicado un cuidadoso seguimiento posterior al COVID 19 para evaluar y mitigar el posible daño orgánico y preservar la calidad de vida.

Sangalli D, *et al.*, ⁽¹¹⁾ abordaron el curso clínico de pacientes hospitalizados con hemorragia cerebral e infección por coronavirus con prueba positiva y negativa durante la pandemia. A través de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico en el que participaron 20 departamentos de neurología de Italia con un total de 949 pacientes; 52,7 % de pacientes ingresaron por ACV, la edad promedio fue 73,4 años; a su vez 13,4 % tuvieron diagnóstico de HIC y la edad promedio fue 74,5 ± 11,6 (rango 34-95 años), de los cuales 53,5 % eran mujeres y 45,7 % tenían HIC típica. Los pacientes al momento de alta con SRAS-CoV-2

positivo fueron 6,3% sin ningún síntoma; 31,3% con discapacidad leve pero capaz de caminar; 25% incapaz de caminar incluso con ayuda. La HIC más común fue lobar (54,3%) y el resto presentó una HIC típica (45,7%). La tasa de muerte intrahospitalaria de modo significativo fue mayor en pacientes con HIC de tipo lobar que en los pacientes con HIC típica (37,7% frente a 10,3%; OR 5,24; IC del 95%: 1,9-13,9; $p = 0,001$). La mortalidad también se incrementó en pacientes mayores (13,6% en <65 años, 14,5% en 65-80 años, 42% en > 80 años; $p = 0,03$) y en aquellos tratados previamente con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (14% sin tratamiento, 31,9% con tratamiento antiplaquetario, 44,4% que reciben anticoagulante).

Kacem I, *et al.*,⁽¹²⁾ describieron síntomas neurológicos asociados a la COVID-19, sus principales características y evolución en la población tunecina, seguidos de una discusión de sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes. A través de un estudio observacional retrospectivo en la cual hubo participación de 1034 pacientes diagnosticados con coronavirus entre el 2 de marzo y el 16 de mayo de 2020; la edad promedio es 42,17 años y se encontraron síntomas neurológicos en un 72,1%. La cefalea fue el síntoma neurológico más frecuente (41,1%): principalmente frontotemporal (51,1 %) leve o moderado (59,1%). Cuando se asociaba con fiebre (51,3%), era más probable que el dolor de cabeza fuera intenso y estuviera presente al inicio. La recuperación se informó en el 83,2%. Además, encontraron alteraciones del olfato y el gusto en el 37,9% y el 36,8% respectivamente. Entre ellos, el 65,3% eran anósmicos y el 63,2% eran ageusicos. Se encontró una mejora completa en el 72,1% de la alteración del olfato y 76,8% de la alteración del gusto. La mialgia (37,3%) y las alteraciones del sueño (37,3%) también fueron frecuentes.

Almqvist J, *et al.*,⁽¹³⁾ resumieron las manifestaciones neurológicas y de neuroimagen de todos los coronavirus humanos (HCoV) conocidos para brindar posibilidades de predecir las complicaciones neurológicas de la COVID-19 a corto y largo plazo. A través de una revisión sistemática se encontró que las complicaciones neurológicas y las manifestaciones

neurorradiológicas asociadas son prevalentes para todos los coronavirus humanos (HCoV) que incluyen: HCoV-229E, HKU1, NL63, OC43, o MERS -CoV, SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. Existe similitud en la sintomatología entre los diferentes HCoV, particularmente entre el SARS - CoV-1 y SARS -CoV-2. Las manifestaciones neurológicas comunes incluyen fatiga, cefalea y trastornos del gusto y el olfato. Además, de las complicaciones neurológicas como: trastornos cerebrovasculares que incluyen accidente cerebrovascular isquémico y macro o microhemorragias; encefalopatías; complicaciones inmunomediadas posinfecciosas como síndrome de Guillain Barré y encefalomielitis diseminada aguda; meningoencefalitis, potencialmente con convulsiones concomitantes, y complicaciones neuropsiquiátricas como psicosis y trastornos del estado de ánimo.

Meppiel E, *et al.*, ⁽¹⁴⁾ describieron características y resultados de las manifestaciones neurológicas asociadas con la infección por coronavirus 2. A través de un estudio retrospectivo de un centro durante la epidemia que incluyó 222 pacientes con manifestaciones neurológicas de 46 centros en Francia. Asimismo, mostró que el promedio de edad fue de 65 años, siendo las enfermedades neurológicas más frecuentes: encefalopatía asociada a COVID-19 en un 30,2%, síndrome cerebrovascular isquémico agudo 25,7%, encefalitis 9,5% y síndrome de Guillain-Barré 6,8%. Las manifestaciones neurológicas aparecen después de los primeros síntomas de COVID-19, con una mediana de 6 días en el caso de encefalopatía, 7 días en la encefalitis, 12 días en el síndrome cerebrovascular isquémico agudo y 18 días en el síndrome de Guillain-Barré. Asimismo, entre los pacientes con síndrome cerebrovascular isquémico agudo, 22,8% sufrieron accidentes cerebrovasculares isquémicos multiterritoriales, con trombosis de grandes vasos. La mediana de seguimiento fue de 24 días con una alta tasa de mortalidad a corto plazo del 12,6%.

García D, *et al.*, ⁽¹⁵⁾ presentaron hallazgos del Registro NeuroCOVID-19 de la Sociedad Española de Neurología. Mediante un estudio

multicéntrico de pacientes con manifestaciones neurológicas de COVID-19. Se encontró que, de un total de 233 casos, incluidas 74 combinaciones diferentes de manifestaciones. Los más frecuentes fueron ictus (27%), síntomas neuromusculares (23,6%), estado mental alterado (23,6%), anosmia (17,6%), cefalea (12,9%) y convulsiones (11,6%). La edad promedio fue de 61,1 años, siendo el 42,1% mujeres; se registró una mayor proporción en dicho grupo entre los pacientes con alteración del estado mental, anosmia y cefalea. El inicio de la anosmia ocurrió con una media 2,5 días después del primer síntoma general, mientras que los síntomas neuromusculares aparecieron después de 10,1 días. Los síntomas neurológicos fueron persistentes en el 33% de los pacientes.

Flores D, *et al.*, ⁽¹⁶⁾ describieron las características y predictores del desarrollo de manifestaciones neurológicas intrahospitalarias de pacientes con coronavirus, a través de un estudio de cohorte en la Ciudad de México. Analizaron los registros de pacientes adultos hospitalizados del 15 de marzo al 30 de junio de 2020, con COVID-19 de moderado a grave; los síndromes neurológicos se buscaron mediante un cuestionario estructurado estandarizado y un examen físico, confirmado por neuroimagen, neurofisiología o análisis de laboratorio. Se estudiaron 1.072 casos; 65% hombres y 35% mujeres, con una edad promedio de 53,2 años. Además, sólo 71 pacientes presentaron enfermedades neurológicas preexistentes entre neuropatía diabética, epilepsia, antecedentes de ictus isquémico, migraña, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson. Asimismo, los trastornos neurológicos preexistentes fueron más frecuentes en aquellos que desarrollaron eventos neurológicos durante la hospitalización (12,3% frente a 5,6%; $p = 0,002$). La mediana con respecto a la duración de los síntomas hasta el ingreso fue de 7 días. La cefalea fue el síntoma neurológico más común al ingreso (41,7%), seguido de mialgia (38,5%), disgeusia (8%) y anosmia (7%). Por otra parte, se encontró delirio en (13,1%) pacientes, debilidad en un 5,1% y recuperación tardía del estado mental después de la suspensión de la sedación en 2,5%. Así pues, la edad, cefalea en el momento de la presentación, enfermedad neurológica preexistente, la

ventilación mecánica invasiva y la proporción de neutrófilos / linfocitos ≥ 9 fueron predictores independientes de nuevas complicaciones neurológicas intrahospitalarias.

Frontera J, *et al.*,⁽¹⁷⁾ determinaron la prevalencia y la mortalidad asociada de diagnósticos neurológicos bien definidos entre pacientes con enfermedad coronavirus. A través de un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional de adultos hospitalizados infectados con coronavirus; se encontró que un 13,5% desarrolló una nueva afección neurológica en una mediana de 2 días desde que inició los síntomas de la enfermedad. Los diagnósticos con más frecuencia fueron: encefalopatía tóxica / metabólica (6,8%), accidente cerebrovascular (1,9%) convulsiones (1,6%), además de lesión hipóxica / isquémica (1,4%); ninguno de los pacientes presentó meningitis / encefalitis o mielopatía / mielitis atribuible a la infección por el coronavirus. Los pacientes con trastornos neurológicos, eran frecuentemente mayores, varones, hipertensos, diabéticos, intubados y tenían puntuaciones más altas de evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) (todas $p < 0,05$). Después de ajustar la edad, sexo, puntajes SOFA, intubación, antecedentes de complicaciones médicas y medicamentos tenían un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria (índice de riesgo 1,38, 95% intervalo de confianza [IC] 1,17–1,62, $p < 0,001$) y disminución de la probabilidad de alta domiciliaria (HR 0,72, IC 95% 0,63–0,85, $p < 0,001$).

Favas T, *et al.*,⁽¹⁸⁾ analizaron las diversas manifestaciones neurológicas de la infección por coronavirus y estimaron la prevalencia de cada una de ellas. A través, de una revisión sistemática y metaanálisis de proporciones por medio de una extensa búsqueda en: PubMed, MEDLINE, Scopus, EMBASE, Google Scholar, EBSCO, Web of Science, Cochrane Library, base de datos de la OMS y ClinicalTrials.gov.; encontrándose que la prevalencia combinada de cada una de las manifestaciones neurológicas son alteraciones del olfato (35,8%; IC del 95%: 21,4 a 50,2), alteraciones del gusto (38,5%; IC del 95%: 24,0 a 53,0), mialgia (19,3%; IC del 95%: 15,1 a 23,6), cefalea (14,7%; IC del 95%: 10,4 a 18,9), mareos (6,1%; IC

del 95%: 3,1 a 9,2) y síncope (1,8%; IC del 95%: 0,9 a 4,6). La prevalencia combinada de enfermedad cerebrovascular aguda fue (2,3%; IC del 95%: 1,0 a 3,6), de los cuales la mayoría fueron ictus isquémicos (2,1%; IC del 95%: 0,9 a 3,3), seguidos de ictus hemorrágico (0,4%; IC del 95%: 0,2–0,6) y trombosis venosa cerebral (0,3%; IC del 95%: 0,1-0,6).

Yassin A, *et al.*, ⁽¹⁹⁾ incluyeron 44 artículos, la muestra agrupada fue 13.480 pacientes. La edad media fue de 50,3 años y el 53% eran varones. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron: mialgia (22,2, IC del 95%, 17,2 a 28,1%), alteración del gusto (19,6, IC del 95%, 3,8 a 60,1%), alteración del olfato (18,3, IC del 95%, 15,4 a 76,2%), dolor de cabeza (12,1, IC del 95%, 9,1 a 15,8%), mareos (11,3, IC del 95%, 8,5 a 15,0%) y encefalopatía (9,4, IC del 95%, 2,8 a 26,6%). Casi el 2,5% (IC del 95%, 1 a 6,1%) de los pacientes tenían enfermedades cerebrovasculares agudas (ECV). La mialgia, la CK y LDH elevadas y la ECV aguda fueron significativamente más frecuentes en los casos graves.

Las revisiones sistemáticas, son empleados durante la investigación, la práctica asistencial en la toma de decisiones clínicas. Durante la búsqueda sistemática y evaluación de los estudios se pretende abordar un determinado problema como la COVID-19; en las que las unidades de estudio serían los diferentes trabajos de investigación original que fueron publicados. ⁽²⁰⁾

Las revisiones sistemáticas, han permitido sintetizar cuidadosamente los diferentes resultados disponibles para COVID-19, proporcionando un alto grado de evidencia acerca de la eficacia durante las intervenciones en materia de salud. Son apropiados en la administración en salud para la toma de decisiones clínicas con la mejor evidencia. Asimismo, es el sustento primordial para la práctica de la medicina basada en evidencias. ⁽²¹⁾

Los coronavirus son importantes patógenos que afectan a humanos como animales. Este virus que causa la COVID-19 denominado SARS-CoV-2;

conocido anteriormente como 2019-nCoV; ha causado morbimortalidad a una escala mundial. Además, muestra diferentes características las cuales son peplómeros en forma de corona, con ARN de sentido positivo (ARN monocatenario), con un tamaño de 80 a 160 nm. Es un virus no segmentado y de ARN que varía de 26 a 32 kb. El coronavirus pertenece al orden nidovirus, familia coronaviridae, subfamilia coronavirinae, que se dividieron a su vez en los géneros α , β , γ y δ . Entre estos, los géneros α y β de coronavirus afectan principalmente a la población humana. El género β contiene al SARS-CoV-2. Se ha informado principalmente que posee ARN monocatenario, proteína nucleocápside, proteína envoltante, proteína de membrana, además, de una glicoproteína tipo “espina” (S); responsable del rasgo característico del coronavirus formado la estructura tipo corona en la superficie externa del virus. ⁽¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

La proteína S se adhiere al receptor ECA-2 presente en los neumocitos tipo II, es ingresando por endocitosis a través de la membrana celular. Una vez dentro, la envoltura del coronavirus es destruida por proteólisis dejando libre el ARNm que posteriormente se copia, a través de estructuras, formadas por el retículo endoplásmico y aparato de Golgi de la célula huésped, creando viriones, eliminados a través de la membrana celular por exocitosis. ⁽²⁴⁾

La transmisión del coronavirus humano se produce a través de gotitas, contactos indirectos o directos, transmisión por aerosoles con un periodo de incubación de más o menos 5-6 días con un rango de 1 a 14 días. El tiempo que dura es de 2 semanas si la infección es leve, y de 3-6 semanas en caso de ser grave o crítica. Además, entre el inicio y la instauración de síntomas de gravedad como la hipoxemia es aproximadamente de 7 días y de 2-8 semanas hasta que se produce la muerte. ⁽¹⁾

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas respiratorios, en particular, las características clínicas de COVID-19 observadas hasta el momento son fiebre, tos seca, diarrea, fatiga, disnea y neumonía con características radiológicas pulmonares peculiares, como áreas de

consolidaciones lobulillares múltiples bilaterales y subsegmentarias. Su gravedad varía desde la manifestación asintomática hasta la muerte. ⁽²⁵⁾

Los virus de tipo respiratorios alcanzan el sistema nervioso a través de la neuroinvasión, afectando a neuronas y células gliales (neurotropismo) induciendo diferentes enfermedades neurológicas y generando neurovirulencia. Existen cuatro rutas posibles por las cuales el SARS-CoV-2 podría ingresar al SNC: la vía hematopoyética y la posterior ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE); vía sanguínea - líquido cefalorraquídeo; propagación viral transsináptica; a través de la entrada a los órganos circunventriculares. ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾

El SARS-CoV-2 puede acceder al torrente sanguíneo a través de las vías respiratorias e infectan las células inmunitarias, cruzan la BHE por citocinas y quimiocinas proinflamatorias, mediado por la intercelular 1 (CAM-1) partícula de adhesión que es regulado positivamente por TNF- α , seguido de la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP) como MMP9, que influye específicamente en la fuga celular y degradación de la membrana. Además, el tropismo del coronavirus, hacia las células endoteliales del SNC favorece el ingreso al astrocito; el virus aumenta la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-6-8, TNF α , CCL2, CCL3, CCL7 y CXCL10). Asimismo, el astrocito provoca la activación de la microglía y el infiltrado inmunitario periférico como macrófagos, neutrófilos y linfocitos, lo que termina en neurotoxicidad. ⁽²⁷⁾

Se ha sugerido que la infección viral puede ocurrir a través de vía sanguínea y líquido cefalorraquídeo, alterando la expresión génica en el plexo coroideo. Este proceso activa el factor nuclear kappa (NF-kB), encargado de regular a las MMP9 y afectando la permeabilidad de esta vía, además el tráfico de células inmunes, lo que lleva a un entorno neuroinflamatorio. Otra ruta es a través del transporte axonal y la diseminación transneuronal desde los nervios olfatorio, gustativo, trigémino y vago, lo que permite que el virus infecte el tronco del encéfalo al comienzo de la primera etapa de infección.

La vía transneuronal es una de las rutas que permitiría que el SARS-CoV-2 ingrese a través de las neuronas sensoriales primarias, que se comunican con las células mitrales, las mismas que poseen proyecciones hacia ventrículos cerebrales y la médula, lo que favorece la transferencia del virus desde el líquido cefalorraquídeo hacia el sistema linfático dentro del SNC y hacia el SNP. ⁽²⁷⁾

El virus también podría ingresar al SNC siguiendo la vía transneuronal del bulbo olfatorio y se refleja en cambios a nivel del nervio olfatorio, bulbo y corteza. Finalmente, sugerimos que el coronavirus podría penetrar el SNC a través de los órganos circunventriculares (CVO), que incluyen el núcleo paraventricular, la médula ventrolateral rostral, núcleo del tracto solitario y el órgano subfornical, todos los cuales expresan ECA2. Además, estos CVO están muy vascularizados y carecen de BHE. Por tanto, estas zonas serían más susceptibles al virus, desencadenando daño neurovascular. ⁽²⁷⁾

Las pruebas científicas y clínicas están en evolución acerca del impacto subagudo y a largo plazo del coronavirus, afectando múltiples órganos y sistemas. Alrededor del 10% de pacientes con prueba positiva para coronavirus presentaron complicaciones más allá de los 21 días, y una proporción menor durante meses. Esto se justifica en un estudio de Reino Unido sobre síntomas de coronavirus, donde los pacientes ingresaron los diferentes síntomas durante la pandemia a través de una aplicación instalada en un móvil. ⁽²³⁾⁽²⁸⁾

La infección aguda de coronavirus significa el período inicial posterior a la infección por SARS-CoV-2, representado por 3 períodos. La presentación de los signos o síntomas iniciales son tos, disnea, fiebre asociada con la multiplicación viral y la reacción inmune de inicio por parte del huésped. La infección asintomática puede acontecer a razón del 3% al 67% de pacientes infectados, consecutivo a los 2 períodos antes mencionados; la infección sintomática en consecuencia, tampoco es un precedente imprescindible de morbilidades posteriores. ⁽²⁹⁾

El tiempo de la infección aguda es variado, ya sea en días o semanas. Los resultados de laboratorio incluyeron pruebas positivas para los elementos que conforman el SARS-CoV-2 como, seroconversión (IgM o IgG) o prueba de antígeno, además, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, para la mayoría de pacientes que se encuentran en el rango de los 15 días posteriores al inicio de los síntomas. (29)

Además, se ha descrito un tercer período de enfermedad, caracterizado por una reacción inflamatoria multisistémica, posterior a la infección por coronavirus, denominada enfermedad hiperinflamatoria postaguda (COVID-19 postsaguda). En cambio, la inflamación aguda, resultante de la multiplicación viral y apoptosis; la hiperinflamación afecta a diferentes sistemas y órganos después de la eliminación del SARS-CoV-2 del huésped, manifestándose aproximadamente entre 3 a 4 semanas después de iniciada la infección por el coronavirus. (22)

Sin embargo, en la Guía rápida de COVID-19 sobre el manejo de los efectos a largo plazo de COVID-19 del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) y Mikkelsen M. *et al.* presentaron definiciones ampliamente aceptadas con relación al diagnóstico y tratamiento de las complicaciones relacionadas con esta enfermedad. En la cual definen como COVID-19 agudo: cuando presenta síntomas en un rango de 4 semanas después de iniciado la enfermedad; COVID-19 sintomático en curso: síntomas de van de 4 a 12 semanas de iniciado la enfermedad; Post-COVID-19: síntomas que se progresan en el transcurso o después de la enfermedad y se prolongan más de 12 semanas. (30)(31)

En pacientes con COVID-19, se han informado manifestaciones neurológicas como deterioro de la conciencia, accidente cerebrovascular y convulsiones, con una mayor incidencia en aquellos con un curso más severo de COVID-19. Sin embargo, estas manifestaciones no requieren necesariamente una infección directa del SNP o del SNC, sino que también

pueden ocurrir como consecuencia de una reacción sistémica grave en respuesta a una infección viral. Además, estas complicaciones neurológicas pueden ser clasificadas. ⁽³²⁾

Complicaciones neurológicas inespecíficas: Varios estudios han informado la incidencia de síntomas neurológicos inespecíficos en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Estos síntomas incluyen cefalea, alteración del estado mental, mareos, disminución del nivel de conciencia, ageusia, anosmia, mialgia y fatiga. Los pacientes con manifestaciones clínicas graves de COVID-19 tenían más probabilidades de experimentar síntomas neurológicos en comparación con aquellos con enfermedad leve; además los eventos relacionados con el SNC fueron más comunes que las manifestaciones del SNP. Aproximadamente el 24,8% experimentaron manifestaciones del SNC, en comparación a los que presentaron síntomas de SNP que fue un 8,9%, observándose síntomas musculoesqueléticos en el 10,7% de los pacientes. ⁽³³⁾

Además, según Kacem I, *et al.*⁽¹³⁾; la cefalea es el síntoma neurológico más frecuente pudiendo ser frontotemporal, de leve o moderado y con una recuperación del 83,2%. Por otra parte, también se reportan como frecuentes la mialgia y las alteraciones del sueño. ⁽¹³⁾⁽²⁶⁾⁽³³⁾

Las complicaciones neurológicas específicas; que comprenden a su vez las complicaciones cerebrovasculares, las arterias y venas que forman el sistema cerebrovascular, son esenciales para mantener la circulación de la sangre hacia y desde el cerebro. Las arterias carótidas y las venas yugulares son vasos sanguíneos primordiales que forman la columna vertebral de la circulación cerebrovascular. La oclusión o ruptura de estos vasos sanguíneos podría interrumpir la perfusión sanguínea del cerebro, lo que podría provocar un accidente cerebrovascular (ACV) que se manifiesta con déficit neurológico. Tres mecanismos principales parecen ser responsables de la aparición de ictus isquémicos en COVID-19. Estos incluyen un estado de hipercoagulabilidad, vasculitis y miocardiopatía. ⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Lee *et al* ⁽²⁷⁾, informaron que del 20 al 55% de personas hospitalizadas con coronavirus que presentaron coagulopatía además de niveles aumentados de dímero D por encima del doble de lo normal y con una ligera prolongación del tiempo protrombina (1-3 segundos por encima de lo normal), asimismo trombocitopenia leve y disminución de los niveles de fibrinógeno. El nivel de dímero D por encima de 4 veces lo normal se asoció con un aumento de 5 veces la probabilidad de enfermedad crítica. ⁽³⁴⁾

El SARS-CoV-2 causa el COVID-19 clínico por su afinidad por los receptores ACE2 que se expresan en los pulmones, corazón, riñones e intestino delgado. Estos receptores están presentes en el endotelio vascular, donde provoca una respuesta inflamatoria, uno de los sustratos de las complicaciones trombóticas de esta infección. Los vasos pueden inflamarse no solo por un efecto local directo del virus, sino por una respuesta inmune sistémica al patógeno. En el caso de COVID-19, se ha encontrado que varias citocinas (IL1B, IFN γ , IP10 y MCP1), son marcadamente elevadas, especialmente en pacientes con enfermedad grave. ⁽³⁴⁾

Hay varios mecanismos de afectación cardíaca en pacientes con COVID-19. A través de una invasión directa, causando una miocarditis, con la consiguiente lesión o muerte de los cardiomiocitos. Además, se ve afectado indirectamente por el estado inflamatorio sistémico. Asimismo, el aumento del estrés cardíaco debido a la insuficiencia respiratoria e hipoxemia, lo que lleva a una miocardiopatía por estrés, un mecanismo adicional de daño cardíaco, es la estimulación del sistema nervioso simpático, que predispone a la miocardiopatía por estrés y arritmias cardíacas, provocando arritmias e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. La consiguiente formación de trombos intracardiacos, agravado los estados de hipercoagulabilidad y aumentando el riesgo de ACV cardioembólico posterior. ⁽³⁴⁾

Varias series de estudios informaron sobre accidentes cerebrovasculares en pacientes con COVID-19. Un estudio informó que cinco casos de pacientes

con coronavirus menores de 50 años, entre hombres y mujeres sufrieron un ACV; desarrollando hemiplejía y no tenían antecedentes médicos de posibles comorbilidades. Además, presentaban una amplia gama de gravedad de la enfermedad, desde infecciones asintomáticas hasta síntomas como fiebre, tos y letargo. ⁽³⁵⁾ Beyrouti *et al.* ⁽³⁶⁾, describieron rasgos característicos de ACV isquémico en seis pacientes con COVID-19. En particular, todos los pacientes tenían oclusión de vasos grandes y estado de hipercoagulabilidad.

La encefalopatía se define como la alteración de una o más funciones cerebrales (alteración del nivel de conciencia, convulsiones, estado de confusión, déficits focales agudos) causada por una enfermedad sistémica (anoxia, isquemia, trastornos metabólicos, etc.) y típicamente es reversible. Por el contrario, la encefalitis se caracteriza por alteraciones cerebrales típicamente focales, con o sin afectación meníngea, con diferentes causas posibles (infecciosas, inflamatorias, autoinmunes, paraneoplásicas), y puede confirmarse con estudios histológicos o a través de la identificación de células inflamatorias en el líquido cerebroespinal. Las manifestaciones clínicas como cefalea, fiebre y síntomas de alteración cerebral. Si bien la etiología infecciosa es común, el diagnóstico de otras causas, incluida la autoinmunidad, es cada vez más frecuente. El registro de coronavirus de la Sociedad Española de Neurología (SEN), incluyó datos de 232 personas con clínica neurológica, 21,9% encefalitis o encefalopatía. Asimismo, estas 2 entidades patológicas son complicaciones reportadas con más frecuencia en el registro del SEN; siendo el síntoma más frecuente la confusión categorizada de acuerdo la gravedad, leve o moderada, observada en más de un tercio de los pacientes. Además, el promedio de tiempo fue de 8 días, desde el inicio hasta la aparición de los primeros síntomas neurológicos. ⁽³⁷⁾

El síndrome de Miller Fisher (MFS) y asimismo la polineuritis craneal, que se consideran variantes del síndrome de Guillain-Barré, enfermedad autoinmune del sistema nervioso periférico caracterizada por

oftalmoplejía, ataxia y arreflexia y bioquímicamente por una concentración elevada de

proteína en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y la presencia de autoanticuerpos contra el gangliósido GQ1b, que es abundante en la región paranodal en los ganglios de Ranvier a lo largo de los axones mielinizados. Tanto la lesión axonal como la desmielinización pueden participar en la patogenia del síndrome de Miller Fisher. Los síntomas más comunes de MFS asociado a COVID-19 fueron parestesias periorales (57,1%), ataxia (57,1%), visión borrosa (42,9), oftalmoplejía (42,9), arreflexia generalizada (42,9) y otras características neurológicas. El promedio de tiempo desde la aparición de los primeros síntomas neurológicos relacionados con MFS fue de 14,75 días después del diagnóstico de COVID-19. ⁽³⁸⁾

Las convulsiones asociadas con COVID-19 pueden ocurrir como una secuela de encefalopatía o debido a la enfermedad grave asociada con una convulsión no epiléptica sin lesión cerebral. En cualquier caso, las convulsiones podrían ser la manifestación de la presentación inicial de COVID-19. Además, el aumento de los niveles de citocinas circulantes y la hiperactivación de las células inmunitarias podría provocar una disfunción orgánica secundaria y, finalmente, un síndrome inflamatorio sistémico potencialmente mortal. ⁽³⁹⁾

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación: revisión sistematizada ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾

3.2. Variables y operacionalización

Definición conceptual

Complicaciones neurológicas: Son afecciones que comprometen el sistema nervioso central y periférico; afectado por numerosas infecciones: bacterias, virus, hongos y parásitos. Asimismo, presentan síntomas neurológicos debido a la infección en sí misma o a la respuesta inmunitaria. ⁽⁴⁷⁾

Definición operacional

Se considerarán todos los artículos de investigación indexados en las bases de datos científicas que hagan referencia al origen anatómico de afección, tiempo y

la forma clínica de presentación de las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2.

Indicadores

SEGÚN EL TIEMPO:

- Hasta 4 semanas
- De 4 a 12 semanas.
- Mayor 12 semanas

SEGÚN SU ORIGEN ANATÓMICO:

- Sistema Nervioso Central
- Sistema Nervioso Periférico

SEGÚN SU FORMA DE PRESENTACIÓN:

Complicaciones neurológicas inespecíficas

- Cefalea
- Alteración del estado mental
- Mareos
- Disminución del nivel de conciencia,
- Ageusia
- Anosmia
- Mialgia
- Fatiga

Complicaciones neurológicas específicas

- Complicaciones cerebrovasculares
- Hemorragia subaracnoidea
- Hemorragia cerebral masiva
- Encefalopatía
- Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda
- Encefalitis
- Encefalitis del receptor anti-N- metil-D-aspartato (NMDAR)
- Meningitis / Encefalitis
- Mielitis aguda

Trastornos desmielinizantes

- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Miller Fisher
- Desmielinización del SNC

Convulsiones

Polineuropatía

Rabdomiólisis

Escala de medición: cuantitativa de razón, cualitativa nominal, cualitativa nominal.
Operacionalización de variables: (Anexo 1)

3.3 Población y muestra

Población: Estuvo formado por los artículos disponibles en PubMed, Scopus y Web of Science relacionados a las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos.

Criterios de selección:

- **Criterios inclusión:** Revisiones sistemáticas, estudios observacionales; series de casos durante la pandemia; artículos publicados entre el 1 de enero 2020 y 30 de noviembre del 2021 en idioma inglés y español, publicados a texto completo o estudios con acceso no restringido, con la variable de estudio presente.

Se realizó el planteamiento del problema con la estrategia PICO: ⁽⁴³⁾

POBLACIÓN: pacientes adultos

EXPOSICIÓN (intervención): infección por SARS-CoV-2

COMPARACIÓN: Ninguno

DESENLACES (outcomes): complicaciones del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico

- **Criterios de exclusión:** Editoriales, reporte de casos, cartas al editor, comentarios, fichas técnicas, además no se incluirá literatura gris debido al extenso volumen de información que actualmente existe sobre el tema influyendo con respecto a la calidad de misma.

Muestra:

Unidad de análisis: cada uno de los artículos que tratan sobre las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en adultos

Unidad de muestra: Cada uno de los estudios seleccionados.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

Técnica: Se realizó la búsqueda electrónica de los artículos relacionados a la pregunta de investigación en PubMed, Scopus y Web of Science de acuerdo con los criterios para las revisiones de la matriz PRISMA⁽⁴⁰⁾,

utilizando palabras clave que serán relacionados mediante los operadores booleanos (AND, OR, NOT), (Anexo 2). La selección de los estudios fue realizada por dos revisores (MAGG, NMOG) de forma independiente los cuales tuvieron en cuenta: el título, resumen y contenido de cada estudio. Los artículos obtenidos fueron almacenados en el programa Zotero, el cual permitió administrar y citar las referencias bibliográficas. Los artículos relevantes a la investigación fueron seleccionados a texto completo, asimismo las diferencias entre los resultados fueron abordadas por un tercer revisor (ESGR).

Instrumento de recolección de datos: dos revisores (MAGG, NMOG) estuvieron a cargo de la extracción de datos de los estudios elegibles para la cual se empleó una ficha confeccionada en Microsoft Excel 2016 conteniendo la siguiente información: primer autor (año de publicación); país; diseño y tipo estudio incluido; número de estudios; población; síntomas y signos neurológicos al ingreso; tiempo postinfección por SARS-CoV-2; reporte de complicaciones neurológicas; significancia estadística (expresado en intervalos de confianza y/o valor de p) con la finalidad de encontrar estudios semejantes. Tabla 1.

Validación y confiabilidad del instrumento: No aplica.

3.5. Procedimiento:

Se realizó los siguientes procesos

- a. Se planteó la pregunta de investigación siguiendo la estructura recomendada por la estrategia PICO.
- b. Se realizó un listado de términos de búsqueda.
- c. Se predefinió los términos de búsqueda y criterios de selección.
- d. Se procedió a la búsqueda de los diferentes artículos utilizando las palabras clave mediante los operadores booleanos en: PubMed, Scopus y Web of Science, además de la búsqueda manual en las referencias de los artículos recuperados que cumplan los criterios de selección.
- e. Se utilizó el flujograma adaptado a la metodología (PRISMA) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

analysis, con la finalidad de guiar la investigación.

- f. Se empleó una ficha para la recolección confeccionada en Microsoft Excel 2016 para la extracción de la información de cada artículo.
- g. Se evaluó el riesgo de sesgo de las revisiones sistemáticas a través del instrumento AMSTAR-II (Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews), para los estudios observacionales se utilizará la herramienta de evaluación de la calidad de los NIH (National Heart, Lung, and Blood Institute).
- h. Se realizó la discusión, conclusiones y recomendaciones.

3.6. Métodos de análisis de datos:

La información fue extraída de cada artículo y procesada en tablas de Excel, la calidad de los estudios fue evaluada fue realizada por dos autores de forma independiente. Cuando surgieron discrepancias, un tercer autor volvió a examinar los artículos utilizando las herramientas para evaluación del riesgo de sesgo de los artículos con el instrumento AMSTAR-II⁽⁴⁴⁾ y la herramienta de evaluación de la calidad de los NIH.⁽⁴⁵⁾ (Anexo 3 y 4).

3.7. Aspectos éticos:

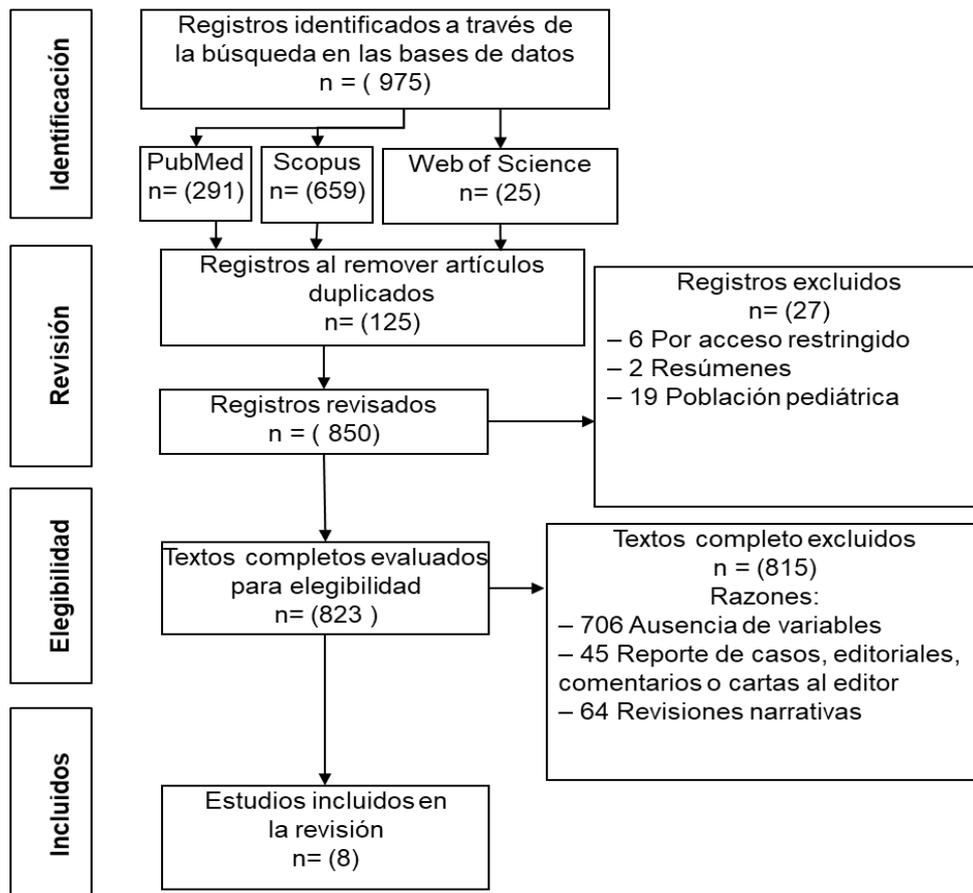
Este estudio se realizó tomando en cuenta los principios generales de probidad, respeto de la propiedad intelectual, responsabilidad y transparencia en el manejo de datos, constituidos en el código de ética en investigación de la Universidad César Vallejo,⁽⁴⁶⁾ además aprobados por la resolución directoral N°0421-2021-UCV-VA-P23-S/D, Trujillo, 19 de octubre de 2021 e informe 025-CEI-EPM-UCV-2021 comité de ética en investigación de la facultad de ciencias de la salud- escuela académico profesional de medicina. Anexo N°(5)

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se realizó la búsqueda identificándose 975 resultados potencialmente relevantes que informaron sobre complicaciones neurológicas. Tras la remoción de 125 artículos duplicados, los 850 restantes fueron filtrados por: 6 por acceso restringido, 2 resúmenes y 19 por presentar población pediátrica.

Fueron preseleccionados 823 para lectura a texto completo que fueron excluidos por: 706 por ausencia de variables; 45 por reporte de casos, editoriales, comentarios o cartas al editor; 64 revisiones narrativas. Finalmente, se incluyeron 8 estudios que brindaron información específica relacionada con los objetivos y cumplieron los criterios de elegibilidad definidos para la presente revisión sistematizada. Se siguió el diagrama de selección de PRISMA se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos



Fuente: Flujo de la selección de estudios según la declaración PRISMA.

De los ocho estudios incluidos cinco correspondieron a revisiones sistemáticas a su vez cuatro utilizaron meta-análisis. Las revisiones sistemáticas incluyeron estudios primarios con diseño observacional como estudios transversales, estudios de casos y controles, o cohortes, serie de casos. La mayoría de los estudios evaluaron manifestaciones y complicaciones neurológicas de los pacientes con enfermedad por coronavirus, además de tres estudios observacionales, donde destaca dos

retrospectivos y solo un prospectivo - consecutivo. La mayoría de los artículos provienen de autores de China (2/8), Irán (2/8). El detalle de las características de los estudios se describe en la Tabla 1.

Para la evaluación crítica de las 5 revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR-2 (ANEXO 05), considerando la calidad de los estudios de críticamente baja debido a que no se reportó información de la existencia de un protocolo de revisión, adecuada búsqueda de la literatura, lista de los estudios de exclusión, no se realizaron la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos, no se reportó fuente de financiamiento y declaración de conflicto de interés, hubo estudios que presentaron mayor heterogeneidad, no se evaluó impacto probable del sesgo de publicación. Tabla 2.

Respecto a los estudios observacionales, se evaluó los estudios incluidos, según la herramienta de evaluación de la calidad de los NIH para estudios de cohortes observacionales y transversales (ANEXO 06), considerando la calidad de los estudios de regular a bueno debido a que no se consideró la tasa de participación de las personas elegibles, no se reportó los criterios de inclusión y exclusión, además del cegamiento de los evaluadores, no se consideró ni se reportó la tasa de seguimiento. Tabla 3.

Tabla 1. Recolección de la información de cada artículo

| Autor | País | Diseño | Tipo de estudio incluido | N° Estudios | Población | Media de la edad | Síntomas y signos neurológicos al ingresó | Tiempo postinfección por SARS-CoV-2 | Reporte de complicaciones neurológicas | Significancia estadística |
|--|---------|--------|---|-------------|----------------------|---|--|-------------------------------------|--|---|
| Cagnazzo F, et al. (2021) ⁽⁴⁷⁾ | Francia | RS | Series de casos retrospectivos | 39 | 68, 361 ^a | 54 ^b (DE4,5) | Dolor de cabeza 5,4%, mialgia 5,1%, trastornos psiquiátricos 4,6%, Deterioro de la conciencia 2,8%, disfunciones olfativas y / o gustativas 2,3%, episodios cerebrovasculares agudos 1,5%, mareos 1,3%, trastornos de las raíces y plexos nerviosos, deterioro de los nervios, epilepsia <1% | ND | INFECCIÓN NO GRAVE Alteración de la conciencia 2,7 % Eventos cerebrovasculares agudos 1,9% INFECCIÓN GRAVE Alteración de la conciencia 14% Eventos cerebrovasculares agudos 4% | Alteración de la conciencia 14%, IC del 95% 12-16% frente a 2,7%, IC del 95% 1,8-3,7% ($p = 0,0001$). Eventos cerebrovasculares agudos (4%, IC del 95%: 2,6–5,6% frente a 1,9%, IC del 95%: 1,1–3%) ($p = 0,02$) |
| Nazari S, et al. (2021) ⁽⁵³⁾ | Irán | RS-MA | Estudios de cohortes, transversales, series de casos y retrospectivos | 64 | 11, 687 ^a | No críticos 48,557 Críticos 58,965 | ND | ND | Dolor de cabeza (8,69%), mareos (5,94%) y alteración de la conciencia (1,90%). | Dolor de cabeza IC 95% 0.0869 (0.0676–0.1082) ($p = <.0001$), Mareos IC 95% 0.0594 (0.0366–0.0822) ($p = <.0001$), Conciencia deteriorada IC 95% 0.0190 (0.0100–0.0279) |
| Chen X, et al. (2020) ⁽⁵⁴⁾ | China | RS | Serie de casos, estudios de casos y controles, estudios de cohortes | 92 | ND | ND | ND | ND | INFECCIÓN LEVE O MODERADA Dolor de cabeza 10.1% Mareos 6,4 % Dolor de cabeza /mareos 11,2%, Alteraciones del olfato 65,0 % Alteraciones del gusto 66,0 %, Deterioro de la conciencia 3,2 % INFECCIÓN GRAVE O CRÍTICA Dolor de cabeza 8,3 % Mareos 7,6 %, Dolor de cabeza /mareos 8.2 %, Alteraciones del olfato 3,4 % Alteraciones del gusto 3,4 %, Deterioro de la conciencia 11,9 % | Alteración del olfato 59,2% IC 95% 56,0-62,4; Alteración del gusto 50,8% IC 95% 47,6-54,3; Dolor de cabeza 20,1 % IC 95% 19,5-20,7; Mareos 7,0 % IC 95% 5,8-7,9; Dolor de cabeza /mareos 12,1 % IC 95% 9,8-14,9; Deterioro de la conciencia 5,1 % IC 95% 4,3-5,9 |

| | | | | | | | | | | |
|--|-----------|-----------------------|--|----|-------------------|----------------------------|--|---|---|---|
| Madani Neishaboori A, et al. (2020) ⁽⁵¹⁾ | Irán | RS-MA | Estudios de cohortes, transversales, series de casos | 7 | 1643 ^a | 44 - 66 | ND | ND | encefalopatía 9,14% ECV 2,59% | encefalopatía: IC del 95%: 9,14 (2,20-19,81) (p=0.0) ECV: IC del 95%: 2,59 (1,31-4,25) (p= 0,03) |
| Fatima N, et al. (2020) ⁽⁵²⁾ | EE.UU. | RS | ND | 6 | 39 ^a | 61,4 ^b (DE14,2) | ND | ND | ECV isquémico 92,3%, ECV hemorrágico 5,1%, trombosis venosa cerebral 2,6% | ND |
| Nersesjan V, et al. (2021) ⁽⁴⁸⁾ | Dinamarca | Estudio observacional | Estudio cohorte | ND | 61 ^a | 62,7 | -NO UCI Debilidad motora (7,7%), p = 0,002 Anosmia y / o ageusia 46,2% p = 0,02 - UCI Debilidad motora 54% Anosmia y / o ageusia 17,1%, - Dolor de cabeza 16,4%, - Síntomas sensoriales 4,9%, - Convulsiones 4,9% | Inicio de los síntomas: 7,2 días Admisión hospitalaria: 29,7 días | SEGUIMIENTO AL ALTA Alteración de la marcha 22,6% tetraparesia con hiporreflexia y atrofia muscular 15% SEGUIMIENTO A LOS 3 MESES Encefalopatía 31,1% polineuropatía de enfermedad crítica 13,1% | ND |
| Rifino N, et al. (2020) ⁽⁵⁰⁾ | Italia | Estudio observacional | Estudio observacional, retrospectivo | ND | 137 ^a | 64,9 ^b (DE14,0) | ND | 7 días 24,5% 8 y 14 días 21,4% 15 y 21 días 15,3% 22 y 28 días 8,2% 30,6% > 28 días > 4 semanas 70%) | ECV 38,7% (ictus isquémico y hemorrágico, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa cerebral) Enfermedades del SNP 22,6% (SGB, miopatía y neuropatía por enfermedades críticas, plexopatías braquiales y polineuropatías periféricas) Alteración del estado mental 35,8% (encefalitis necrosante) | ND |
| Mao L, et al. (2020) ⁽⁴⁹⁾ | China | Estudio observacional | Serie de casos retrospectivos | ND | 214 ^a | 52,7 ^b (DE15,5) | Mareos (16,8%) Dolor de cabeza (13,1%). Alteración del gusto (5,6%) y alteración del olfato (5,1%). | ND | INFECCIÓN NO GRAVE Lesión del músculo esquelético 4,8% Alteración de la conciencia 2,4% ECV aguda 0,8% | Lesión del músculo esquelético (19,3%) frente a (4,8%); p= <0,001 Alteración de la conciencia (14,8%) frente a (2,4%); p= <0,001 |

ECV aguda
(5,7%) frente a (0,8%),
(p = 0,03)

INFECCIÓN GRAVE

Lesión del músculo esquelético
19,3%

Alteración de la conciencia 14,8%

ECV aguda 5,7%

^a Población con COVID-19; ^b promedio; DE: desviación estándar; ND: No disponible; RS: Revisiones sistemáticas; RS-MA: Revisiones sistemáticas y metaanálisis; ECV: Enfermedad cerebrovascular

Tabla 2. Resumen de la evaluación de la calidad de los artículos con la herramienta AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas

| Año | Autor | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Q11 | Q12 | Q13 | Q14 | Q15 | Q16 | Calificación de calidad |
|------|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------------------------|
| 2021 | Cagnazzo F, et al. ⁽⁴⁷⁾ | N | N | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | N | N | E | ✓ | NM | NM | ✓ | N | N | ✓ | Críticamente baja |
| 2021 | Nazari S, et al. ⁽⁵³⁾ | N | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | N | N | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | N | ✓ | Críticamente baja |
| 2020 | Chen X, et al. ⁽⁵⁴⁾ | N | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | N | N | N | ✓ | N | NM | N | N | N | ✓ | Críticamente baja |
| 2020 | Madani Neishaboori A, et al. ⁽⁵¹⁾ | N | N | ✓ | N | ✓ | ✓ | N | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Críticamente baja |
| 2020 | Fatima N, et al. ⁽⁵²⁾ | N | N | ✓ | N | ✓ | ✓ | N | N | ✓ | N | NM | NM | N | N | NM | N | Críticamente baja |

☐ : Dominios críticos de la herramienta; ✓: Sí; N: No; NM: No Meta Análisis; E: Solo incluye EINA (Estudios de intervención no aleatorios)
Calificación de calidad: ANEXO 5

Tabla 3. Herramienta de evaluación de la calidad para estudios de cohortes observacionales y transversales

| Año | Autor | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Puntaje total | Calificación de calidad |
|------|--|---|---|---|----|---|---|---|-----|---|----|----|----|----|----|------------------|-------------------------|
| 2021 | Nersesjan V, <i>et al.</i> (Dinamarca) ⁽⁴⁸⁾ | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N/A | Y | Y | Y | N | Y | Y | 12/13 (92,3%) | Bueno |
| 2020 | Rifino N, <i>et al.</i> (Italia) ⁽⁵⁰⁾ | Y | Y | N | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | N | Y | 11/14 (78,6%) | Bueno |
| 2020 | Mao L, <i>et al.</i> (China) ⁽⁴⁹⁾ | Y | Y | N | NR | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | N | NR | Y | 10/14 (71,4%) | Regular |

CD: No puede ser determinado; N/A: No aplica; NR: no reportado; N: No; Y: Sí.

Calificación de calidad: Deficiente <50%, Regular 50-75%, Bueno ≥ 75%

Discusión

La presente revisión sistematizada identificó 08 estudios que evalúan las complicaciones neurológicas del SNC y SNP en pacientes adultos con COVID-19. Dos estudios observacionales y una revisión sistemática reportaron que los síntomas neurológicos más comunes al ingreso a nivel del SNC fueron: dolor de cabeza, mareos y alteración de la conciencia, así como para los síntomas neurológicos del SNP: alteraciones olfativas/ gustativas y con mayor frecuencia la anosmia y / o ageusia, significativamente más prevalente en pacientes que no ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) 46,2% en comparación con pacientes UCI 17,1%, $p = 0,02$, seguida de debilidad motora y mialgia⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾. Esta mayor prevalencia concuerda con los resultados realizados por Kacem I, *et al.*,⁽¹²⁾ quien menciona que la cefalea fue el síntoma neurológico más frecuente 41,1%, además de las alteraciones del olfato y el gusto en el 37,9% y el 36,8% respectivamente, Flores D, *et al.*,⁽¹⁶⁾ mencionan que la cefalea fue el síntoma neurológico más común al ingreso (41,7%), seguido de mialgia (38,5%), disgeusia (8%) y anosmia (7%). Al igual que Almqvist J, *et al.*,⁽¹³⁾ mencionan que las manifestaciones neurológicas comunes incluyen: cefalea, trastornos del gusto y el olfato y fatiga. Estos resultados porcentuales podrían diferir, debido al tamaño de la población, y en el diseño de estudio con el cual fueron abordados.

Con respecto al tiempo postinfección dos estudios observacionales de tipo prospectivo y retrospectivo reportaron que las complicaciones neurológicas se manifestaron después de una mediana de 7,2 días desde el inicio de los síntomas hasta la admisión hospitalaria y la duración media de la admisión fue de 29,7 días, además mostraron mayor prevalencia con relación a los días, 7 días 24,5%, después de 28 días 30,6% y más allá de las 4 semanas 70%.⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁰⁾ Estos estudios guardan relación con los que sostiene Flores D, *et al.*,⁽¹⁶⁾ donde describe que la mediana con respecto a la duración de los síntomas hasta el ingreso fue de 7 días. En forma similar Meppiel E, *et al.*,⁽¹⁴⁾ mencionan que las manifestaciones neurológicas aparecieron después de los primeros síntomas de coronavirus, con una mediana de 6 días en el caso de encefalopatía, 7 días en la encefalitis, 12 días en el síndrome cerebrovascular isquémico agudo y 18 días en el síndrome de Guillain-Barré. Pero no

concuerta con Frontera J, *et al.*,⁽¹⁷⁾ quienes mencionan que desarrolló una nueva afección neurológica en una mediana de 2 días desde que inició los síntomas de la enfermedad. García D, *et al.*,⁽¹⁵⁾ describen que las complicaciones ocurrieron con una media 2,5 días después del primer síntoma general, mientras que los síntomas neuromusculares aparecieron después de 10,1 días.

En el presente estudio con relación a las complicaciones neurológicas se encontró que tres revisiones sistemáticas y un estudio retrospectivo describieron que la prevalencia de la ECV aguda fue del 2,59% entre los pacientes con COVID-19 (IC del 95%: 1,31 a 4,25) ($p= 0,03$) y que los eventos cerebrovasculares agudos fueron mayores en los pacientes graves en comparación con los no graves (4%, IC del 95%: 2,6–5,6% frente a 1,9%, IC del 95%: 1,1–3%) ($p = 0.02$). Además, los que presentaron ECV debutaron con ECV isquémico 92,3%, ECV hemorrágico 5,1% y trombosis del seno venoso cerebral 2,6%. Asimismo, el ictus isquémico y la hemorragia cerebral fue significativamente mayor entre los pacientes graves 5,7% frente a 0,8%, ($p = 0,03$).⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾ Concuerta con los resultados realizados por Almqvist J, *et al.*,⁽¹³⁾ mencionaron a los trastornos cerebrovasculares que incluyen ECV isquémico y macro o microhemorragias. Asimismo, Meppiel E, *et al.*,⁽¹⁴⁾ describieron que una de las complicaciones neurológicas más frecuente es el síndrome cerebrovascular isquémico agudo 25,7%. Sangalli D, *et al.*,⁽¹¹⁾ quienes abordaron el curso clínico de pacientes hospitalizados con hemorragia cerebral e infección por coronavirus, describieron que el 13,4% tuvieron un ECV y fueron diagnosticados de HIC. Por el contrario, Frontera J, *et al.*,⁽¹⁷⁾ determinaron una menor prevalencia ECV 1,9%, al igual que Favas T, *et al.*,⁽¹⁸⁾ ECV aguda fue (2,3%; IC del 95%: 1,0 a 3,6), de los cuales la mayoría fueron ictus isquémicos (2,1%; IC del 95%: 0,9 a 3,3), seguidos de ictus hemorrágico (0,4%; IC del 95%: 0,2– 0,6) y trombosis venosa cerebral (0,3%; IC del 95%: 0,1-0,6).

Por otra parte, tres revisiones sistemáticas y dos retrospectivos reportaron alteración del estado mental en 35,8% de los pacientes con COVID-19, con

elevada frecuencia en enfermedad grave o crítica en comparación con la enfermedad leve o moderada (11,9 % frente a 3,2%). En forma similar, otros dos estudios contrastaron que la significancia fue mayor entre los pacientes graves (14%, IC del 95% 12-16% frente a 2,7%, IC del 95% 1,8-3,7%) ($p=0,0001$); (14,8 % frente a 2,4 % de pacientes no graves) ($p<0,001$). Pero menor prevalencia en dos estudios con 5,1% de los pacientes con COVID-19 y 1,90% con IC del 95%: 1,0% -2,79%.⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Comparable con los resultados realizados por García D, *et al.*,⁽¹⁵⁾ presentaron hallazgos del estado mental alterado en 23,6%, al igual que Flores D, *et al.*,⁽¹⁶⁾ encontraron delirio en 13,1% pacientes.

Acerca de otras complicaciones a nivel del SNC, en relación con el dolor de cabeza fueron abordados por dos revisiones sistemáticas quienes encontraron una elevada frecuencia (8,69% con IC del 95%: 6,76% -10,82%) ($p<.0001$). Además, dicha complicación fue mayor en la enfermedad leve o moderada en comparación con la grave o crítica (10,8% frente a 8,3%).⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Concuera con los resultados realizados por García D, *et al.* (12,9%)⁽¹⁵⁾, Favas T, *et al.* (14,7%)⁽¹⁸⁾; Yassin A, *et al.* (12,1%)⁽¹⁹⁾. Por otro lado, describieron que la prevalencia de encefalopatía fue de 9,14%. Asimismo, se realizó un seguimiento de las complicaciones al alta y a los 3 meses post alta, describiendo como complicación con mayor frecuencia a encefalopatía 31,1% a los 3 meses post alta.⁽⁴⁸⁾⁽⁵¹⁾ Concuera con los resultados presentados por Yassin A, *et al.* (9,4%)⁽¹⁹⁾, Meppiel E, *et al.* (30,2%)⁽¹⁴⁾.

Con respecto a los mareos, fueron solo dos revisiones sistemáticas que describieron esta complicación en 5,94%, IC del 95%: 3,66% -8,22% ($p<.0001$), además se presentó en un 7,0 % de manera general con mayor frecuencia en la enfermedad grave o crítica en comparación con la enfermedad leve o moderada (7,6 % frente a 6,4 %).⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾ Guardan relación con los resultados presentados por Favas T, *et al.* (6,1%; IC del 95%: 3,1 a 9,2),⁽¹⁸⁾ Yassin A, *et al.* (11,3%, IC del 95%, 8,5 a 15,0%).⁽¹⁹⁾

En cuanto a las complicaciones a nivel del SNP, en relación alteraciones del

olfato y del gusto fue abordado por una revisión sistemática quien informó sobre alteraciones del olfato 59,2% y del gusto 50,8%, además se presentaron con mayor frecuencia en la enfermedad leve o moderada en comparación con la enfermedad grave o crítica (65,0% frente a 3,4%), (66,0% frente a 3,4%) respectivamente.⁽⁵⁴⁾ Comparado con los resultados presentados por Kacem I, *et al.*,⁽¹²⁾ alteraciones del olfato 37,9% y del gusto 36,8%; Favas T, *et al.*,⁽¹⁸⁾ alteraciones del olfato (35,8%; IC del 95%: 21,4 a 50,2), y del gusto (38,5%; IC del 95%: 24,0 a 53,0); Yassin A, *et al.*,⁽¹⁹⁾ alteración del gusto (19,6, IC del 95%, 3,8 a 60,1%), alteración del olfato (18,3, IC del 95%, 15,4 a 76,2%), muestra cifras por debajo de 50 %, en relación con los resultados encontrados, lo cual se atribuye a los diferentes diseños de estudio y/o población de estudio.

Por lo que se refiere a las demás complicaciones del SNP: 22,6% reporta a las polineuropatías (miopatía y neuropatía por enfermedades críticas, plexopatías braquiales y polineuropatías periféricas) y SGB, con mayor frecuencia polineuromiopatía de enfermedad crítica 13,1%. Además, lesión del músculo esquelético fue significativamente mayor entre los pacientes graves 19,3% frente a 4,8%, ($p = <0,001$).⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾ Comparado con los resultados presentados Meppiel E, *et al.*,⁽¹⁴⁾ una complicación frecuente del SNP: SGB 6,8%, presente en menor porcentaje con lo encontrado en esta revisión, para el caso de las polineuropatías y lesión del músculo esquelético no guarda relación con estudios previos, debido a que no reporta esta complicación en sus resultados.

V. CONCLUSIONES

Esta revisión muestra mayor prevalencia de las complicaciones a nivel del SNC como la alteración de la conciencia y los episodios cerebrovasculares agudos quienes fueron significativamente mayores entre los pacientes con una infección grave, seguida de encefalopatía.

Con respecto a las complicaciones a nivel del SNP mostró mayor prevalencia las alteraciones del olfato y del gusto, quienes a su vez se presentaron con más frecuencia en la enfermedad leve o moderada.

Se observó que las cinco revisiones sistemáticas fueron consideradas críticamente bajas, presentando más de una debilidad dominios críticos la cual las hace no confiables, mientras que las tres restantes relacionadas a estudios observacionales estuvieron de regular a bueno.

VI. RECOMENDACIONES

Debido a la mayor prevalencia de las complicaciones a nivel del SNC, es necesario el seguimiento posterior de manera periódica a los pacientes post covid, para identificar complicaciones o secuelas.

Realizar nuevas búsquedas sistemáticas o estudios de tipo cohorte prospectivo para lograr determinar las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2.

Regirse por el rigor metodológico para guiar la investigación con el uso herramientas y/o protocolos evitando generar sesgos o errores sistemáticos en la investigación clínica.

Difundir la información recogida del presente estudio con la finalidad que sirva como antecedente para futuros estudios de la misma línea.

REFERENCIAS

1. Park S. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr* [online periodical] 2020 apr [cited 2021 may 12]; 63 (4): 119-124. DOI: 10.3345 / cep.2020.00493
2. Quiroz V, Amarales C. Compromiso neurológico en infección por COVID-19 en pacientes pediátricos. *Rev Chil Pediatr*. [publicación periódica en línea] junio 2020 [citado 12 mayo de 2021]; 91(4):614-619. DOI: 10.32641/rchped.vi91i4.2526
3. Yang Y, Parkins M, Canakis A, Aroniadis O, Yadav D, Dixon R, *et al*. Outcomes of COVID-19 Among Hospitalized Health Care Workers in North America. *JAMA Netw Open*. [online periodical] jan 2021 [cited 2021 may 12]; 4 (1): e2035699. DOI: 10.1001 / jamanetworkopen.2020.35699
4. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, *et al*. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med* [online periodical] 2021 may [cited 2021 jul 16]; 19(1): 1-13. DOI: 10.1186/s12916-021-02003-7
5. Kalra R, Dhanjal J, Meena A, Kalel V, Dahiya S, Singh B, *et al*. COVID-19, neuropathology, and aging: SARS-CoV-2 neurological infection, mechanism, and associated complications. *Front. Aging Neurosci*. [online periodical] 2021 jun [cited 2021 jul 16]; 13: 273. DOI: 10.3389/fnagi.2021.662786
6. Del Rio C, Collins L, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. [online periodical] 2020 oct. *JAMA*. [cited 2021 may 12]; 324 (17): 1723-1724. DOI: 10.1001 / jama.2020.19719
7. Logue J, Franko N, McCulloch D, McDonald D, Magedson A, Wolf C, *et al*. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*.

- [online periodical] 2021 feb. [cited 2021 may 12]; 4(2): e210830. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
8. Panda P, Sharawat I, Panda P, Natarajan V, Bhakat R, Dawman L. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr* [online periodical] 2020 sep [cited 2021 jul 16]; 2020: fmaa070. DOI: 10.1093/tropej/fmaa070
 9. SeyedAlinaghi S, Afsahi A, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med* [online periodical] 2020 jan [cited 2021 jul 16]; 9(1): e14. DOI: 10.22037/aaem.v9i1.1058
 10. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi N, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* [online periodical] 2021 feb [cited 2021 jul 16]; 740:101995. DOI: 10.1016/j.tmaid.2021.101995
 11. Sangalli D, Martinelli-Boneschi F, Versino M, Colombo I, Ciccone A, Beretta S, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on acute intracerebral haemorrhage in northern Italy. *J Neurol Sci.* [online periodical] 2021 may. [cited 2021 may 12]; 426 (2021): 117479. DOI: 10.1016 / j.jns.2021.117479
 12. Kacem I, Gharbi A, Harizi C, Souissi E, Safer M, Nasri A, et al. Characteristics, onset, and evolution of neurological symptoms in patients with COVID-19. *Neurol Sci* [online periodical] 2020 nov. [cited 2021 may 12]; 42,1 (2021): 39-46. DOI: 10.1007 / s10072-020-04866-9
 13. Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, Klironomos S, Kollia E, Öhberg C, et al. Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol* [online periodical] 2020 oct [cited 2021 may 12]; 7(10): 2057–2071. DOI: 10.1002/acn3.51166
 14. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect.* [online periodical] 2021 mar [cited 2021 may 12];

27(3):458-466. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.005.

15. García D, Abildúa M, Aguirre M, Fernández S, Moncó J, Guijarro-Castro C, *et al.* Neurological presentations of COVID-19: findings from the spanish society of neurology neuroCOVID-19 registry. *J Neurol Sci* [online periodical] 2021 apr [cited 2021 may 24]; 423:117283. DOI: 10.1016 / j.jns.2020.117283
16. Flores F, García M, Valdés S, Viguera A, Domínguez R, Panamá D, *et al.* Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico city. *PLoS One* [online periodical] 2021 apr [cited 2021 may 24]; 16 (4): e0247433. DOI: 10.1371/journal.pone.0247433
17. Frontera J, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Vernetti M, *et al.* A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in new york city. *Neurology* [online periodical] jan 2021 [cited 2021 may 24]; 96(4):e575-e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979
18. Favas T, Dev P, Chaurasia R, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, *et al.* Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* [online periodical] 2020 Dec [cited 2021 may 12]; 41(12):3437-3470. DOI: 10.1007/s10072-020-04801-y
19. Yassin A, Nawaiseh M, Shaban A. Alsherbini K, El-Salem K, Soudah O. *et al.* Neurological manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology* [online periodical] 2021 march [cited 2021 jul 16]; 21:138. DOI: 10.1186/s12883-021-02161-4
20. Ortiz Z. ¿Qué son las revisiones sistemáticas? Publicaciones CIE. Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. Julio 2005. [consultado 16 julio 2021]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar>
21. Vidal M, Oramas J, Borroto R. Revisiones sistemáticas. *Educ Med Super* [Internet]. 2015 Mar [citado 2021 Jul 16]; 29(1): 198-207. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412015000100019&lng=es.

22. McIntosh K, COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. UpToDate [updated: **May 14, 2021** cited **2021 May 12**] available in: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention?search=COVID-19&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=8
23. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C, Stevens J, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* [online periodical] 2021 apr [cited 2021 may 12]; 27(4):601-615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
24. Fernández C, Oñate M, Fernández P, Velasco M, Corral de la Calle M, Franco Á, *et al.* SARS-CoV-2: cómo es, cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *Radiología* [publicación periódica en línea] nov. 2020 [citado 12 de mayo de 2021]; 63 (2):115-126 DOI: 10.1016/j.rx.2020.10.006
25. Orrú G, Conversano C, Malloggi E, Francesconi F, Ciacchini R, Gemignani A. Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* [online periodical] 2020 sep [cited 2021 may 12]; 17(18):6688. DOI: 10.3390/ijerph17186688
26. Carod J. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev. neurol.* [publicación periódica en línea] abr 2020 [citado 24 de mayo de 2021]; 70(9): 311-322. Disponible en: <https://www.svnps.org/wp-content/uploads/2020/05/bx090311.pdf>
27. Pacheco M, Soto L, Harrington C, Flores Y, Villegas M, León A. *et al.* Elucidating the neuropathologic mechanisms of SARS-CoV-2 infection. *Front Neurol* [online periodical] abr 2021 [cited 2021 may 24]; 12:444. DOI: 10.3389/fneur.2021.660087

28. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* [online periodical] august 2020. [cited 2021 may 12]; 370: m3026. DOI:10.1136/bmj.m3026
29. Datta S, Talwar A, Lee J. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA*. [online periodical] 2020 nov. [cited 2021 may 12]; 324(22):2251-2252. DOI: 10.1001/jama.2020.22717
30. The National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] [updated Published: 18 December 2020 cited 2021 May 12] available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/Rationales>
31. Mark E, Mikkelsen M, Abramoff B. COVID-19: Evaluation and management of adults following acute viral illness. UpToDate [updated: Apr 26, 2021, cited 2021 May 12] available in: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-evaluation-and-management-of-adults-following-acute-viral-illness#H1200905678>
32. Chen X, Laurent S, Onur O, Kleineberg N, Fink G, Schweitzer F, *et al.* A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol* [online periodical] 2020 jul. [cited 2021 may 12]; 268(2): 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
33. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol Int* [online periodical] mar 2021 [cited 2021 may 24]; 13 (1): 102-119. DOI: 10.3390/neurolint13010010
34. Spence J, De Freitas G, Pettigrew L, Ay H, Liebeskind D, Kase C, *et al.* Mechanisms of Stroke in COVID-19. *Cerebrovasc Dis* [online periodical] 2020 jul [cited 2021 may 24]; 49 (4): 451-458. DOI: 10.1159/000509581
35. Lee S, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19.

- CMAJ [online periodical] 2020 may. [cited 2021 may 24]; 192 (21): E583.
DOI: 10.1503 / cmaj.200685
36. Beyrouiti R, Adams M, Benjamin L, Cohen H, Farmer S, Goh Y, *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [online periodical] 2020 aug [cited 2021 may 24]; 91 (8): 889–891. DOI: 10.1136 / jnnp-2020-323586
37. Abenza M, Atienza S, Carvalho G, Erro M, Imaz L, Freire E, *et al.* Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology's COVID-19 registry. *Neurologia* [online periodical] 2021 feb. [cited 2021 may 24]; 36(2): 127–134. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.11.013
38. Li Z, Li X, Shen J, Chan M, Wu W. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19: an up-to-date systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int* [online periodical] 2021 mar. [cited 2021 may 12]; 28(17):20939-20944. DOI: 10.1007/s11356-021-13233-w
39. Dono F, Nucera B, Lanzone J, Evangelista G, Rinaldi F, Speranza R, *et al.* Status epilepticus and COVID-19: a systematic review. *Epilepsy Behav* [online periodical] 2021 mar. [cited 2021 may 12]; 118: 107887. DOI: 10.1016 / j.yebeh.2021.107887
40. Urrutia G, Bonfill X. Declaración Prisma: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. [publicación periódica en línea] mar. 2010 [citado 2021 mayo 12]; 135(11):507-511. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015
41. Palmatier R, Houston M, Hulland J. Review articles: purpose, process, and structure. *J. of the Acad. Mark. Sci.* [online periodical] 2018 mar. [cited 2021 Sep. 29]; 46:1–5. DOI: 10.1007/s11747-017-0563-4

42. World Health Organization. Questions and Answers, Mental health: neurological disorders [updated: May 2016], [cited 2021 may 12] Available in: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/mental-health-neurological-disorders>
43. Martín Cañón M, Buitrago Q. La pregunta de investigación en la práctica clínica: guía para formularla. Rev. Colomb. Psiquiat. [publicación periódica en línea] 2018 [citado 16 de julio de 2021]; 47 (3):193-200. DOI: 10.1016/j.rcp.2016.06.004
44. Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. [online periodical] 2017 Sep 21 [cited 2021 jul 16]; 358: j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
45. National Institutes of Health. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. Retrieved from <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
46. Universidad César Vallejo. Código de Ética en Investigación. Trujillo; 2021. Disponible en: <https://www.ucv.edu.pe/wp-content/uploads/2020/11/RCUN%C2%B00262-2020-UCV-Aprueba-Actualizaci%C3%B3n-del-C%C3%B3digo-%C3%89tica-en-Investigaci%C3%B3n-1-1.pdf>
47. Cagnazzo F, Arquizan C, Derraz I, Dargazanli C, Lefevre P, Riquelme C, et al. Neurological manifestations of patients infected with the SARS-CoV-2: a systematic review of the literature. J Neurol. [online periodical] 2021 aug; [cited 2021 oct 15]; 268(8):2656-2665. DOI: 10.1007/s00415-020-10285-9.
48. Nersesjan V, Amiri M, Lebech A, Roed C, Mens H, Russell L, et al. Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. J Neurol. [online periodical] 2021 Sep; [cited 2021 oct 15]; 268(9):3086-3104. DOI: 10.1007/s00415-020-

10380-x.

49. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* [online periodical] 2020 Jun; [cited 2021 oct 15]; 77(6):683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
50. Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol.* [online periodical] 2021 jul; [cited 2021 oct 15]; 268(7):2331-2338. DOI: 10.1007/s00415-020-10251-5.
51. MadaniNeishaboori A, Moshrefiaraghi D, Mohamed Ali K, Toloui A, Yousefifard M, Hosseini M. Central Nervous System Complications in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis based on Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* [online periodical] 2020 jun [cited 2021 oct 15]; 8(1): e62. available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7587989/>
52. Fatima N, Saqqur M, Qamar F, Shaukat S, Shuaib A. Impact of COVID-19 on neurological manifestations: an overview of stroke presentation in pandemic. *Neurol Sci.* [online periodical] 2020 oct [cited 2021 oct 15]; 41(10):2675-2679. DOI: 10.1007/s10072-020-04637-6.
53. Nazari S, Azari Jafari A, Mirmoeeni S, Sadeghian S, Heidari ME, Sadeghian S, Assarzagdegan F, et al. Central nervous system manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* [online periodical] 2021 may [cited 2021 oct 15]; 11(5): e02025. doi: 10.1002/brb3.2025.
54. Chen X, Laurent S, Onur O, Kleineberg N, Fink G, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol.* [online periodical] 2021 feb [cited 2021 oct 15]; 268(2):392-402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3.

Anexo 1

Tabla 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADORES | ESCALA DE MEDICIÓN |
|---|---|--|---|--|
| <p>Complicaciones neurológicas</p> | <p>Son afecciones que comprometen el sistema nervioso central y periférico; afectado por numerosas infecciones: bacterias, virus, hongos y parásitos. Asimismo, presentan síntomas neurológicos debido a la infección en sí misma o a la respuesta inmunitaria. ⁽⁴²⁾</p> | <p>Se considerarán todos los artículos de investigación indexados en las bases de datos científicas que hagan referencia al origen anatómico de afección, tiempo y la forma clínica de presentación de las complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2.</p> | <p>SEGÚN EL TIEMPO: ⁽³⁰⁾⁽³¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hasta 4 semanas - De 4 a 12 semanas. - Mayor 12 semanas <p>SEGÚN SU ORIGEN ANATÓMICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sistema Nervioso Central - Sistema Nervioso Periférico <p>SEGÚN SU FORMA DE PRESENTACIÓN:</p> <p>Complicaciones neurológicas inespecíficas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Alteración del estado mental - Mareos - Disminución del nivel de conciencia, - Ageusia - Anosmia - Mialgia - Fatiga <p>Complicaciones neurológicas específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones cerebrovasculares - Hemorragia subaracnoidea | <p>Cuantitativa de Razón</p> <p>Cualitativa nominal</p> <p>Cualitativa nominal</p> |

| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragia cerebral masiva - Encefalopatía - Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda - Encefalitis - Encefalitis del receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDAR) - Meningitis / Encefalitis - Mielitis aguda <p>Trastornos desmielinizantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Guillain-Barré - Síndrome de Miller Fisher - Desmielinización del SNC <p>Convulsiones</p> <p>Polineuropatía simétrica</p> <p>Rabdomiólisis</p> | |
|--|--|--|---|--|

ANEXO N° 2

Algoritmos de búsqueda

Algoritmo PubMed

((("post-acute COVID-19 syndrome" OR "long-COVID" OR "long-haul COVID" OR "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" OR "chronic COVID syndrome" OR "post-acute COVID19 syndrome" OR "long hauler COVID" OR "long COVID" OR "long haul COVID" OR "post-acute COVID syndrome")) OR (("COVID-19" OR "2019 novel coronavirus disease" OR "COVID19" OR "COVID-19 pandemic" OR "SARS-CoV-2 infection" OR "COVID-19 virus disease" OR "2019 novel coronavirus infection" OR "2019-nCoV infection" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "2019-nCoV disease" OR "COVID-19 virus infection")))) AND (("Nervous System" OR "Nervous System Diseases" OR "Central Nervous System Diseases" OR "Peripheral Nervous System Diseases"))

Algoritmo Scopus

(TITLE-ABS-KEY ("long-COVID")) OR ((TITLE-ABS-KEY ("Infección por SARS-CoV-2")) OR (TITLE-ABS-KEY ("COVID-19"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Nervous System Diseases")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Central Nervous System Diseases")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Peripheral Nervous System Diseases"))))

Algoritmo Web of Science

(ALL=(("post-acute COVID-19 syndrome" OR "long-COVID" OR "long-haul COVID" OR "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" OR "chronic COVID syndrome" OR "post-acute COVID19 syndrome" OR "long hauler COVID" OR "long COVID" OR "long haul COVID" OR "post-acute COVID syndrome")))) AND ALL=((("Nervous System" OR "Nervous System Diseases" OR "Central Nervous System Diseases" OR "Peripheral Nervous System Diseases")))

ANEXO N° 3

Figura 2. Herramienta para evaluación de sesgos para revisiones sistemáticas: AMSTAR

1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?

| Si | Opcional | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Población | <input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Intervención | | |
| <input type="checkbox"/> Comparación | | |
| <input type="checkbox"/> Resultado (Outcome) | | |

2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?

| Sí Parcial | Si | |
|---|---|---|
| Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente: | Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado: | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Pregunta(s) de la revisión | <input type="checkbox"/> Un meta-análisis / plan de síntesis, si aplicara, y | |
| <input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda | <input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad | |
| <input type="checkbox"/> Criterios de inclusión / exclusión | <input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del | |
| <input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo | | |

3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?

| Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones: | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), o | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA), o | |
| <input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos: ECA y EINA | |

4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?

| Para sí parcial (TODO lo siguiente): | Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente): | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación) | <input type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda | <input type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios | |
| <input type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma) | <input type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio | |
| | <input type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese | |
| | <input type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo | |

5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?

| Para sí, UNA de las siguientes: | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor | |

6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?

| Para sí, UNA de las siguientes: | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o | <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor | |

7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?

| Para sí parcial (TODO lo siguiente): | Para sí, también describe (TODO lo siguiente): | |
|--|---|---|
| <input type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión | <input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No |

8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?

| Para sí parcial (TODO lo siguiente): | Para sí, también describe (TODO lo siguiente): | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Poblaciones | <input type="checkbox"/> Población en detalle | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Intervenciones | <input type="checkbox"/> Ámbito del estudio | |
| <input type="checkbox"/> Comparadores | <input type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento | |
| <input type="checkbox"/> Resultados | <input type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente) | |
| <input type="checkbox"/> Diseños de investigación | | |

9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?

| Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) | | |
|---|---|---|
| Para sí parcial debe haber valorado: | Para sí, también debe haber valorado: | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA |
| <input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y | <input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y | |
| <input type="checkbox"/> cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas) | <input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA |
| Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA) | | |
| Para sí parcial debe haber valorado: | Para sí, también debe haber valorado: | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Sí Parcial <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sólo incluye EINA |
| <input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y | <input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y | |
| <input type="checkbox"/> sesgo de selección | <input type="checkbox"/> reporte selectivo entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos | |

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?

| Para sí: | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue reportado por los autores del estudio, también califica | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No |

11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?

| Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) | | |
|--|--|---|
| Para sí: | | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis |
| <input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y | | |
| <input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e | | |
| <input type="checkbox"/> investigaron las causas de la heterogeneidad | | |
| Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) | | |
| Para sí: | | <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis |
| <input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y | | |
| <input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y | | |
| <input type="checkbox"/> combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustadas por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y | | |
| <input type="checkbox"/> reportaron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión | | |

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?

| | |
|---|---|
| Para sí: | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto | <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis |

13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?

| | |
|---|-----------------------------|
| Para sí: | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados. | |

14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?

| | |
|---|-----------------------------|
| Para sí: | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión. | |

15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?

| | |
|--|---|
| Para sí: | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No Meta-Análisis |

16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

| | |
|---|-----------------------------|
| Para sí: | <input type="checkbox"/> Sí |
| <input type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o | <input type="checkbox"/> No |
| <input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses. | |

Cuadro 1. Dominios críticos de la herramienta AMSTAR-2

| | |
|----|---|
| 1. | Protocolo registrado antes de la revisión (ítem 2) |
| 2. | Adecuada búsqueda en la literatura (ítem 4) |
| 3. | Justificación de los estudios excluidos (ítem 7) |
| 4. | Riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos (ítem 9) |
| 5. | Métodos meta-analíticos apropiados (ítem 11) |
| 6. | Consideración del riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de la revisión (ítem 13) |
| 7. | Evaluación de la presencia y el impacto probable del sesgo de publicación (ítem 15) |

Tabla 1. Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión

| CONFIANZA | JUSTIFICACIÓN |
|-------------------|--|
| Alta | Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles. |
| Media | Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles. |
| Baja | Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles |
| Críticamente Baja | Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es confiable |

RS: revisión sistemática

ANEXO N° 4

Figura 3. herramienta de evaluación de la calidad de los NIH (National Heart, Lung, and Blood Institute).

| CRITERIOS | Si | No | Otro (CD, NR, NA) * |
|--|----|----|---------------------------|
| 1. ¿La pregunta de investigación o el objetivo de este artículo se expresaron claramente? | | | |
| 2. ¿Se especificó y definió claramente la población de estudio? | | | |
| 3. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50%? | | | |
| 4. ¿Se seleccionaron o reclutaron todos los sujetos de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo período de tiempo)? ¿Se preespecificaron los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes? | | | |
| 5. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de varianza y efecto? | | | |
| 6. Para los análisis de este documento, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de que se midieran los resultados? | | | |
| 7. ¿Fue el plazo suficiente para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si existiera? | | | |
| 8. Para exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿examinó el estudio diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como variable continua)? | | | |
| 9. ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio? | | | |
| 10. ¿Se evaluaron las exposiciones más de una vez a lo largo del tiempo? | | | |
| 11. ¿Las medidas de resultado (variables dependientes) estaban claramente definidas, eran válidas, confiables y se implementaron de manera consistente en todos los participantes del estudio? | | | |
| 12. ¿Los evaluadores de resultados estaban cegados al estado de exposición de los participantes? | | | |
| 13. ¿Las pérdidas durante el seguimiento después del inicio del estudio fueron del 20% o menos? | | | |
| 14. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave por su impacto en la relación entre exposición (es) y resultado (s)? | | | |
| *CD: No puede ser determinado; N/A: No aplica; NR: no reportado; N: No; Y: Sí | | | |
| Calificación de calidad: Deficiente <50%, Regular 50-75%, Bueno ≥ 75% | | | |

ANEXO N° 5 : resoluciones de aprobación



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESOLUCIÓN DIRECTORAL N°0421-2021-UCV-VA-P23-S/D

Trujillo, 19 de octubre de 2021

VISTOS, los Informes que emiten los Miembros del Jurado designados para tal fin, aprobando los Proyectos de Investigación del Programa de Estudios de Medicina;

CONSIDERANDO:

Que, por Resolución de Facultad N° 0223-2018/UCV-FFCCMM del 02 de julio del dos mil dieciocho, se implementan las directivas que deben cumplir los Programas de Estudios adscritos a la Facultad de Ciencias de la Salud, dispuestas mediante Resolución de Directorio N° 0020-2018/UCV del 05 de abril del dos mil dieciocho, en el sentido que serán las Direcciones de los Programas de Estudios, quienes emitan las Resoluciones, relacionadas con los Proyectos de Investigación;

Que la Resolución de Vicerrectorado de Investigación N° 013-2018-VI-UCV del dos de marzo del dos mil dieciocho en su Capítulo denominado "De la Experiencia Curricular", numeral nueve (Proyecto de Investigación o su equivalente); precisa que en Pregrado, la evaluación y calificación de los Proyectos de Investigación se regirán por las directivas vigentes otorgadas por el Vicerrectorado de Investigación y que, la nota será única y está sujeta al dictamen dado por el Jurado después de la sustentación respectiva;

Que, vencido el plazo otorgado para la revisión y evaluación de los proyectos de investigación, por parte del Jurado designado por resolución; en concordancia con la normatividad vigente, debe aprobarse mediante resolución los Proyectos de Investigación (Plan de Tesis) que se examinaron;

Que la aprobación de un Proyecto de Investigación, deberá constar en el Dictamen respectivo o Acta de Aprobación respectiva, refrendada por las firmas y sellos de los integrantes del Jurado designado; extendiéndose en consecuencia la resolución de aprobación que corresponde;

Que, la Dra. Amalia Guadalupe Vega Fernández, Directora del Programa de Estudios de Medicina, HA DISPUESTO se extienda la Resolución respectiva en concordancia con lo expuesto en los considerandos que anteceden;

Estando a lo expuesto y dispuesto, de conformidad con las atribuciones y funciones que se les ha conferido a las Direcciones de los Programas de Estudios de la Universidad César Vallejo;

SE RESUELVE:

Art. 1º APROBAR los PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN que enseguida se detallan:

| APELLIDOS Y NOMBRES | PROYECTO DE INVESTIGACIÓN | ASESOR (ES) | JURADOS |
|---------------------------------|---|--|---|
| DIAZ SOPLOPUCO, ARELI ARLENE | FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y GINECOOBSTÉTRICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL POR RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS. REVISIÓN SISTEMATIZADA. | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: MGTR. EDINSON DANTE MEREGILDO RODRIGUEZ. SECRETARIO: MGTR. CARLOS JESUS TORO HUAMANCHUMO. VOCAL: DRA. NELIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCIA. |

| APellidos y Nombres | PROYECTO DE INVESTIGACIÓN | ASESOR (ES) | JURADOS |
|--------------------------------|--|--|---|
| ESPINOZA RODRÍGUEZ, SINDY | TRABAJO DE PARTO PROLONGADO Y PUNTUACIÓN DE APGAR EN NEONATOS A TÉRMINO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BÁSICAS LA NORIA, TRUJILLO 2020 | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: DRA. ANA MARÍA CHIAN GARCÍA SECRETARIA: DRA. ANA VILMA PERALTA IPARRAGUIRRE VOCAL: DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA |
| FERRER ARROYO, EVERT | "FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A PTERIGION EN PACIENTES DE 30 A 59 AÑOS QUE SERÁN ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL JERUSALÉN DURANTE LOS MESES DE MAYO A SEPTIEMBRE - 2021" | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: MGTR. LUIS ORLANDO CARNERO ARROYO SECRETARIO: MGTR. EDUARDO FRANCISCO ESCOBEDO SOLÍS VOCAL: DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA |
| GAMEZ MELGAREJO, LESLY KAREN | ANEMIA GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA ITU | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: DRA. MARÍA ROCÍO DEL PILAR LLAQUE SÁNCHEZ SECRETARIA: DRA. LADYS KARIM SANTOS REBAZA VOCAL: DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA |
| GARCÍA CONQUI, XIOMARA ZARELA | NIVEL DE CONOCIMIENTO Y PRÁCTICAS DE BIOSEGURIDAD SOBRE COVID-19 EN COMERCIANTES DEL MERCADO LA HERMELINDA TRUJILLO, 2021 | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: DRA. OFELIA MAGDALENA CORDOVA PAZ SOLDÁN SECRETARIO: MGTR. MANUEL BERTONI CHÁVEZ RIMARACHÍN VOCAL: DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA |
| GARCÍA GONZÁLEZ, MARCO ANTONIO | COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POSTINFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES ADULTOS: REVISIÓN SISTEMATIZADA | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: DR. RAÚL HÉCTOR MONTALVO OTIVO SECRETARIO: MGTR. GUIDO JEAN PIERRE BENDEZÚ QUISPE VOCAL: DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA |
| ITA ACEDO, CLAUDIA ASUNCIÓN | TRASTORNO DE ANSIEDAD Y TRASTORNO DEL SUEÑO EN PADRES DE LA INSTITUCIÓN EDUCATIVA INICIAL MARÍA CANDELARIA DEL VILLAR - CARAZ, 2021 | DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA | PRESIDENTE: DR. IVÁN MONTES ITURRIZAGA SECRETARIO: MGTR. FRANCO ERNESTO LEÓN JIMÉNEZ VOCAL: DRA. NÉLIDA MILLY ESTHER OTINIANO GARCÍA |

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE.



Amalia Vega
Dra. Amalia Vega Fernández
 Directora de Escuela Profesional
 Medicina

DISTRIBUCIÓN: Autor (a), Jurados, Asesor (es) y Archivo.

Informe 025-CEI-EPM-UCV-2021

Visto, el proyecto de investigación "**Complicaciones neurológicas postinfección por SARS-CoV-2 en pacientes adultos: Revisión sistemática**", presentado por el estudiante de la Escuela de Medicina **Marco Antonio García González**; fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina, de la Universidad César Vallejo, se aceptan las mejoras presentadas con lo que se ha encontrado que cumple con los estándares de la ética establecidas en las normas de la Universidad, nacionales e internacionales.

El trabajo de investigación considera los aspectos de conducta responsable en investigación científica.

Por tanto, se concluye en declarar el proyecto APROBADO por el Comité de Ética

Trujillo, 11 de Octubre, 2021



Firmado digitalmente por:
TRESIERRA AYALA Miguel
Angel FAU 20131257750 hard
Motivo: Soy el autor del
documento
Fecha: 13/10/2021 10:16:25-0500

Dr. Miguel Angel Tresierra Ayala
Presidente del Comité de Ética