

Convulsiones de nueva aparición asociadas con COVID-19: una revisión sistemática

Sánchez-Merino, Antonio¹; Huerta-Martínez, Miguel Ángel²; Zabava, Alexandru Ovidiu³

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Granada (UGR)

² Departamento de Farmacología e Instituto de Neurociencias, Facultad de Medicina y Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada (UGR)

³ Institut für Biologie, Karl-Franzens Universität Graz | Universidad de Granada (UGR)

Resumen

Introducción

La COVID-19 es un ejemplo de enfermedad infecciosa de nueva aparición con capacidad pandémica. Aunque ya hay numerosos estudios sobre esta enfermedad el foco actual está en relacionar la enfermedad con posibles secuelas a largo plazo, así como, con manifestaciones neurológicas. Por este motivo, el objetivo de nuestro trabajo es estudiar la relación entre la infección por el virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de convulsiones de nueva aparición, es decir, en pacientes que previamente no habían sido diagnosticados con epilepsia.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos y preprints en las bases de datos MedLine, Scopus y Web of Science entre el 24 de febrero y el 7 de marzo del 2021. Los términos MeSH y palabras clave empleados a la hora de realizar la búsqueda fueron: ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("Seizures" OR "Status Epilepticus" OR "Electroencephalography" OR "EEG") NOT ("Epilepsy").

Resultados

Se incluyeron 21 estudios en la revisión sistemática tras realizar el cribado. Se estimó que aproximadamente el 2,9 % de pacientes con COVID-19 y con síntomas neurológicos tuvo un cuadro convulsivo de nueva aparición, y que un 0,67 % de los casos con COVID-19 cursó con convulsiones de nueva aparición. Los síntomas coexistentes más comunes entre estos pacientes fueron fiebre, vómitos, tos y malestar general. El tratamiento con antiepilépticos fue clave para la mejoría del estado de salud de los pacientes que desarrollaron convulsiones de nueva aparición.

Conclusión

Con los escasos datos disponibles, actualmente es imposible establecer una asociación directa entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de convulsiones de nueva aparición. Tampoco se puede afirmar todavía el mecanismo fisiopatológico causante de las convulsiones. En cambio, se puede concluir que generalmente estas convulsiones se revierten exitosamente con tratamiento farmacológico antiepiléptico y los pacientes suelen evolucionar positivamente.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, secuelas neurológicas, convulsiones, *status epilepticus*.

1. Introducción

Las enfermedades infecciosas constituyen un problema a nivel global, especialmente por la aparición de nuevos agentes infecciosos potencialmente peligrosos (1). El género de los betacoronavirus es un ejemplo de familia de enfermedades emergentes con capacidad pandémica (2): en 2002 el Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV), en 2012 el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) (3, 4), y en 2019 los primeros casos del SARS-CoV-2 (5, 6). Este último virus fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 (6).

Los artículos que analizaron las características clínicas del primer brote de SARS-CoV-2 reportaron una alta incidencia de síntomas bastante inespecíficos como fiebre, tos, dificultad respiratoria o diarrea (7-9), sin mención alguna respecto a manifestaciones neurológicas. Las primeras manifestaciones neurológicas se evaluaron por primera vez en Mao et al. 2020 (10), donde se estimó que aparecían en un 36 % de pacientes con COVID-19. Los síntomas más comunes encontrados fueron mareos, dolor de cabeza, pérdida de gusto y pérdida de olfato. Además, en dicho artículo se reporta el primer caso de convulsiones asociadas a la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de las revisiones posteriores reportan alteraciones neurológicas muy diversas

(dolor de cabeza, mareos o alteración del nivel de conciencia), con una prevalencia mucho más baja en comparación con las complicaciones respiratorias (11, 12). Por este motivo, las manifestaciones neurológicas se notificaron más tarde.

En cuanto a la fisiopatología, no se conoce con exactitud la ruta neuroinvasiva exacta del SARS-CoV-2. Se han sugerido principalmente dos rutas hipotéticas: la diseminación neural (Figuras 1 y 2) a través del nervio olfatorio y la placa cribiforme, ruta que ya fue demostrada con anterioridad para el MERS-CoV y el SARS-CoV tanto en animales (13, 14) como en humanos (15-17); y la diseminación hematogena (Figura 3) a través de la circulación cerebral (18). Teniendo en cuenta estas posibles rutas, la invasión neuronal del SARS-CoV-2 se puede dar de una forma similar y estar relacionada con los síntomas neurológicos (11).

Aunque cada vez hay más artículos sobre secuelas neurológicas a largo plazo en pacientes con COVID-19, la evidencia no es concluyente y hacen falta más estudios al respecto para poder estimarla. Es por esto que en nuestro estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura actual sobre el tema con enfoque en una manifestación neurológica muy específica, las convulsiones de nueva aparición. Aunque los casos reportados de convulsiones por COVID-19 actualmente son pocos, no por su baja incidencia hay que olvidarlos, pues poseen tratamiento efectivo y un reconocimiento temprano puede tener una gran repercusión clínica (19).

Por todo ello, el objetivo de esta revisión sistemática es estudiar la relación entre la infección por el virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de convulsiones en pacientes que previamente no tenían epilepsia diagnosticada. También se estudiará la posible etiología de esta manifestación, su desenlace y posibles comorbilidades asociadas.

2. Métodos

En este trabajo se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica publicada en relación con la COVID-19 y las secuelas neurológicas que genera, específicamente las convulsiones en pacientes con COVID-19 que no hubiesen sido diagnosticados anteriormente con epilepsia. Para su elaboración se siguieron las directrices de la declaración PRISMA para la correcta elaboración de revisiones sistemáticas (20).

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de artículos y preprints en las bases de datos MedLine, Scopus y Web of Science entre el 24 de febrero y el 7 de marzo del 2021. Los términos MeSH y las palabras clave

que se emplearon a la hora de realizar la búsqueda para encontrar artículos que se centrasen en las convulsiones como secuela del COVID-19 fueron: ("SARS-CoV-2" OR "COVID-19") AND ("Seizures" OR "Status Epilepticus" OR "Electroencephalography" OR "EEG") NOT ("Epilepsy").

2.2. Gestión de los datos

Los artículos encontrados tras realizar la búsqueda en las diferentes bases de datos se importaron a Zotero, un gestor bibliográfico gratuito. Tras la eliminación de los duplicados, se procedió a la lectura del título y resumen de cada uno de ellos, se eliminaron los que no estaban relacionados con el tema, los que no mencionaban convulsiones en el contexto de pacientes con COVID-19 y los que únicamente hablaban de secuelas neurológicas en general. Una vez realizado este cribado, se procedió a la lectura completa de los artículos restantes y a la selección de los artículos definitivos para realizar la revisión sistemática, teniéndose en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

1. Artículos publicados en inglés que fuesen estudios originales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles o series de casos que tuviesen información sobre pacientes no diagnosticados de epilepsia que desarrollan convulsiones en el contexto de la COVID-19.
2. Que tuviesen suficiente información sobre los pacientes, los síntomas neurológicos (especialmente convulsiones), las pruebas realizadas (tanto de imagen como de laboratorio), el tratamiento y la evolución de los pacientes.
3. Que los pacientes estudiados tuvieran diagnóstico positivo en SARS-CoV-2 por cualquier procedimiento que lo permita (PCR, prueba serológica o test de antígenos).

En cuanto a los criterios de exclusión, se rechazaron:

1. Revisiones sistemáticas o narrativas, meta-análisis o cartas al editor.
2. Estudios que no tuviesen suficiente información sobre los pacientes o en los que la aportada no fuese relevante para la revisión.

La evaluación de la inclusión o exclusión de cada uno de los artículos restantes fue realizada por dos de los tres revisores para evitar sesgos de selección, realización o de desgaste. Una vez realizada la elección de los artículos por cada uno de ellos, se compartieron los resultados y las discrepancias entre ambos se resolvieron dialogando. De este modo se seleccionaron los artículos para realizar la revisión. Además, los artículos seleccionados se cribaron para buscar otras referencias que tuviesen

sen información original sobre el tema de estudio y que por cualquier motivo se hubiesen escapado a la búsqueda sistemática, a aquellas relevantes se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para formar parte de la revisión. La Figura 4 (diagrama de flujo PRISMA) muestra a modo de resumen todo lo descrito con anterioridad.

Por último, dos de los revisores realizaron una evaluación del sesgo de todos los estudios observacionales incluidos en la revisión usando una versión modificada de la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para obtener la calidad de los diferentes estudios. Las discrepancias entre ambos autores se resolvieron dialogando. Como la escala de Newcastle-Ottawa no es adecuada para valorar estudios de casos y controles, estos no fueron incluidos en la valoración del sesgo, puesto que, según el nivel de evidencia de la red JAMA (21), estos presentan el más alto.

3. Resultados

Del total de los 790 registros identificados, se incluyeron 21 estudios en la revisión sistemática tras el proceso descrito en el apartado anterior. Los artículos seleccionados se resumieron en las Tablas 1 a 3. En la Tabla 2 se incluyeron los valores obtenidos en la escala modificada de Newcastle-Ottawa (22), que se clasificaron como insatisfactorio (0-3 puntos), satisfactorio (4-5 puntos), bueno (6-7 puntos) y muy bueno (8-9 puntos). De este modo, una mayoría de cuatro artículos fueron considerados como satisfactorios, tres como buenos y uno como muy bueno. La calificación detallada de cada estudio se puede encontrar en el apéndice (Tabla 1).

En la Tabla 1 se resume la información de los estudios de casos clínicos (23-35). Entre los síntomas más frecuentes de los pacientes se encuentran: fiebre, tos, vómitos y malestar general. En la mayoría de los estudios los pacientes tenían comorbilidades, salvo alguna excepción, como el estudio de Fasano et al. (26), en el cual el paciente sin antecedentes desarrolla una convulsión con movimientos clónicos en el brazo derecho, o el estudio de Suhail Hussain (31), en el que el paciente sin apenas síntomas desarrolla cuatro episodios de convulsiones generalizadas tónico-clónicas. En cuanto al tratamiento, cabe destacar la efectividad de los antiepilépticos, ya que todos los pacientes fueron tratados con ellos. Excepto cuatro estudios en los que el paciente empeoró o incluso falleció (28, 30), en el resto los pacientes dejaron de tener convulsiones y su estado de salud fue mejorando hasta que recibieron el alta.

Los estudios observacionales de cohortes se resumieron en las Tablas 2 y 3 (36-42). Gracias a su tamaño de muestra se pudo aproximar mediante un

análisis matemático cuán frecuente es la aparición de convulsiones en pacientes con COVID-19. De esta manera, se estimó que aproximadamente el 2,9 % de pacientes con COVID-19 y con síntomas neurológicos tendrán un cuadro convulsivo de nueva aparición. Además, gracias a la Tabla 3, se realizó el cálculo de la proporción total de pacientes con COVID-19 que desarrollarán convulsiones de nueva aparición. Se estimó que un 0,67 % de los casos con COVID-19 va a cursar con convulsiones de nueva aparición. En la Tabla 2 se explica detalladamente el análisis matemático de los datos.

4. Discusión

En esta revisión sistemática se estimó que menos de uno de cada diez pacientes con COVID-19 y con síntomas neurológicos desarrolló convulsiones, y que de cada 10 000 pacientes con COVID-19, 67 desarrollaron un cuadro convulsivo de nueva aparición. Estos datos indican que, aunque las alteraciones neurológicas en pacientes con COVID-19 son una manifestación común (43), las convulsiones no lo son tanto. De hecho, se trata de casos bastante paradójicos, representando una proporción relativamente baja (entre un 1 y un 26 %) con respecto a otras alteraciones neurológicas (36, 38).

Algo que comparten la mayoría de los pacientes que desarrollan convulsiones de nueva aparición asociadas a la COVID-19 es un gran número de comorbilidades junto con un cuadro grave de COVID-19. Sin embargo, a pesar de su gravedad, las convulsiones generalmente se revierten exitosamente con tratamiento farmacológico antiepiléptico (44). Además, como se muestra en Hepburn et al., 2020 (33), los pacientes con signos clínicos de convulsiones o encefalopatía inexplicable pueden beneficiarse de la monitorización electroencefalográfica, además de la terapia antiepiléptica empírica.

Hay varias posibles hipótesis sobre la aparición de las convulsiones. Por un lado, se asocian a las características fisiopatológicas de cuadros severos de COVID-19 que cursan con encefalopatía hipóxica, eventos cardiovasculares y tormenta de citoquinas que podrían ser responsables de desencadenar estas convulsiones (45); por otro lado, la invasión del sistema nervioso por el virus podría ser la causa que desencadene estos síntomas, como apuntan algunos estudios en los que el virus ha sido detectado en líquido cefalorraquídeo de pacientes con COVID-19 que posteriormente desarrollaron encefalitis (46). Por último, es posible que la aparición de convulsiones en pacientes con COVID-19 sea una mera coincidencia producto de la probabilidad. Esto tiene bastante sentido si consideramos la proporción extremadamente baja entre los casos con COVID-19 notificados con convulsiones y el número total de casos con COVID-19 notificados (47).

En cuanto a las fortalezas del estudio, cabe destacar el seguimiento de las directrices PRISMA a la hora de la elaboración de la revisión. También hay que remarcar la búsqueda cuidadosa y exhaustiva de la información, la minuciosa interpretación de todos los estudios incluidos y la evaluación del sesgo a la hora de la inclusión y exclusión de los artículos. Además, se estudió la calidad de los estudios por medio de la Escala de Newcastle-Ottawa. En cuanto a las limitaciones, es posible que con la ecuación de búsqueda empleada y por el empleo de solo tres bases de datos se hayan podido ignorar artículos relevantes. El poco tiempo de seguimiento de los estudios observacionales podría ser otra limitación del estudio.

5. Conclusión

A pesar de que actualmente se conoce poco sobre las secuelas de la COVID-19, la revisión plantea varias perspectivas con algunas estimaciones sobre la incidencia de las convulsiones de nueva aparición en pacientes con COVID-19. Aproximadamente el 2,9 % de pacientes con COVID-19 y con síntomas neurológicos tuvo un cuadro convulsivo de nueva aparición. Del total de pacientes con COVID-19, un 0,67 % desarrollaron convulsiones de nueva aparición. Sin embargo, con los escasos datos disponibles, actualmente es imposible establecer una asociación directa entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de convulsiones de nueva aparición. Tampoco se puede afirmar todavía el mecanismo fisiopatológico causante de las convulsiones. Lo que sí se puede concluir es que las convulsiones generalmente se revierten exitosamente con tratamiento farmacológico antiepiléptico y los pacientes suelen evolucionar positivamente.

Declaraciones

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecen la implicación de los coordinadores y docentes de los cursos «Producción y traducción de artículos biomédicos (III ed.)» y «Traducción inversa de artículos científicos biomédicos (español-inglés)», así como al equipo de traducción al inglés de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores de este trabajo declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Referencias

- Gao GF. From «A»IV to «Z»IKV: Attacks from Emerging and Re-emerging Pathogens. *Cell*. 2018;172(6):1157-9.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.
- Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, et al. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2004;359(1447):1091-105.
- Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virology*. 2015;12(1):222.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- Coronavirus Disease (COVID-19) - events as they happen [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683.
- Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. The prognostic value of comorbidity for the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis study. *PLoS ONE*. 2021;16(2): e0246190.
- Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2020;41(12):3437-70.
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264-75.
- K L, C W-L, S P, J Z, Ak J, Lr R, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis*. 2015;213(5):712-22.
- Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75-96.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1).
- Veronese S, Sbarbati A. Chemosensory Systems in COVID-19: Evolution of Scientific Research. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(5):813-24.
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-8.
- Vohora D, Jain S, Tripathi M, Potschka H. COVID-19 and seizures: Is there a link? *Epilepsia*. 2020;61(9):1840-53.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Instructions for Authors [Internet]. Chicago: American Medical Association (JAMA); 2021 [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/instructions-for-authors#SecReviews>.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Ottawa: The Ottawa Hospital Research Institute; c2021. [citado 14 de marzo de 2021] Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Chen W, Toprani S, Werbaneth K, Falco-Walter J. Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series. *Seizure*. 2020;81:198-200.
- Ashraf M, Sajed S. Seizures Related to Coronavirus Disease (COVID-19): Case Series and Literature Review. *Cureus*. 2020;12(7):e9378.
- Bhagat R, Kwiecinska B, Smith N, Peters M, Shafer C, Palade A, et al. New-Onset Seizure With Possible Limbic Encephalitis in a Patient With COVID-19 Infection: A Case Report and Review. *J*

- Investig Med High Impact Case Rep. 2021;9:2324709620986302.
26. Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2020;41(7):1651-3.
 27. Haddad S, Tayyar R, Risch L, Churchill G, Fares E, Choe M, et al. Encephalopathy and seizure activity in a COVID-19 well controlled HIV patient. *IDCases.* 2020;21:e00814.
 28. Sohal S, Mansur M. COVID-19 Presenting with Seizures. *IDCases.* 2020;20:e00782.
 29. Hwang ST, Ballout AA, Mirza U, Sonti AN, Husain A, Kirsch C, et al. Acute Seizures Occurring in Association With SARS-CoV-2. *Front Neurol.* 2020;11:576329.
 30. Hamidi A, Sabayan B, Sorond F, Nemeth AJ, Borhani-Haghighi A. A Case of Covid-19 Respiratory Illness with Subsequent Seizure and Hemiparesis. *Galen Med J.* 2020;9:e1915.
 31. Hussain S, Vattoth S, Haroon KH, Muhammad A. A Case of Coronavirus Disease 2019 Presenting with Seizures Secondary to Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Case Rep Neurol.* 2020;12(2):260-5.
 32. Khan Z, Singh S, Foster A, Mazo J, Graciano-Mireles G, Kikkeri V. A 30-year-old male with COVID-19 presenting with seizures and leukoencephalopathy. *Sage Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20977032.
 33. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
 34. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8.
 35. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):e7352.
 36. Nalleballe K, Reddy Onteddu S, Sharma R, Dandu V, Brown A, Jasti M, et al. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;88:71-4.
 37. Waters BL, Michalak AJ, Brigham D, Thakur KT, Boehme A, Claassen J, et al. Incidence of Electrographic Seizures in Patients With COVID-19. *Front Neurol.* 2021;12:614719.
 38. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-70.
 39. Mahammedi A, Saba L, Vagal A, Leali M, Rossi A, Gaskill M, et al. Imaging of Neurologic Disease in Hospitalized Patients with COVID-19: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study. *Radiology.* 2020;297(2):E270-3.
 40. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré J-C, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology.* 2020;297(2):E242-51.
 41. Pinna P, Grewal P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, Garg R, et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci.* 2020;415:116969.
 42. Radmard S, Epstein SE, Roeder HJ, Michalak AJ, Shapiro SD, Boehme A, et al. Inpatient Neurology Consultations During the Onset of the SARS-CoV-2 New York City Pandemic: A Single Center Case Series. *Front Neurol.* 2020;11:805.
 43. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 – the story so far. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):65-6.
 44. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure.* 2020;79:49-52.
 45. Nikbakht F, Mohammadkhanizadeh A, Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102535.
 46. Nwani PO, Nwosu MC, Nwosu MN. Epidemiology of Acute Symptomatic Seizures among Adult Medical Admissions. *Epilepsy Res Treat.* 2016;2016:4718372.
 47. Goleva SB, Lake AM, Torstenson ES, Haas KF, Davis LK. Epidemiology of Functional Seizures Among Adults Treated at a University Hospital. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2027920.

FIGURAS

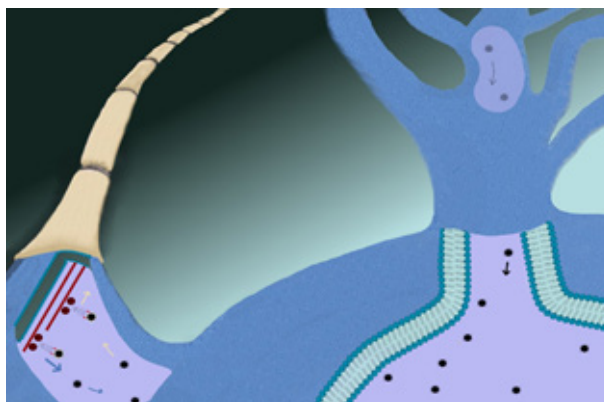


Figura 1. Representación simplificada de la maquinaria de transporte axonal. Se representa una neurona con cortes en la membrana del soma en parte del cono axónico a la izquierda, donde se muestra el hipotético transporte del virus a través del axón.

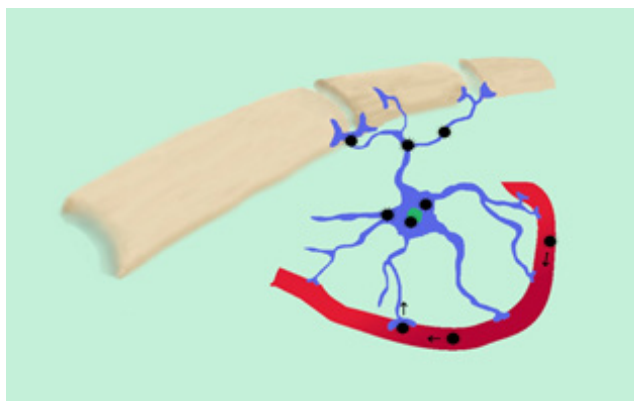


Figura 2. Diseminación neural. Se representa la exocitosis presináptica y endocitosis postsináptica del virus.

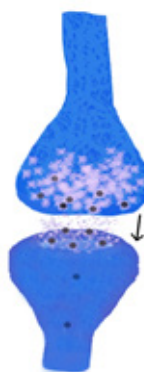


Figura 3. Presencia de coronavirus en astrocitos. Representación de un astrocito infectado y de la diseminación hematogena.

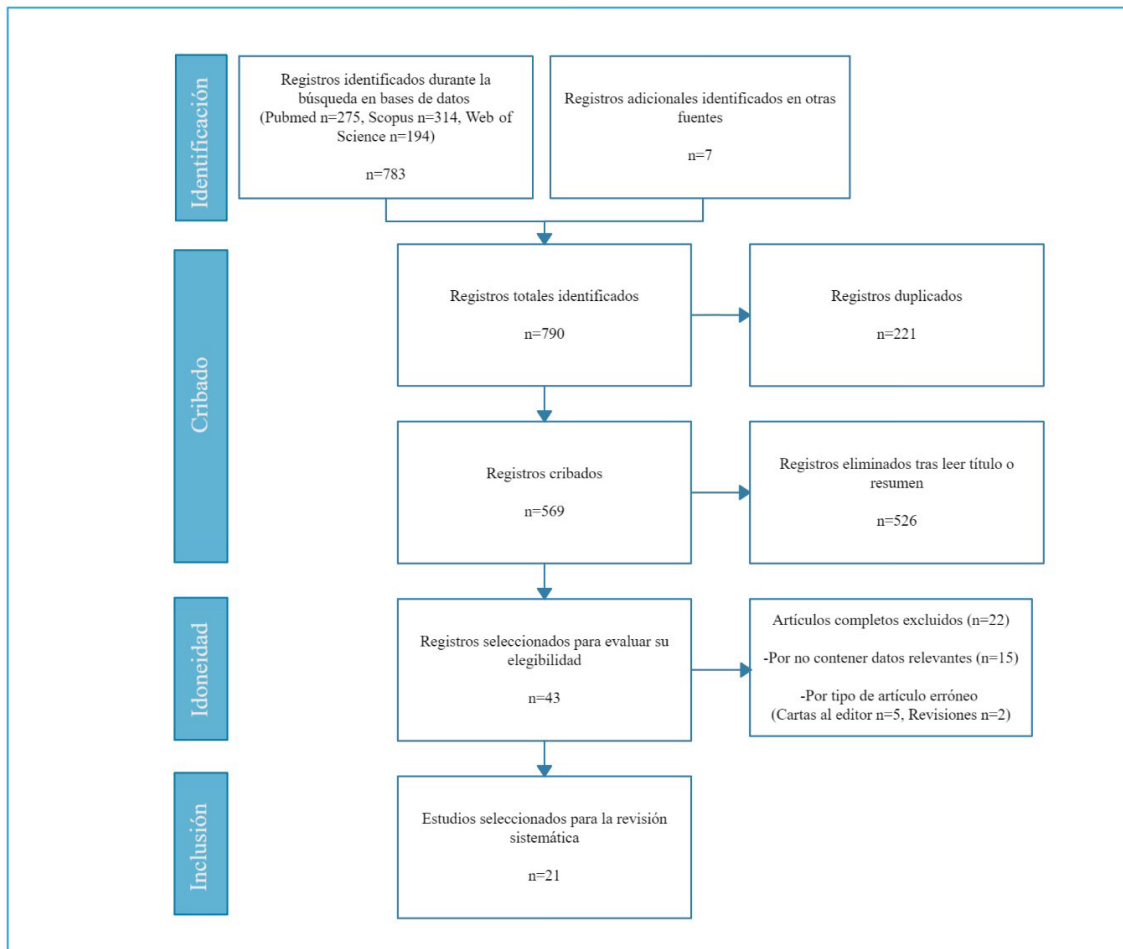


Figura 4. Diagrama de flujo de acuerdo con la guía PRISMA (20).

TABLAS

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	(n)	Confirmación SARS-CoV-2	Síntomas	Comorbilidades	Convulsiones de nueva aparición	Tratamiento farmacológico	Desenlace
Wendy Chen et al., 2020 (23)	Serie de casos	5	Positivas en nasofaringe	Caso 1: 1 semana con diarrea Caso 2: falta de aire progresiva, mialgia, diarrea, dolor de pecho y abdomen de 1 semana de duración Caso 3: falta de aire y mialgia Caso 4: no menciona Caso 5: cansancio general, fiebre, náuseas y vómitos	Caso 1: diálisis Caso 2: hipertensión Caso 3: sin antecedentes Caso 4: diabetes, hipertensión pulmonar, trasplante de corazón y riñón Caso 5: hipertensión, diabetes, insuficiencia renal	Caso 1: convulsiones con movimientos mioclónicos Caso 2: estado epiléptico detectado en EEG Caso 3: episodio de convulsión generalizada Caso 4: fue encontrada convulsionando Caso 5: no menciona	Caso 1: levetiracetam y fenitoína Caso 2: levetiracetam Caso 3: levetiracetam Caso 4: levetiracetam Caso 5: no menciona	Caso 1: Las descargas disminuyeron y mejoró su estado mental Caso 2: mejora progresiva de estado mental y descargas Caso 3: no menciona Caso 4: no menciona Caso 5: no menciona
Muddasir Ashraf et al., 2020 (24)	Serie de casos	3	Positivas (RT-PCR)	Caso 1: convulsiones Caso 2: estado mental alterado Caso 3: convulsiones	Caso 1: demencia y convulsiones Caso 2: hipertensión, diabetes tipo 2 y demencia Caso 3: infarto, enfermedad de Crohn, hiperlipemia y demencia	Caso 1: cinco episodios de convulsiones generalizadas Caso 2: convulsiones generalizadas Caso 3: convulsión generalizada	Caso 1: medicación antiepiléptica Caso 2: levetiracetam (keppra) Caso 3: levetiracetam	Caso 1: mejoría clínica Caso 2: mejoría clínica Caso 3: mejora progresiva
Riwaj Bhagat et al., 2020 (25)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR)	5 minutos de inconsciencia, dolor de cabeza, diaforesis, palpitaciones y náuseas	Fibrilación paroxismal atrial, hipertensión, hepatosteatois, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	Convulsión generalizada de 1 minuto seguida de 15 minutos de confusión	Lorazepam, levetiracetam, heparina, amiodarona y diltiazem	No tuvo más convulsiones ni déficits neurológicos
Antonio Fasano et al., 2020 (26)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR)	Convulsión, conjuntivitis, fiebre. A los días vuelve con fiebre alta, tos y falta de aire	No antecedentes médicos o neurológicos	Convulsión con movimientos clónicos en el brazo derecho y pérdida del conocimiento	Lopinavir-ritonavir	No tuvo más convulsiones

(continúa en la siguiente página)

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	(n)	Confirmación SARS-CoV-2	Sintomas	Comorbilidades	Convulsiones de nueva aparición	Tratamiento farmacológico	Desenlace
S. Haddad et al., 2020 (27)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR)	Dolor abdominal, fiebre, vómitos, confusión, tos seca	VIIH controlado	Al segundo día de ingreso convulsión tónico-clónica	Hidroxicloroquina, azitromicina, levetiracetam	Al sexto día fue extubado y mejora clínica
Sandeep Sohail et al., 2020 (28)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR)	Episodio hipoglucémico	Hipertensión, <i>stent</i> coronario, diabetes tipo 2, hemodiálisis	Al tercer día de ingreso convulsión generalizada tónico-clónica de larga duración que se mantiene 2-3 días en extremidad superior	Hidroxicloroquina, azitromicina, levetiracetam	Al quinto día fallece
Sean T. Hwang et al., 2020 (29)	Serie de casos	4	Positivas en nasofaringe	Caso 1: fiebre, tos, vómitos y malestar general Caso 2: fiebre, tos, dolor de cabeza y anemia ferropénica Caso 3: dolor de cabeza, malestar, vómitos y tos Caso 4: diarrea, fiebre, malestar, tos y falta de aire	Caso 1: no mencionan Caso 2: no menciona Caso 3: hipertensión, insuficiencia renal, diabetes tipo 2 Caso 4: no menciona	Caso 1: tres episodios consecutivos de convulsiones generalizadas tónico-clónicas Caso 2: dos episodios de convulsión generalizada tónico-clónica Caso 3: dos episodios de convulsión generalizada tónico-clónica Caso 4: estado epiléptico	Caso 1: Aciclovir, ceftriaxona, hidroxicloroquina, tocilizumab, levetiracetam y lorazepam. Caso 2: heparina, acetazolamida, levetiracetam y enoxaparina Caso 3: lorazepam, levetiracetam, labetalol Caso 4: hidroxicloroquina, ceftriaxona, lorazepam y levetiracetam	Caso 1: alta al día 25 Caso 2: mejora clínica Caso 3: alta al día 21 Caso 4: alta al día 49
Ava Hamidi et al., 2020 (30)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR)	Tos, fiebre y disnea progresiva de 5 días	Antiguo consumidor de opioides	Al día nueve desarrolla convulsión generalizada tónico-clónica	Metadona, hidroxicloroquina, levetiracetam	Progresivo deterioro mental, fallecimiento al día 17
Suhail Hussain et al., 2020 (31)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR) en nasofaringe	Ningún otro síntoma, ni neurológico ni respiratorio. Tampoco fiebre.	Sin comorbilidades	4 episodios de convulsiones generalizadas tónico-clónicas	Levetiracetam 500 mg dos veces al día. Heparina de bajo peso molecular; posteriormente rivaroxabán 15 mg 2/día durante las primeras 3 semanas	Permaneció estable durante el transcurso de la admisión y fue dado de alta a un centro de cuarentena

(continúa en la siguiente página)

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	(n)	Confirmación SARS-CoV-2	Síntomas	Comorbilidades	Convulsiones de nueva aparición	Tratamiento farmacológico	Desenlace
Zohaib Khan et al., 2020 (32)	Reporte de un caso	1	Positiva en nasofaringe	Estado mental alterado, neumonía, fiebre y síndrome de Guillain-Barré	Obesidad mórbida y reflujo gastro-esofágico	Caída de la cama y posteriormente movimientos convulsivos	Levetiracetam, lorazepam y fenitoína (prevención convulsiones). Antibióticos, aciclovir. Anticoagulación con heparina y apixaban	Hemodinámicamente estable, estado mental fue mejorando
Madiah Hepburn et al., 2020 (33)	Serie de casos	2	Positiva	Caso 1: dolor en extremidad inferior, fiebre, encefalopatía. Caso 2: disnea progresiva de 10 días, estado mental alterado, debilidad general	Caso 1: asma, hipertensión, enfermedad renal crónica, hiperlipemia. Caso 2: EPOC, enfermedad venosa tromboembólica, enfermedad renal crónica	Caso 1: tres convulsiones focales de 30 segundos de duración Caso 2: frecuentes convulsiones captadas en el EEG	Caso 1: vancomicina, piperacilina-tazobactam Caso 2: no menciona	Caso 1: tras 30 días en UCI se le da el alta Caso 2: tras 20 días en la UCI y con apoyo vital la familia optó por la retirada del mismo
Takeshi Moriguchi et al., 2020 (34)	Reporte de un caso	1	Positiva en LCR	Fiebre alta, fatiga, dolor de cabeza, encefalitis e inconsciencia	Sin comorbilidades	Convulsiones generalizadas transitorias durante un minuto. Rigidez de cuello	Levetiracetam, favipiravir. Ceftriaxona, vancomicina, aciclovir y esteroides	Al día 15 sigue en UCI con neumonía bacteriana y deterioro de la conciencia por encefalitis asociada a SARS-CoV-2
Asia Filatov et al., 2020 (35)	Reporte de un caso	1	Positivo (RT-PCR) en nasofaringe	Encefalopatía, fiebre y tos. Dolor de cabeza, estado mental alterado	Fibrilación auricular, accidente cerebrovascular cardioembólico, enfermedad de Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y celulitis reciente	El electroencefalograma muestra ondas con contornos marcados de entrecimientamiento difuso y entrecimientamiento focal en la región temporal izquierda	Tratamiento antiepiléptico no especificado. Vancomicina, meropenem, aciclovir, hidroxiclozoquin, lopinavir/ritonavir y antibióticos de amplio espectro	El paciente permanece en la UCI, críticamente enfermo y con mal pronóstico

Tabla 1. Resumen de los casos notificados y series de casos revisados. Estos incluyen información extensa e individualizada de los pacientes.

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	Participantes (n)	Tiempo de seguimiento	Pacientes con alteraciones neurológicas	Pacientes con convulsiones de nueva aparición	NOS
Krishna Nalleballe et al., 2020 (36)	Cohortes	n=40 469	1 mes	n=9086 (22,5 %)	n=258 (2,8 %)	8
Brandon L. Waters et al., 2021 (37)	Cohortes	n=79	4 meses	n=6 (7,5 %)	n=3 (3,7 %)	4
Ling Mao et al., 2020 (10)	Cohortes	n=214	1 mes	n=78 (36,5 %)	n=1 (1,3 %)	7
Carlos Manuel et al., 2020 (38)	Cohortes	n=841	1 mes	n=483 (57,4 %)	n=5 (1 %)	5
Abdelkader Mahammed et al., 2020 (39)	Cohortes	n=725	1 mes	n=119 (16,4 %)	n=10 (8,4 %)	6
Stephane Kremer et al., 2020 (40)	Cohortes	n=190	1 mes	n=190	n=4 (2,1 %)	7
Pranusha Pinna et al., 2020 (41)	Cohortes	n=650	2 meses	n=50 (7,7 %)	n=13 (26 %)	4
Sara Radmard et al., 2020 (42)	Cohortes	n=33	3 semanas	n=33	n=6 (18,2 %)	4

Tabla 2. Resumen de los estudios observacionales de cohortes que no aportan datos individualizados de los pacientes.

Autor, año y referencia	Tipo de estudio	Participantes (n)	Tiempo de seguimiento	Pacientes con convulsiones de nueva aparición
Krishna Nalleballe et al., 2020 (36)	Cohortes	n=40 469	1 mes	n=258 (0,64 %)
Ling Mao et al., 2020 (10)	Cohortes	n=214	1 mes	n=1 (0,47 %)
Carlos Manuel et al., 2020 (38)	Cohortes	n=841	1 mes	n=5 (0,60 %)
Abdelkader Mahammed et al., 2020 (39)	Cohortes	n=725	1 mes	n=10 (1,38 %)
Pranusha Pinna et al., 2020 (41)	Cohortes	n=650	2 meses	n=13 (2 %)

Tabla 3. Número total de pacientes con COVID-19 y número de convulsiones de primera aparición notificadas.

APÉNDICES

Estudio	Selección				Comparabilidad			Resultado			Puntuación
	Representatividad de la cohorte/muestra expuesta	Selección de la cohorte no expuesta/tamaño de la muestra	Determinación de la infección	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente antes de la infección	Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis de los sujetos en diferentes grupos de resultados	Evaluación del resultado del resultado	¿El seguimiento fue lo suficiente largo como para que se anifestaran las secuelas?	Adecuación del seguimiento de cohortes/prueba estadística			
Krishna Nalleballe et al., 2020 (36)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8	
Brandon L. Waters et al., 2021 (37)	0	0	1	1	0	1	0	1	1	4	
Ling Mao et al., 2020 (10)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	7	
Carlos Manuel et al., 2020 (38)	1	0	1	1	0	1	1	1	0	5	
Abdelkader Mohammedi et al., 2020 (39)	1	0	1	1	1	1	0	1	1	6	
Stéphane Kremer et al., 2020 (40)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	7	
Pranusha Pinna et al., 2020 (41)	0	0	1	1	0	1	0	1	1	4	
Sara Radmard et al., 2020 (42)	0	0	1	1	1	1	0	1	0	4	

Apéndice - Tabla 1. Evaluación del sesgo por la escala modificada de Newcastle-Ottawa.

PRIMER RESULTADO - TABLA 2 (% pacientes de COVID-19 con manifestaciones neurológicas que desarrollan convulsiones de nueva aparición)		
Autor, año y referencia	Importancia relativa (n total manifestaciones neurológicas)	(n convulsiones/n total manifestaciones neurológicas) × 100
Nalleballe et al., 2020 (36)	9086	2,8
Mao et al., 2020 (10)	78	1,3
Carlos Manuel et al., 2020 (38)	483	1
Mahammedi et al., 2020 (39)	119	8,4
Kremer et al., 2020 (40)	190	2,1
Pinna et al., 2020 (41)	50	26
Radmard et al., 2020 (42)	33	18,2
	% de pacientes de COVID-19 con manifestaciones neurológicas que desarrollan convulsiones de nueva aparición:	
	MEDIA ARITMÉTICA PONDERADA	2,921047913
Observación:	Waters et al., 2021 no se utilizará para el cálculo porque no informa sobre el número total de pacientes que desarrollan manifestaciones neurológicas.	

SEGUNDO RESULTADO - TABLA 3 (% del total de pacientes de COVID-19 que desarrollan convulsiones de nueva aparición)		
Autor, año y referencia	Importancia relativa (n total pacientes COVID-19)	(n convulsiones/n total pacientes COVID-19) × 100
Nalleballe et al., 2020 (36)	40 469	0,64
Mao et al., 2020 (10)	214	0,47
Carlos Manuel et al., 2020 (38)	841	0,6
Mahammedi et al., 2020 (39)	725	1,38
Pinna et al., 2020 (41)	650	2
	% del total de pacientes COVID-19 que desarrollan convulsiones de nueva aparición:	
	MEDIA ARITMÉTICA PONDERADA	0,6714804541

Apéndice - Tabla 2. Análisis matemático empleado para obtener los resultados.

