



---

**Universidad de Valladolid**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**CEFALEA RELACIONADA CON COVID19:  
PREVALENCIA, FENOTIPO Y FISIOPATOLOGÍA**

Presentada por Javier Trigo López para optar  
al grado de  
Doctor/a por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Prof. Ángel Luis GUERRERO PERAL  
Dr. David GARCÍA AZORÍN

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL



---

**Universidad de Valladolid**

CEFALEA RELACIONADA CON COVID19: PREVALENCIA,  
FENOTIPO Y FISIOPATOLOGÍA

DOCTORANDO: Javier TRIGO LÓPEZ

DIRECTORES DE TESIS: Prof. Ángel Luis GUERRERO PERAL

Dr. David GARCÍA AZORÍN.

VALLADOLID 2023

## **Nota del autor**

Una pandemia que puso al mundo en vilo marcó el inicio de este proyecto que ahora finalizo con la satisfacción de haber aportado mi grano de arena durante tan convulsos acontecimientos. El camino no ha sido fácil y no habría sido posible sin la enorme aportación de quienes me han acompañado.

Dedico este trabajo a mi familia, quienes siempre han sido mi fuente de inspiración y apoyo inquebrantable a lo largo de esta travesía académica. A mi madre, por su amor incondicional y sabios consejos; a mi padre, por su constante motivación y ejemplo de tenacidad; y a mis hermanos, por su comprensión durante estos años de estudio.

Dedico también esta tesis a mi compañera de vida, mi mujer Andrea. Este trabajo no habría sido posible sin su apoyo inquebrantable, su paciencia infinita y la fuerza y energía que cada día me transmite.

No puedo olvidar a mis amigos más cercanos, quienes han compartido conmigo risas, lágrimas y momentos inolvidables, recordándome constantemente la importancia de mantener el equilibrio entre el trabajo y la vida.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Ángel y David, por todas las oportunidades que me han brindado a lo largo de los años, su orientación experta, dedicación constante y eterna disponibilidad. Sus comentarios y sugerencias han sido cruciales para dar forma a esta investigación.

Quiero agradecer a mis queridos compañeros de trabajo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, quienes han sido parte integral de mi experiencia académica y profesional durante la realización de esta tesis.

También quiero destacar a nuestros pacientes, quienes, con su confianza y activa participación en este estudio, han contribuido de manera esencial a esta investigación. Su generosidad en momentos tan aciagos como los de la pandemia vivida constituye un constante recordatorio de la grandeza del espíritu humano.

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

A principios de diciembre de 2019 se reportaron una serie de casos de neumonía de perfil vírico en la localidad de Wuhan, China. En enero de 2020 se identificó un nuevo tipo de betacoronavirus como responsable de estas neumonías, que fue denominado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2), mientras que la enfermedad producida por el mismo fue denominada enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID19. Las primeras series de casos señalaron como síntomas más frecuentes en pacientes ingresados la fiebre (83-98 %), tos (59-82 %) y disnea (31-69 %), mientras que síntomas neurológicos como mialgias (11-44 %), cefalea (6-13 %), mareo (9,4 %) o confusión (8 %) también fueron comunes. Las características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas de la cefalea producida por SARS-CoV2 permanecían inciertas.

### OBJETIVO

Los objetivos de este proyecto eran: 1) estimar la frecuencia de cefalea en pacientes con infección por SARS-CoV2, 2) analizar si la presencia de cefalea en pacientes COVID19 tenía implicaciones pronósticas relativas a la mortalidad, 3) describir las características fenotípicas de la cefalea en pacientes COVID19; y 4) analizar si los pacientes que padecían cefalea presentaban diferencias en su perfil citoquímico.

### MÉTODOS

Para abordar estos objetivos se llevaron a cabo tres estudios observacionales, uno con diseño de cohorte retrospectiva, un estudio de casos y controles y un estudio transversal anidado en una cohorte prospectiva. Estos estudios fueron realizados en un hospital

público universitario terciario. Los tres estudios tuvieron criterios de inclusión comunes y todos los pacientes consecutivos que ingresaron en dicho hospital con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2 fueron evaluados para determinar su elegibilidad. En el tercer estudio, el muestreo se realizó seleccionando aleatoriamente a uno de cada cinco pacientes. El período de estudio fue entre el 8 de marzo y el 11 de abril de 2020. El diagnóstico fue realizado de acuerdo a los protocolos y definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los datos fueron recogidos a partir de las historias clínicas o de manera telefónica. Se analizaron variables basales (demográficas, comorbilidad, tratamientos previos, escala Rankin modificada), variables intermedias (síntomas presentados, parámetros de laboratorio durante el ingreso y resultados de estudios de imagen) y pronósticas (gravedad, necesidad de cuidados intensivos, mortalidad).

## RESULTADOS

Se incluyeron 576 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID19, entre los cuales, 137 (24 %) pacientes refirieron cefalea. En el análisis multivariante, los pacientes con cefalea tuvieron un menor riesgo de mortalidad por todas las causas (OR: 0,39, 95 % CI: 0,17-0,88;  $p=0,007$ ). En el estudio del fenotipo clínico se incluyeron 130 pacientes. La cefalea se describió como bilateral en un 85 %, frontal en un 83 % y opresiva en un 62 %. La intensidad media descrita en una escala visual analógica fue 7 sobre 10. Los criterios de la edición vigente de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3) para cefalea atribuida a infección viral sistémica se cumplieron en un 94 % de los pacientes, los criterios de cefalea tensional se cumplieron en un 54 % de los pacientes y los criterios de migraña se cumplieron en un 25 % de los pacientes. En la comparación de parámetros

inflamatorios entre pacientes COVID19 con y sin cefalea, se analizaron 104 pacientes, entre los cuales 29 (28 %) tuvieron cefalea. Tras ajustar los valores por edad, sexo, situación basal y gravedad de la enfermedad COVID-19, los valores de interleuquina-10 permanecieron superiores en los pacientes con cefalea (3,3 vs. 2,2 ng/dL;  $p=0,042$ ).

## CONCLUSIONES

La cefalea es un síntoma frecuente en pacientes con infección por SARS-CoV2. Su fenotipo es inespecífico pudiendo asemejarse a la cefalea tensional y/o a la migraña. Su presencia se asocia a un mejor pronóstico, posiblemente como consecuencia de una respuesta inmunitaria más eficiente.

## ABSTRACT

### BACKGROUND

At the beginning of December 2019, a series of cases of viral profile pneumonia were reported in the city of Wuhan, China. In January 2020, a new type of betacoronavirus was identified as responsible for these pneumonias, which was called *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2), while the disease produced by it was called coronavirus disease of 2019 or COVID19. The first series of cases indicated fever (83-98 %), cough (59-82 %) and dyspnea (31-69 %) as the most frequent symptoms in hospitalized patients, while neurological symptoms such as myalgias (11-44%), headache (6-13 %), dizziness (9 %) or confusion (8 %) were also common. The epidemiological, clinical and pathophysiological characteristics of headache caused by SARS-CoV2 remained unknown.

### OBJETIVE

The objectives of this project were: 1) To estimate the prevalence of headache in patients with SARS-CoV2 infection; 2) to analyze whether the presence of headache in COVID19 patients had prognostic implications for mortality; 3) to describe the phenotypic characteristics of headache in COVID19 patients; and 4) to analyze whether patients with headache had differences in their cytochemical profile.

### METHODS

To address these objectives, three observational studies were carried out, one with a retrospective cohort study, a case-control study, and a cross-sectional study nested in a prospective cohort. The studies were carried out in a public tertiary university hospital.

The three studies had common inclusion criteria and all consecutive patients admitted to said hospital with a confirmed diagnosis of SARS-CoV2 infection were screened for eligibility. In the third study, the sampling was done by randomly selecting one in every five patients. The study period was between March 8 and April 11, 2020. The diagnosis was done according to the protocols and definitions of the World Health Organization (WHO). Data were collected from medical records or by telephone. Baseline variables (demographics, comorbidity, previous treatments, modified Rankin scale), intermediate variables (presenting symptoms, laboratory parameters upon admission and results of imaging work-up) and prognostic variables (severity, need for intensive care, mortality) were retrieved and analyzed.

#### RESULTS:

A total of 576 hospitalized patients with a diagnosis of COVID19 were included, among whom 137 (24 %) patients reported headache. In multivariate analysis, patients with headache had a lower risk of in-hospital all-cause mortality (OR: 0.39, 95 % CI: 0.17-0.88,  $p=0.007$ ). In the study of the clinical phenotype, 130 patients were included. Headache was described as bilateral in 85 %, frontal in 83 %, and oppressive in quality in 62 %. The mean intensity described on a visual analogue scale was 7 out of 10. The criteria of the current edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) for headache attributed to systemic viral infection were met in 94 % of the patients, tension-type headache phenotypic criteria were met in 54 % of the patients and migraine phenotypic criteria were met in 25 % of the patients. In the comparison of inflammatory parameters between COVID19 patients with and without headache, 104 patients were analyzed, among whom 29 (28 %) had headache. After adjusting the

values for age, sex, baseline situation, and severity of the COVID-19 disease, interleukin-10 values remained higher in patients with headache (3.3 vs. 2.2 ng/dL,  $p=0.042$ ).

#### CONCLUSIONS:

Headache is a common symptom in patients with SARS-CoV2 infection. Its phenotype is nonspecific and may resemble tension-type headache and/or migraine. Its presence is associated with a better prognosis, possibly as a consequence of a more efficient immune response.

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.
- ARA II: Antagonistas de receptor de angiotensina II.
- BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.
- CCL2: Ligando 2 de quimiocina con motivo C-C.
- CCL3: Ligando 3 de quimiocina con motivo C-C.
- CCL5: Ligando 5 de quimiocina con motivo C-C.
- CK: Creatina quinasa.
- COVID19: Enfermedad por coronavirus de 2019.
- CXCL1: Ligando 1 de quimiocina con motivo C-X-C.
- CXCL10: Ligando 10 de quimiocina con motivo C-X-C.
- CXCL12: Ligando 12 de quimiocina con motivo C-X-C.
- CEIm: Comité de Ética de Investigación con Medicamentos.
- CIC-3: Clasificación Internacional de las Cefaleas.
- EGF: Factor de crecimiento epidermoide.
- FGF-2: Factor de crecimiento de fibroblastos 2.
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
- GRO: Oncogén regulado por el crecimiento.
- HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos.
- IECA: Inhibidores de enzima convertida de angiotensina.
- IL: Interleuquinas.
- INF: Interferón.
- INR: Índice Internacional Normalizado.
- IP10: Proteína 10 inducida por interferón.

- LDH: Lactato deshidrogenasa.
- LIF: Factor inhibidor de leucemia.
- LTA: Linfoxina alfa.
- MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1.
- MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus.
- MIP-1: Proteína inflamatoria de macrófagos.
- NGF: Factor de crecimiento nervioso.
- OR: Odds ratio
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PCR: Reacción en cadena de polimerasa.
- PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
- PIGF-1: Factor de crecimiento placentario.
- RANTES: Regulado tras la activación de células T normales expresadas y presumiblemente secretadas.
- SARS-CoV: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus.
- SARS-CoV2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.
- SCF: Factor de células madre.
- SEN: Sociedad Española de Neurología.
- TNF: Factor de necrosis tumoral.
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	14
1.1 ¿QUÉ ES LA COVID19?	15
1.2. GRAVEDAD	20
1.3. FACTORES DE RIESGO	23
1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA	24
1.5. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	27
1.6. CEFALEA	30
2. HIPÓTESIS	37
3. OBJETIVOS	39
3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CEFALEA COVID19	40
3.1. CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LA CEFALEA COVID19	40
3.3. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	40
4. MÉTODOS	41
4.1. ENTORNO DEL ESTUDIO	42
4.2. ASPECTOS ÉTICOS	43
4.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	43
4.4. FUENTE DE DATOS	44
4.5. VARIABLES	44
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	46

5. RESULTADOS	47
5.1. EPIDEMIOLOGÍA (ARTÍCULO 1)	48
5.2. FENOTIPO CLÍNICO (ARTÍCULO 2)	49
5.3. RESPUESTA INMUNITARIA (ARTÍCULO 3)	50
5.4. MANUSCRITO 1	52
5.5. MANUSCRITO 2	53
5.6. MANUSCRITO 3	54
6. DISCUSIÓN	55
6.1. RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PRINCIPALES	56
6.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CEFALEA	57
6.3. CEFALEA COMO FACTOR PRONÓSTICO	61
6.4. FENOTIPO CLÍNICO	63
6.5. MECANISMO	70
7. CONCLUSIONES	76
8. BIBLIOGRAFÍA	79
9. ANEXOS	101

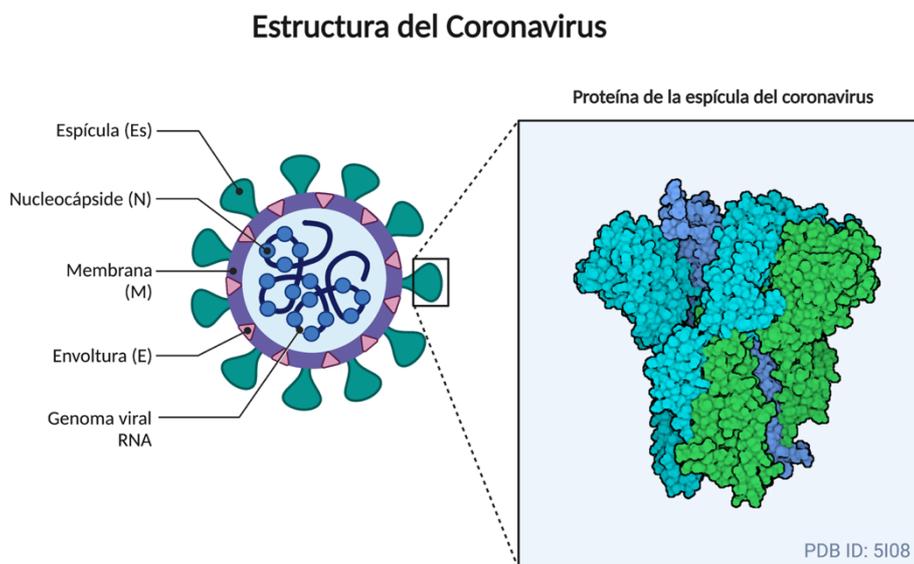
# I. INTRODUCCIÓN

## 1.INTRODUCCIÓN

### 1.1 ¿QUÉ ES LA COVID19?

Los coronavirus son patógenos distribuidos ampliamente entre seres humanos, otros mamíferos y aves (Masters *et al*, 2013). Esta familia de virus fue descubierta en la década de 1960 y posteriores estudios realizados entre los años 70 y 80 los identificaron como responsables de hasta un tercio de los casos de infecciones respiratorias altas en adultos durante los brotes estacionarios y un 5-10 % de todos los resfriados en adultos (McIntosh *et al*, 1970; McIntosh *et al*, 1974). La familia de los coronavirus también ha sido asociada a otras enfermedades digestivas, hepáticas y neurológicas (Masters *et al*, 2013) y, en las últimas dos décadas, a síndromes respiratorios graves (Wu *et al*, 2020).

El término coronavirus deriva de su peculiar aspecto externo en forma de corona radiada en su visualización por microscopía electrónica (Figura 1) (Masters *et al*, 2013).



*Figura 1: estructura de los coronavirus. Realizada con Biorender por David García-Azorín.*

Pertencen a la subfamilia *orthocoronavirinae*, familia *coronaviridae*, dentro de la orden *nidovirales*, virus que se replican usando un conjunto anidado de Ácido Ribonucleico (ARN). En base a sus distintas propiedades serológicas y genómicas los coronavirus se clasifican en cuatro géneros: alfa-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus, y delta-coronavirus (Figura 2) (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2015).

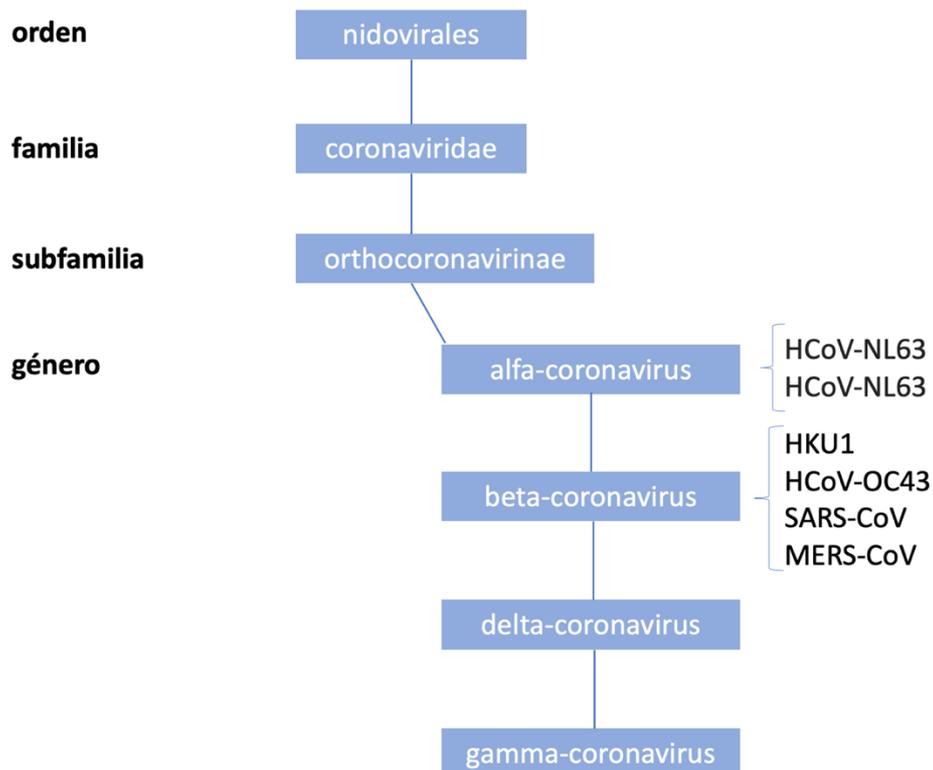


Figura 2: clasificación taxonómica de los coronavirus. Realizada con PowerPoint por Javier Trigo López.

Se cree que todos los coronavirus tienen un origen animal, sin embargo, debido a su presencia generalizada, su gran diversidad genética y su elevada capacidad de recombinación, asociado al tiempo que los seres humanos pasan en presencia de animales, los coronavirus pueden ocasionalmente mutar e infectar a los humanos (Cui *et al*, 2019). Los coronavirus humanos conocidos hasta la aparición del SARS-CoV2 eran seis y se clasificaban dos géneros: alfa-coronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y beta-coronavirus (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, *severe acute respiratory syndrome coronavirus*

[SARS-CoV] y *Middle East respiratory syndrome coronavirus* [MERS-CoV]) (Chan *et al*, 2015). Cuatro de estos virus - HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 y HCoV-OC43 - son prevalentes y típicamente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes (Su *et al*, 2016).

Por otro lado, dos de ellos (SARS-CoV y MERS-CoV) destacan por haber provocado brotes epidémicos de un síndrome respiratorio grave. SARS-CoV fue el agente causal de un brote de síndrome respiratorio grave que tuvo lugar entre los años 2002 y 2003 con origen en la provincia de Guandong, China; con posterior extensión a Hong Kong, Vietnam, Singapur y Canadá (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2003). Tuvo una tasa de mortalidad del 9,4 % (*World Health Organization*, 2009). MERS-CoV fue el patógeno responsable de un brote de síndrome respiratorio severo originado en el año 2012 en Oriente Medio, con extensión a 27 países hasta la actualidad y con una tasa de mortalidad del 35 % (Mubarak 2019).

A principios de diciembre de 2019 se reportaron una serie casos de neumonía de perfil vírico y etiología no aclarada en la localidad de Wuhan, provincia de Hubei, China. Posteriormente se detectó que dos tercios de estos casos habían tenido contacto con el mercado de marisco de la ciudad de Wuhan, lugar en el que además de pescados y mariscos, también se encontraban a la venta otros animales salvajes vivos, tales como erizos, tejones, serpientes y aves (Wu *et al*, 2020). Ante este antecedente epidemiológico, el día 30 de diciembre de 2019 se decretó la clausura del mercado (Huang *et al*, 2020). El día 7 de enero de 2020 científicos chinos identificaron un nuevo tipo de betacoronavirus como responsable de estas neumonías. El día 24 de enero la

revista *The Lancet* publicó la primera serie de casos de pacientes hospitalizados, en la que se incluyeron 41 casos y que puso en alerta a la comunidad científica internacional, al describirse una mortalidad del 15 % (Huang *et al*, 2020). El día 11 de febrero de 2020 el Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus estableció el nombre de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2). El día 12 de febrero de 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó oficialmente enfermedad por coronavirus de 2019 o COVID19 a la enfermedad producida por el SARS-CoV2 (Yan *et al*, 2020).

El SARS-CoV2 presentó desde su origen una rápida expansión. Tras los primeros casos detectados en China, a mediados de enero 2020 ya se habían reportado casos en Tailandia y Japón, mientras que el primer caso en España se notificó el 31 de enero de 2020 (Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de la Presidencia del Gobierno, Gobierno de España, 2020). El día 11 de marzo, tras la expansión del virus a 114 países, la OMS declaró la situación como pandemia mundial, momento en el que ya se habían notificado 118000 casos en el mundo y 2002 casos en España (*WHO director*, 2020; Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de la Presidencia del Gobierno, Gobierno de España, 2020). La secuencia temporal del desarrollo del SARS-CoV2 se representa en la figura 3 (Huang *et al*, 2020; Yan *et al*, 2020; *WHO director*, 2020).

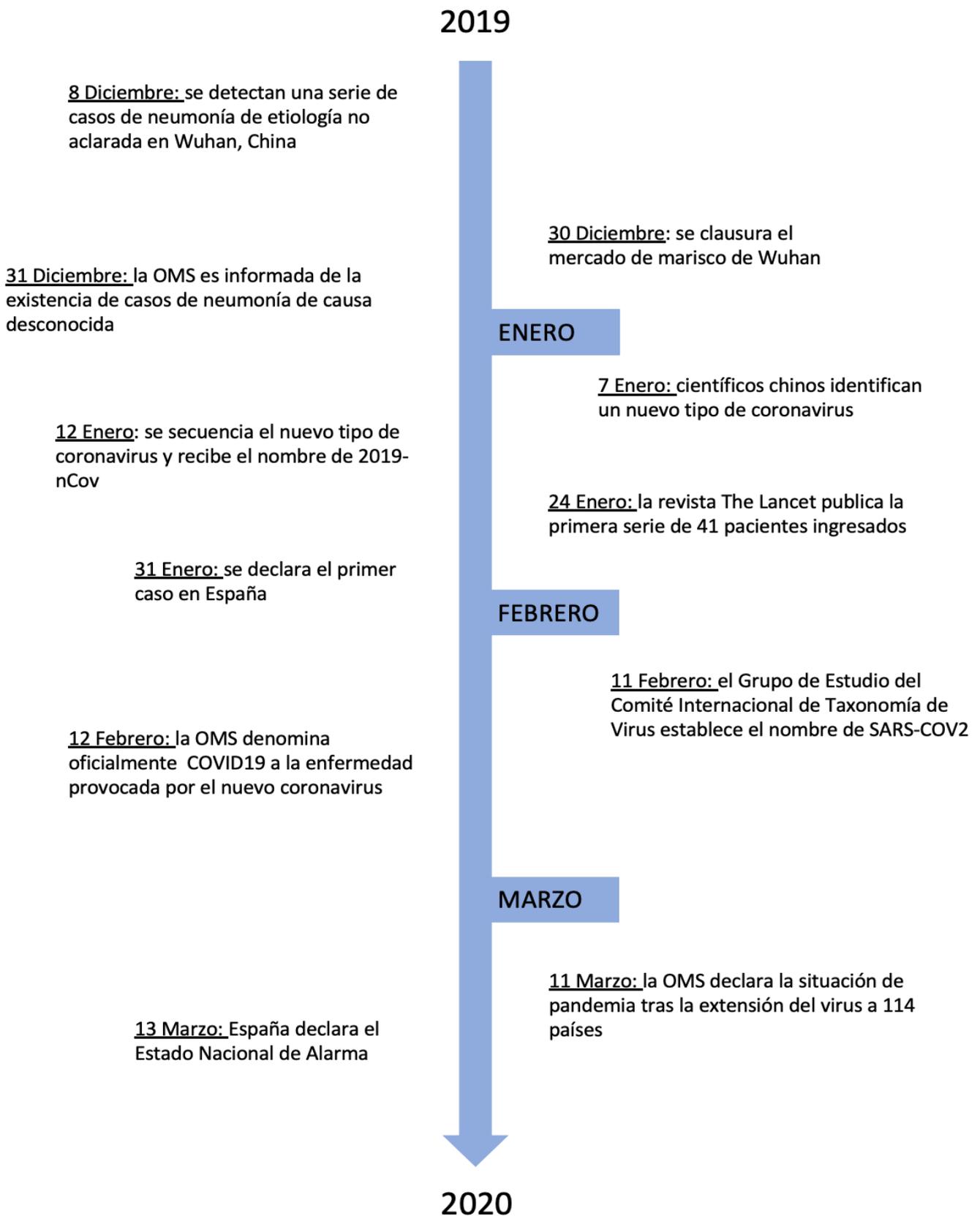


Figura 3: secuencia temporal del desarrollo de la pandemia por SARS-CoV2. Realizada con PowerPoint por Javier Trigo López.

España fue uno de los países más afectados en las primeras fases y tan solo dos días después de la declaración de la situación de pandemia por la OMS, el día 13 de marzo de 2020, con el objetivo de reducir la expansión del nuevo virus, el Gobierno Español declaró el Estado de Alarma Nacional, el cual incluyó medidas de impacto social sin precedentes, como el cierre nacional de fronteras, el confinamiento de la población o las restricciones de movilidad (Real Decreto 463/2020, 2020).

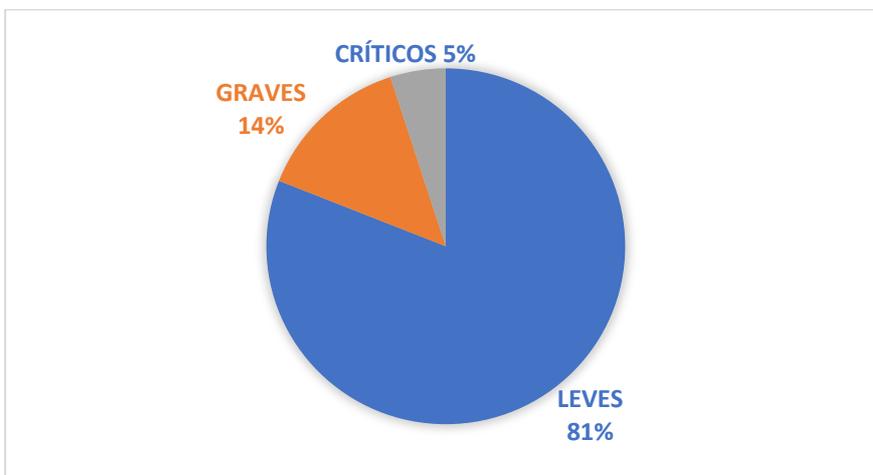
## **1.2. GRAVEDAD**

Cuando aparece un brote de una enfermedad infecciosa emergente, como es el caso del SARS-CoV2, uno de los parámetros epidemiológicos más importantes de determinar es la tasa de letalidad - proporción de casos que finalmente mueren a causa de la enfermedad. Esta tasa es estimada a partir del número de casos y el número de muertes en un momento concreto del tiempo (Ghani *et al*, 2005).

Como es habitual en las epidemias de algunas enfermedades infecciosas, la tasa de letalidad asociada a la COVID19 varió considerablemente a lo largo del tiempo (Ghani *et al*, 2005; Huang *et al*, 2020; Wu *et al*, 2020; Ministerio de Sanidad. *Gobierno de España*, 2020).

En las fases más precoces del brote la letalidad suele estar sobrestimada, ya que generalmente solo se diagnostican los casos más graves (Ghani *et al*, 2005). Esto lo observamos en los datos publicados en el país de origen del brote, China. Uno de los primeros estudios que alertaron en cuanto a la gravedad del SARS-CoV2 fue el publicado

por la revista *The Lancet* el 24 de enero de 2020 y que recogía la primera serie de casos de pacientes ingresados en el Hospital de Jinyitan, en Wuhan. Esta serie incluyó un total de 41 pacientes en los que se observó que el 31 % requirieron cuidados intensivos y un 15 % fallecieron. Sin embargo, esta primera serie presentaba el sesgo de sobreestimar la mortalidad al incluir únicamente los casos ingresados, sin considerar los casos más leves o asintomáticos (Huang *et al*, 2020). Posteriormente se llevaron a cabo estudios más amplios y con muestras más representativas. En febrero de 2020, el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades publicó una gran serie que incluía 44672 casos confirmados molecularmente y en la que un 81 % de los casos se clasificaron como leves, de forma que, o no tenían neumonía, o esta era leve; un 14 % de los casos se clasificaron como graves, en base a la presencia de disnea, taquipnea, disminución de saturación de oxígeno <93 %, relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno <300 y/o el desarrollo de infiltrados pulmonares que involucrasen más del 50 % del área pulmonar en 24-48 horas; finalmente, un 5 % de los casos se definieron como críticos, en caso de presentar fallo respiratorio, shock y/o fallo multiorgánico (Figura 4). La tasa de mortalidad en dicho estudio fue del 2,3 % (Wu *et al*, 2020).



*Figura 4: gravedad de los casos de COVID19 conforme al estudio publicado por Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades. Figura realizada con Excell por Javier Trigo López.*

Posteriormente, y aun en fases iniciales, la letalidad puede estar infraestimada por el hecho de que, en el momento del análisis, el pronóstico de una proporción no despreciable de pacientes permanece incierto (Ghani *et al*, 2005). En este sentido podemos atender a la evolución de los datos de letalidad registrados en España. Observamos que en el momento en que se declaró el Estado de Alarma (13 de marzo de 2020) se habían confirmado 4209 casos y registrado 120 muertes, lo que resultaba en una tasa de letalidad del 2.9 %; mientras que tan solo un mes después (13 de abril de 2020) se habían confirmado 169.496 casos y registrado 17.489 muertes, lo cual resultaba en una tasa de letalidad de 10,3 % (Ministerio de Sanidad. Gobierno de España, 2020).

Por último, es frecuente también observar importantes variaciones en cuanto a la letalidad entre países o territorios. Estas diferencias podrían explicarse como consecuencia de las distintas características demográficas de cada población, o bien por la distinta capacidad diagnóstica de cada región (Ghani *et al*, 2005). En esta línea

	Casos confirmados	Casos nuevos	Incremento diario	Incidencia Acumul. 100.000 hab. 14 días	Fallecidos totales <sup>2</sup>	Fallecidos nuevos	Letalidad
<b>España</b>	213.435	1.309	0,6%	78,87	24.543	268	11,5%
<b>Italia</b>	203.591	2.086	1,0%	63,55	27.682	323	13,6%
<b>Reino Unido</b>	165.221	4.076	2,5%	100,46	26.097	765	15,8%
<b>Alemania</b>	157.641	1.304	0,8%	36,31	6.115	202	3,9%
<b>Francia</b>	128.442	1.607	1,3%	33,19	24.087	427	18,8%
<b>Turquía</b>	117.589	2.936	2,6%	58,78	3.081	89	2,6%
<b>Rusia</b>	99.399	5.841	6,2%	51,84	972	105	1,0%
<b>Bélgica</b>	47.859	525	1,1%	124,66	7.501	170	15,7%
<b>Países bajos</b>	38.802	386	1,0%	62,54	4.711	145	12,1%
<b>Suiza</b>	29.407	143	0,5%	35,83	1.408	28	4,8%
<b>Portugal</b>	24.505	183	0,8%	62,39	973	25	4,0%
<b>Suecia</b>	20.302	681	3,5%	81,87	2.462	107	12,1%
<b>Irlanda</b>	20.253	376	1,9%	178,92	1.190	31	5,9%
<b>Israel</b>	15.782	193	1,2%	44,06	212	4	1,3%
<b>Austria</b>	15.352	66	0,5%	12,48	580	11	3,8%

Tabla 1: datos epidemiológicos de los 15 países europeos más afectados (Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2020).

observamos como en Europa, a fecha de 30 de abril de 2020, la tasa de letalidad de los 15 países más afectados variaba entre el 1,3 % y el 18,8 % (Ministerio de Sanidad. Gobierno de España, 2020) (Tabla 1).

### **1.3. FACTORES DE RIESGO**

Uno de los principales objetos de investigación iniciales fue el identificar aquellos pacientes con peor pronóstico clínico y anticipar o prevenir un posible desenlace fatal. Ya en la primera serie de pacientes publicada por Huang (Huang *et al*, 2020), aunque no se analizaron específicamente los factores de riesgo, se observó que la mayoría (73 %) de los pacientes ingresados fueron hombres, y que un 32 % de los pacientes presentaban comorbilidad en forma de hipertensión, diabetes o enfermedad cardiovascular.

Entre los primeros estudios que analizaron factores de riesgo destaca el publicado por la revista *The Lancet* en marzo de 2020 (Zhou *et al*, 2020) en el que se incluyeron 191 pacientes ingresados (135 del Hospital de Jinyitan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan), de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 fallecieron en el hospital. Del total de pacientes ingresados un 48 % presentaba alguna comorbilidad (30 % hipertensión arterial, 19 % diabetes mellitus y 8 % enfermedad coronaria). Por otra parte, se hicieron comparaciones entre los pacientes dados de alta y los fallecidos con el objeto de encontrar factores de riesgo relacionados con las muertes de los pacientes hospitalizados. El análisis mostró que los factores de riesgo relacionados con el resultado de muerte fueron la mayor edad (Odds ratio (OR)=1,10; p=0,0043), puntuaciones

progresivamente elevadas en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (OR=5,65;  $p < 0,0001$ ) y un dímero-D mayor a 1  $\mu\text{g/L}$  (OR=18,42;  $p = 0,0033$ ).

#### 1.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

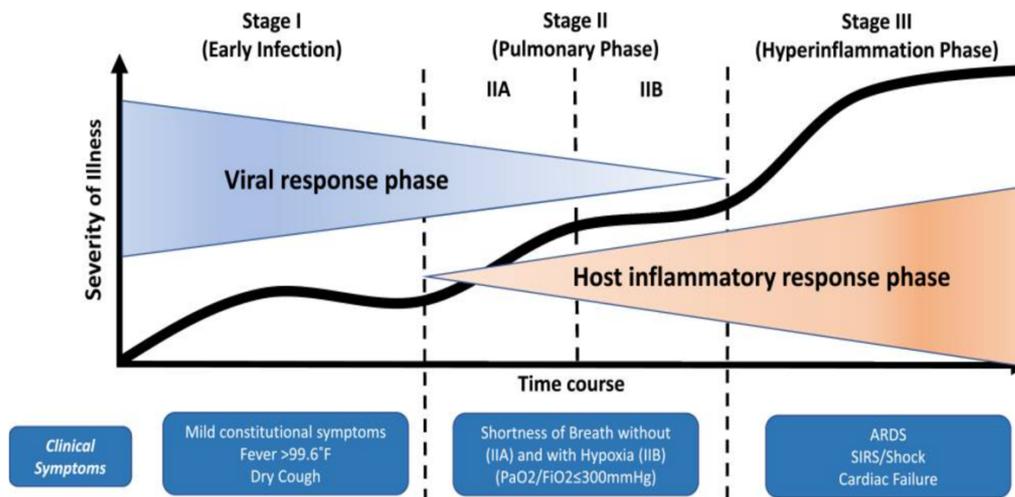


Figura 5: clasificación de las fases de la COVID19 (Reproducido de Siddiqui HK, et al. 2020).

Como es propio de las infecciones virales, la COVID19 se desarrolla en distintas fases (Figura 5). Se ha descrito un periodo de incubación, cuya duración varía entre 3 y 7 días. La fase replicativa del virus dura varios días, y en ella se produce una respuesta inmune innata, generalmente incapaz de contener al virus por completo. En ella, pueden aparecer síntomas leves como consecuencia del efecto citopático del virus y la respuesta inmunitaria. Si el sistema inmune innato no logra evitar la propagación del virus, se produce una diseminación pulmonar, con unas manifestaciones clínicas y gravedad variable. Posteriormente se produce una fase en la que actúa la inmunidad adquirida, logrando la disminución de la carga viral, aunque en algunos pacientes se produce un

aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias, con daño tisular y deterioro clínico (Mehta *et al*, 2020; Siddiqui *et al*, 2020).

Atendiendo a las principales series iniciales de pacientes ingresados, desde los primeros casos hasta el 30 de abril de 2020, con un tamaño muestral de al menos 40 casos, (Huang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2020; Chen *et al*, 2020; Guan *et al*, 2020; Wu *et al*, 2020) (Tabla 2) los síntomas más frecuentes en pacientes ingresados por COVID19 fueron fiebre (83-98 %), tos (59-82 %) y disnea (31-69 %). También en algunas de estas series se describieron otros síntomas respiratorios como odinofagia (5-17 %), hemoptisis (5 %), rinorrea (4 %), o dolor torácico (2 %).

Huang C, et al (n 41)	Wang D, et al. (n 138)	Chen, I, et al. (n 99)	Guan Wj, et al. (n 1099)	Wu C, et al. (n 201)
-Tos (76%)	-Fiebre (98,6%)	-Fiebre (83%)	-Fiebre (88,7%)	-Fiebre (93,5%)
-Mialgias/fatiga (44%)	-Fatiga (69,6%)	-Tos (82%)	-Tos (67,8%)	-Tos seca (81,1%)
-Expectoración (28%)	-Tos seca (59,4%)	-Disnea (31%)	-Expectoración (33,7%)	-Tos productiva (41,3%)
<b>-Cefalea (8%)</b>	-Anorexia (39,9%)	-Mialgias (11%)	-Fatiga (38,1%)	-Disnea (39,8%)
-Hemoptisis (5%)	-Mialgias (34,8%)	-Confusión (9%)	-Mialgias/artralgias (14,9%)	-Fatiga/mialgias (32,3%)
-Diarrea (3%)	-Disnea (31,2%)	<b>-Cefalea (8%)</b>	<b>-Cefalea (13,6%)</b>	
	-Expectoración (26,8%)	-Dolor de garganta (5%)		
	-Dolor de garganta (17,4%)	-Rinorrea (4%)		
	-Diarrea (10,1%)	-Dolor torácico(2%)		
	-Náuseas (10,1%)	-Diarrea(2%)		
	-Mareo (9,4%)	-Náuseas/vómitos (1%)		
	<b>-Cefalea (6,5%)</b>			
	-Vómitos (3,6%)			
	-Dolor abdominal (2,2%)			

Tabla 2: principales series de casos COVID19 publicadas y manifestaciones clínicas descritas en cada una de ellas en orden decreciente de frecuencia.

En estos estudios, también fueron frecuentes las manifestaciones extrapulmonares, fundamentalmente digestivas y neurológicas. Entre los síntomas digestivos destacan diarrea (2-10 %), náuseas/vómitos (1-10 %) y dolor abdominal (2 %); mientras que entre los síntomas neurológicos los citados estudios describieron mialgias (11-44 %), cefalea (6-13 %), mareo (9,4 %) o confusión (8 %). La Figura 6 representa la principal sintomatología de la COVID19.

Una de las principales limitaciones de estas series iniciales era el sesgo de selección, por describir la presentación clínica en pacientes hospitalizados, lo que podría no reflejar todo el espectro de manifestaciones o la frecuencia de síntomas en pacientes con afectación por SARS-CoV2 más leve.

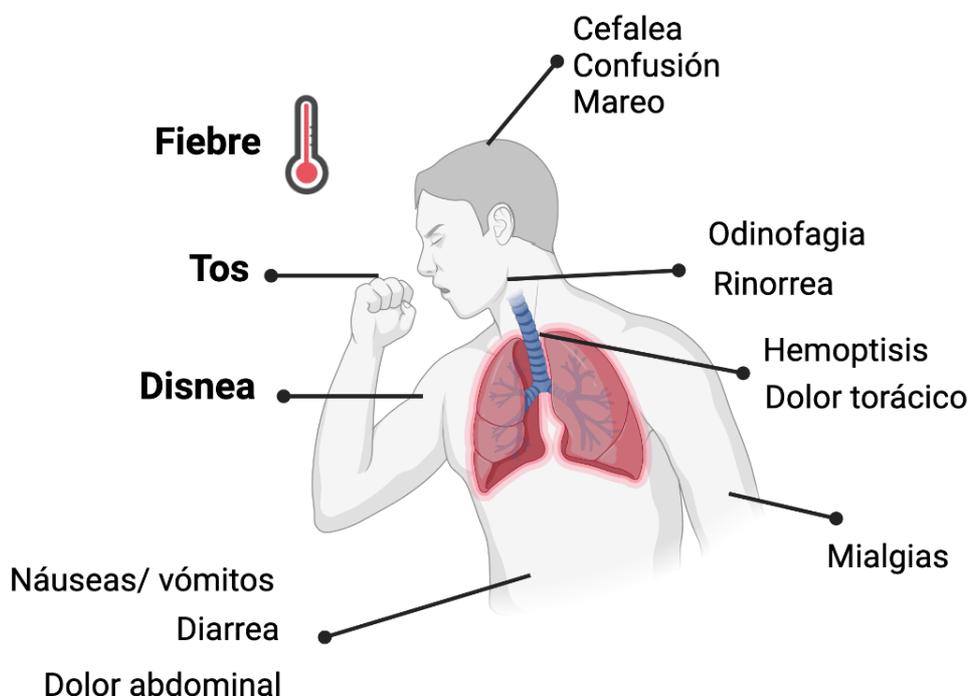


Figura 6: síntomas más frecuentes en la infección por SARS-CoV2. Realizado con Biorrender por Javier Trigo López.

## 1.5. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

En las series clínicas iniciales (Huang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2020; Chen *et al*, 2020; Guan *et al*, 2020; Wu *et al*, 2020) los síntomas neurológicos más frecuentes fueron mialgias, (11-44 %), cefalea (6-13 %), mareo (9,4 %), y confusión (8 %). En dichos estudios existía una elevada probabilidad de infraestimación por diferentes motivos: en primer lugar, se trataba de estudios retrospectivos en los que la información había sido recogida a través de la revisión de historias clínicas, resultando posible que algunos síntomas no hubieran sido referidos por los pacientes o reflejados en las historias clínicas. En segundo lugar, hay que tener en cuenta que la mayoría de los médicos que atendieron a los pacientes, así como los investigadores que analizaron las historias clínicas, fueron médicos no especialistas en neurología, por lo que es posible que tan solo reflejasen algunos síntomas. Por último, hay que considerar también el sesgo de selección existente al tratarse de series de pacientes hospitalizados, que representarían los casos más graves y no la totalidad de los pacientes infectados.

El primer estudio que evaluó específicamente la frecuencia y tipo de síntomas neurológicos fue publicado en *JAMA Neurol* por Mao y colaboradores (Mao *et al*, 2020). Se trató de un estudio retrospectivo que incluyó una serie de 214 pacientes hospitalizados. En este caso las historias clínicas fueron evaluadas por dos neurólogos entrenados y se recogieron y clasificaron, además de las manifestaciones ya mencionadas mareo, cefalea y confusión, otros síntomas como disgeusia (5,6 %), anosmia (5,1 %) ictus (2,8 %) ataxia (0,5 %) y crisis comiciales (0,5 %) (Tabla 3).

Mao L, et al. (n 214)	
Síntomas generales	Síntomas neurológicos
-Fiebre (61,7%)	-Mareo (16,8 %)
-Tos (50 %)	-Cefalea (13,1 %)
-Anorexia (31,8 %)	-Confusión (7,5 %)
-Diarrea (18,2 %)	-Disgeusia (5,6 %)
-Odinofagia (14,5 %)	-Anosmia (5,1 %)
-Dolor abdominal (4,7 %)	-Ictus (2,8 %)
	-Ataxia (0,5 %)
	-Crisis (0,5 %)

*Tabla 3: síntomas generales y neurológicos descritos en la serie publicada por Mao L, et al.*

Por otra parte, el 17 de marzo de 2020 la Sociedad Española de Neurología (SEN), con la intención de “*aportar información que sirviese al neurólogo clínico para sospechar la posibilidad de una infección COVID19 en escenarios de debut menos habituales que el respiratorio y más propios del ámbito neurológico*”, puso en marcha un registro para notificar manifestaciones y complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2. Este registro contó con la aprobación, como CEIm de referencia, del Área de Salud de Valladolid Este (PI: 17-1722).

De manera semanal se comunicaba a los socios de la SEN la casuística reportada, para dar a conocer las diferentes presentaciones neurológicas que podían afectar los pacientes infectados por COVID19. Este registro se concluyó a fecha de 11 de mayo de 2020 y durante el mismo se notificaron 179 casos (55,77 % hombres, edad media de 62,5 años). Las manifestaciones neurológicas notificadas con mayor frecuencia fueron ictus, anosmia/hiposmia, confusión y cefalea (Tabla 4).

Estos registros únicamente reflejaban la notificación de casos y no necesariamente una causalidad por la infección viral, por lo que eran necesarios nuevos estudios que ayudasen a clarificar el grado de causalidad.

SÍNDROME NEUROLÓGICO	n (%)
Infarto cerebral	44 (24,6 %)
Anosmia/ hiposmia	32 (17,9 %)
Confusión ligera/moderada	32 (17,9 %)
Cefalea	25 (14 %)
Crisis epiléptica	19 (10,6 %)
Polirradiculopatía	16 (8,9 %)
Encefalopatía grave / coma	13 (7,3 %)
Estado epiléptico	8 (4,5 %)
Neuropatía oculomotora	6 (3,4 %)
Ataxia	5 (2,8 %)
Movimientos anormales	5 (2,8 %)
Hemorragia cerebral	5 (2,8 %)
Encefalitis	4 (2,2 %)
Síndromes de nervios craneales	3 (1,7 %)
Rabdomiolisis	3 (1,7 %)
Disautonomía	1 (0,6 %)
Plexopatía	1 (0,6 %)
Síndrome meníngeo	1 (0,6 %)
Mielopatía	1 (0,6 %)
Otros	20 (11,2 %)

*Tabla 4: notificaciones de manifestaciones y complicaciones neurológicas registradas por la Sociedad Española de Neurología (SEN).*

## 1.6. CEFALEA

La cefalea fue la segunda manifestación neurológica más frecuentemente reportada en las principales series iniciales, por detrás de las mialgias, con una frecuencia que oscilaba entre 6 y 13 % (Huang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2020; Chen *et al*, 2020; Guan *et al*, 2020; Wu *et al*, 2020). Con similares resultados, Borges do Nascimento y colaboradores publicaron un metaanálisis en abril de 2020, en el que se analizaron 60 estudios, incluyendo series de casos, informes de casos e informes epidemiológicos, para un total de 59254 pacientes, describiéndose una frecuencia de cefalea del 12 % (Borges do Nascimento *et al*, 2020). Aunque se trate de una frecuencia ya considerable, era posible que estuviese infraestimada, al tratarse de estudios retrospectivos, que incluían solo casos ingresados y atendidos en su mayoría por médicos no neurólogos. Otro estudio realizado en Países Bajos, publicado en abril de 2020, llevó a cabo un cuestionario dirigido a personal sanitario con infección leve por SARS-CoV2 acerca de la sintomatología y con una muestra de 803 casos se describió una frecuencia de cefalea del 71 % (Tostmann *et al*, 2020).

EL dolor de cabeza es también un síntoma frecuente en otras infecciones virales sistémicas y también puede aparecer en otros procesos en los que se produzca una respuesta inmunitaria sistémica. En el caso del virus influenza se han descrito frecuencias entre 47-55 % (Ng *et al*, 2010); mientras que en los brotes de los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV se describieron frecuencias de cefalea del 39 % y 19 % respectivamente (Yin *et al*, 2018).

Las implicaciones pronósticas de su aparición resultaban inciertas. En un estudio publicado por la revista *European Respiratory Journal*, en el que se incluyeron 179 pacientes COVID19 hospitalizados con neumonía, la mortalidad fue mayor en los pacientes con cefalea (5/21 (23,8 %) respecto a aquellos sin ella (12/158 (7,6 %), sin embargo, esta diferencia no permaneció estadísticamente significativa tras un análisis de regresión multivariante ajustando por posibles factores de confusión (Du *et al*, 2020). Por otra parte, en un meta-análisis que incluía 19 estudios publicados entre el 1 de enero de 2020 y el 21 febrero de 2020 incluyendo 2874 pacientes, la presencia de cefalea no se asoció a un peor pronóstico (Rodríguez-Morales *et al*, 2020).

Respecto a las características clínicas de la cefalea, las series iniciales de casos ya mencionadas (Huang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2020; Chen *et al*, 2020; Guan *et al*, 2020; Wu *et al*, 2020), no describían el fenotipo de la misma, limitándose a reportar su frecuencia. En la literatura publicada hasta el 31 de mayo de 2020 no existían artículos que estudiaran el fenotipo de la cefalea en series de casos, y tan solo se habían publicado dos trabajos en los que se mencionaban las características de la cefalea en base a experiencias clínicas:

Primeramente, la revista *Headache* publicó en mayo de 2020 un artículo escrito por el neurólogo español Robert Belvis, especialista en cefaleas, en el que describía su propia experiencia en relación con la cefalea padecida durante su infección por SARS-CoV2. Mencionó haber padecido tres tipos de cefalea de manera consecutiva a lo largo de la enfermedad y que cumplieron los criterios de cefalea asociada a infecciones virales sistémicas, cefalea tusígena primaria y cefalea con fenotipo de cefalea tipo tensión (Belvis, 2020).

En segundo lugar, Hairunissa Bolay y colaboradores, también expertos en cefaleas, publicaron en mayo de 2020 un artículo en el que relataron su experiencia en pacientes con infección por SARS-CoV2 y cefalea, sin mencionar el número de pacientes valorado. Describieron una cefalea de nueva aparición, de localización bilateral, predominantemente frontal, temporal o periorbitaria, de carácter pulsátil u opresivo, intensidad moderada-grave; y en la que destacaron un inicio que podía ser brusco, así como la posible resistencia a los analgésicos habituales (Bolay *et al*, 2020).

Estos estudios, al tratarse de meros relatos de experiencias, no permitían extraer conclusiones definitivas, no obstante, fueron de utilidad como una primera aproximación en la literatura al fenotipo de la cefalea COVID19 y como inspiración y base de estudios posteriores.

La cefalea atribuida a infecciones virales sistémicas es una entidad reconocida en la III edición vigente de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3) (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018). Se describe como una cefalea que ocurre en asociación con otros síntomas y signos de una infección viral sistémica, en ausencia de meningitis o encefalitis, y entre cuyos criterios diagnósticos se encuentran la relación temporal con la infección sistémica y un dolor de localización difusa y/o intensidad moderada/grave (Tabla 5). Cabría preguntarse si la cefalea en pacientes COVID19 presentaba la misma naturaleza y cumplía los mismos criterios de esta entidad o bien se trataba de un proceso distinto.

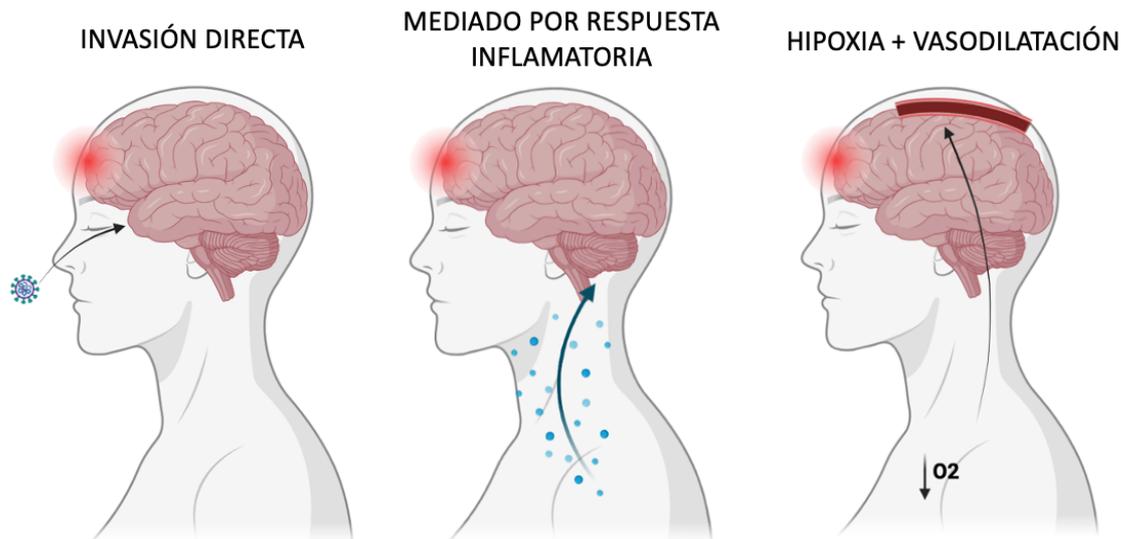
Criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a infecciones virales sistémicas:	
<b>A</b>	Cefalea de cualquier duración que cumpla los criterios C
<b>B</b>	Ambos de los siguientes:
1	Infección viral sistémica diagnosticada
2	No evidencia de meningitis o encefalitis
<b>C</b>	Evidencia de causalidad demostrada por al menos 2 de los siguientes:
1	La cefalea se desarrolla en relación temporal con el inicio de la infección viral sistémica
2	La cefalea empeora de manera paralela al empeoramiento de la infección viral sistémica
3	La cefalea mejora o se resuelve de manera paralela a la mejoría o resolución de la infección viral
4	La cefalea tiene alguna o ambas de las siguientes características: -Dolor difuso -Intensidad moderada o severa
<b>D</b>	No mejor explicación por otra cefalea de la ICHD-III

Tabla 5: criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a infecciones virales según la Clasificación Internacional de Cefaleas (código 9.2.3).

Respecto a la fisiopatología de la cefalea en la COVID19, se hipotetizaron desde el inicio tres posibles mecanismos:

- En primer lugar, la invasión directa del sistema nervioso central, ya fuera por vía hematogena o linfática, o bien a través de la diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas. Esto era teóricamente posible y podría suceder tanto en la fase de inicio como en la fase tardía de la COVID19 (Baig *et al*, 2020). La ruta retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas era biológicamente plausible y aunque el bulbo olfatorio era considerado como bastante eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el sistema nervioso central (SNC) a través de la lámina cribiforme del etmoides (Li *et al*, 2020).

- En segundo lugar, la respuesta inmune por parte del huésped también podía tener algún papel. La evidencia inicial acumulada sugería que un subgrupo de pacientes con COVID19 grave podría tener un síndrome de tormenta de citoquinas, que recordaba a la hiperinflamación sistémica grave del síndrome de linfocitosis hematófaga, con un aumento de interleucinas (IL) IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducible por interferón- $\gamma$ , proteína 1 quimioatrayente de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1-  $\alpha$  y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (Mehta *et al*, 2020). La relación entre las citoquinas y la cefalea había sido estudiada desde mucho tiempo atrás (Smith, 1992) y se creía que era el principal mecanismo subyacente en la cefalea atribuida a infecciones sistémicas (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018; De Marinis *et al*. 1992)
- Por último, se había observado que el SARS-CoV2 producía un exudado inflamatorio intersticial y alveolar difuso, pudiendo dar lugar en las manifestaciones más graves a la formación de membranas con alteración del intercambio gaseoso en los alveolos. La consecuente hipoxia induciría un metabolismo anaeróbico en las células del sistema nervioso central, causando edema celular e intersticial e isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral, que podría desencadenar la cefalea (Wu *et al*, 2020).



*Figura 7: principales mecanismos fisiopatológicos propuestos para la cefalea en pacientes COVID19. Realizada con Biorender por Javier Trigo López.*

Existían, por tanto, a la hora de plantear este trabajo de Tesis, varias incógnitas sin resolver respecto a la cefalea en la COVID19.

-Se desconocía la frecuencia real de la cefalea en pacientes con COVID19. Aunque estimarla con precisión en las fases iniciales de la pandemia resultaba muy complicado, utilizar un método de obtención de datos a través de preguntas activas en lugar de utilizar registros de historias clínicas, podría ayudar a obtener unas cifras más precisas y fiables.

-Las posibles implicaciones pronósticas de la presencia de cefalea en pacientes COVID19 resultaban desconocidas ya que la escasa literatura publicada hasta ese momento había mostrado resultados inconcluyentes y contradictorios, y posiblemente sesgados.

-No existía literatura médica suficiente que describiese el fenotipo de la cefalea COVID19.

Nos preguntábamos si existía un fenotipo clínico típico y específico de esta cefalea cuyo conocimiento podría ser de utilidad en la sospecha de la enfermedad, o bien presentaba un fenotipo relativamente inespecífico.

-La fisiopatología de la cefalea COVID19 permanecía incierta, y aunque se sospechasen tres posibles mecanismos subyacentes (invasión directa, tormenta de citoquinas y/o hipoxia con vasodilatación cerebral), no se habían llevado a cabo estudios que apoyasen uno u otros mecanismos.

## II. HIPÓTESIS

## 2.HIPÓTESIS

Las principales hipótesis de nuestro trabajo son:

1-La frecuencia real de la cefalea en pacientes COVID19 podría diferir de las descritas en la literatura previa.

2-La presencia de cefalea en pacientes COVID19 podría tener implicaciones pronósticas.

3-La cefalea en pacientes COVID19 podría tener un fenotipo clínico característico, cuya descripción podría ser de utilidad en la detección precoz de casos.

4-La inflamación sistémica podría jugar un papel determinante en la producción de esta cefalea.

## III. OBJETIVOS

### 3.OBJETIVOS

#### 3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CEFALEA COVID19

Objetivos primarios

- Estimar la frecuencia de cefalea en pacientes con infección por SARS-CoV2.
- Analizar si la presencia de cefalea en pacientes COVID19 tiene implicaciones pronósticas relativas a la mortalidad.

Objetivos secundarios

- Estudiar qué grupos demográficos tienen mayor riesgo de presentar cefalea.
- Analizar qué factores clínicos y analíticos se asocian con la presencia de cefalea.

#### 3.2. CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LA CEFALEA COVID19

Objetivos primarios

- Determinar las características fenotípicas de la cefalea en pacientes COVID19 (patocronía, localización, carácter, intensidad, mecanosensibilidad y síntomas asociados).

Objetivos secundarios

- Valorar qué porcentaje de pacientes cumplen criterios CIC-3 para cefalea atribuida a infección viral sistémica u otras cefaleas primarias.

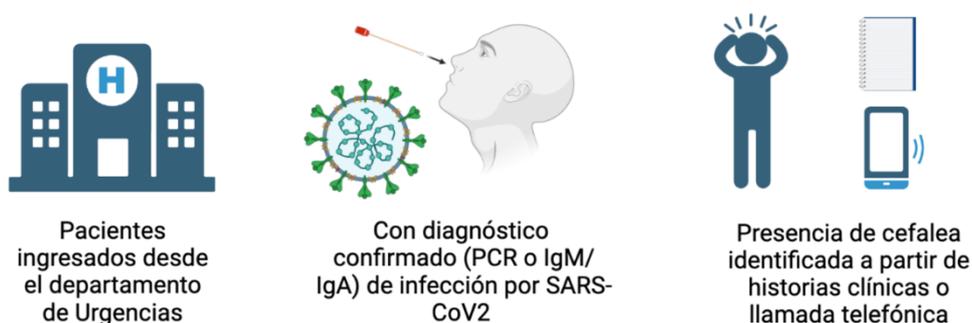
#### 3.3. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

- Analizar si existen diferencias en el perfil citoquínico entre pacientes COVID19 sin y con cefalea

## IV. MÉTODOS

## 4.MÉTODOS

Para analizar la frecuencia de la cefalea en pacientes COVID19, su potencial implicación pronóstica, su fenotipo y su posible relación con mecanismos inflamatorios, se llevaron a cabo tres estudios observacionales (uno con diseño de cohorte retrospectiva, otro con un diseño casos-controles y otro estudio transversal anidado en una cohorte prospectiva). Los estudios se realizaron de acuerdo con la declaración de fortalecimiento de la notificación en estudios observacionales en epidemiología (STROBE por sus siglas en inglés) (Von Elm *et al*, 2007) o bien de acuerdo con las directrices de los estándares para informes o estudios de precisión diagnóstica (STARD por sus siglas en inglés) (Cohen *et al*, 2016). En la figura 8 se resumen los elementos comunes en el diseño de los estudios.



*Figura 8: elementos comunes en el diseño de los estudios. Realizado con Biorender por Javier Trigo López.*

### 4.1. ENTORNO DEL ESTUDIO

El estudio fue realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, un hospital público universitario de nivel terciario, localizado en Valladolid, Castilla y León, España. Este hospital tiene una población referencia de unos 280 000 habitantes.

## **4.2. ASPECTOS ÉTICOS**

Los protocolos de los estudios fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Este (PI-20-1751; PI-20-1738; PI-20-1751, PI-20-1717). Todos los pacientes dieron su consentimiento verbal o escrito si las circunstancias lo permitían para participar en los estudios. El CEIm eximió de la obligatoriedad de la obtención de consentimiento escrito dado el potencial riesgo de contagio. Todos los estudios se llevaron a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (*International Conference on Harmonization, 1996*).

## **4.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Los tres estudios tuvieron criterios de inclusión comunes y todos los pacientes consecutivos que ingresaron en dicho hospital con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2 fueron evaluados para determinar su elegibilidad. En el segundo estudio se incluyeron los pacientes con cefalea. En el tercer estudio, el muestreo se realizó seleccionando aleatoriamente a uno de cada cinco pacientes. El período de estudio fue entre el 8 de marzo y el 11 de abril de 2020. El diagnóstico fue realizado de acuerdo a los protocolos de la OMS, por reacción en cadena de polimerasa (PCR) de una muestra nasofaríngea, esputo o muestra del tacto respiratorio bajo; o bien mediante la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV2 IgM o IgA en pacientes con síntomas clínicos. También de forma común a los tres estudios se excluyeron aquellos pacientes cuyo diagnóstico no fuera realizado desde el servicio de urgencias o cuyos datos no estuvieran disponibles.

#### **4.4. FUENTES DE DATOS**

Los datos fueron recogidos a partir de las historias clínicas. La información se obtuvo a partir de los registros de atención primaria, registros de la sala de emergencias o bien informes de alta. En el caso la cefalea, además se contactó telefónicamente con todos los pacientes elegibles para preguntar específicamente por su presencia y para recoger la información acerca de sus características.

#### **4.5. VARIABLES:**

Se analizaron variables basales (demográficas, comorbilidad, tratamientos previos, escala Rankin), variables intermedias (síntomas presentados, variables analíticas durante el ingreso y de imagen) y pronósticas (gravedad, necesidad de cuidados intensivos, mortalidad). Respecto a la cefalea, se analizó detalladamente su patocronia y fenotipo. En la tabla 6 se resumen todas las variables analizadas entre los tres estudios.

VARIABLES BASEALES	VARIABLES INTERMEDIAS			VARIABLES PRONÓSTICAS	CEFALEA
	CLÍNICAS	ANALÍTICAS	IMAGEN		
<u>Demográficas</u> -Edad -Sexo -Escala Rankin  <u>Comorbilidad:</u> -Hipertensión -Diabetes -Tabaquismo -Enfermedad cardiovascular -Enfermedades respiratorias -Cáncer -Inmunosupresión -Enfermedades neurológicas crónicas -Cefaleas  <u>Tratamiento:</u> -IECA -ARA-II -AINEs -Corticoides -Otros	-Fiebre -Disnea -Tos -Expectoración -Rinorrea -Diarrea -Dolor torácico -Artralgias -Astenia -Mialgias -Síncope -Vómitos -Ras cutáneo -Anosmia <b>-Cefalea</b>	-Leucocitos -Linfocitos -Plaquetas -Hemoglobina -INR -Dímero D -LDH -Filtrado glomerular -CK -PCR -PCT -Ferritina  <u>Citoquinas/interleuquinas</u> BDNF, eotaxin/CCL11, EGF, FGF-2, GM-CSF, GRO $\alpha$ /CXCL1, HGF, NGF, LIF, IFN alfa, IFN gamma IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, MIP-1 $\alpha$ /CCL3, RANTES/CCL5, SDF-1 $\alpha$ /CXCL12, TNF alfa, TNF beta/LTA, PDGF, PIGF-1, SCF, VEGF-A, VEGF-D	-Rx tórax -TC tórax	-Gravedad -Necesidad de cuidados intensivos -Mortalidad	-Momento de inicio -Topografía -Uni/bilateral -Intensidad -Clinofilia -Mecanosensibilidad -Náuseas -Vómitos -Fotofobia -Sonofobia -Disabilidad

Tabla 6: total de variables analizadas en el conjunto de los tres estudios. IECA: inhibidores de enzima convertida de angiotensina. ARA II: antagonistas de receptor de angiotensina II. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. INR: índice internacional normalizado. LDH: lactato deshidrogenasa. CK: creatina quinasa. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. BDNF: factor neutrófico derivado del cerebro. CCL11: quimiocina 11 con motivo C-C. EGF: factor de crecimiento epidermoide. FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos 2. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. GRO: oncogén

*regulado por el crecimiento . CXCL1: ligando 1 de quimiocina con motivo C-X-C. HGF: factor de crecimiento de hepatocitos. NGF: factor de crecimiento nervioso. LIF: factor inhibidor de leucemia. INF: interferón. IL: interleuquina. IP10: proteína 10 inducida por interferón. CXCL10: ligando 10 de quimiocina con motivo C-X-C. MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1. CCL2: ligando 2 de quimiocina con motivo C-C. MIP-1: proteína inflamatoria de macrófagos. CCL3: ligando 3 de quimiocina con motivo C-C-. RANTES: regulado tras la activación de células T normales expresadas y presumiblemente secretadas. CCL5: ligando 5 de quimiocina con motivo C-C. SDF-1: factor 1 derivado de células estromales. CXCL12: ligando 12 de quimiocinas con motive C-X-C. TNF: factor de necrosis tumoral. LTA: linfoxina alfa. PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas. PIGF-1: factor de crecimiento placentario. SCF: factor de células madre. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.*

#### **4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cualitativas y ordinales se describieron como frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas continuas como media y desviación estándar (DE) si la distribución era normal o mediana y rango intercuartílico en caso contrario. Se evaluó la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

En el contraste de hipótesis entre variables cualitativas se utilizaron el test la prueba de Chi-cuadrado bilateral o prueba exacta de Fisher. En el contraste de hipótesis entre variables cualitativas y continuas se utilizó el test de T-Student para muestras independientes si la distribución era normal y el test de Mann-Whitney U cuando no lo era. Las comparaciones múltiples fueron ajustadas usando el método de Bonferroni. El umbral de significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

El tamaño muestral no fue estimado a priori. El análisis estadístico fue realizado con Statistical SPSS v.26 (IBM Corp. Armonk, NY).

# V. RESULTADOS

## 5.RESULTADOS

### 5.1. EPIDEMIOLOGÍA (ARTÍCULO 1)

Se incluyeron 576 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID19, entre los cuales, 137 pacientes refirieron cefalea (23,7 %) (Figura 9).

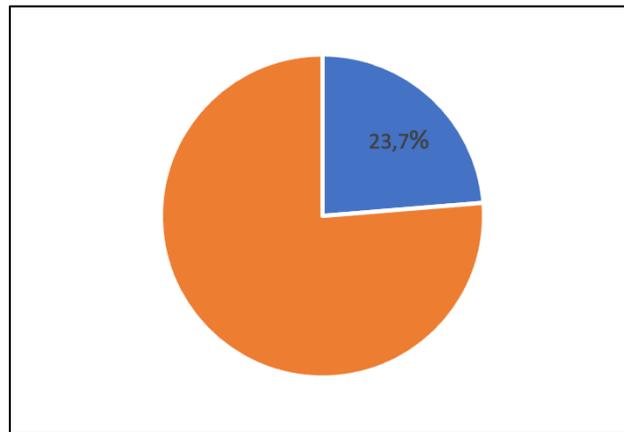


Figura 9: frecuencia de cefalea en pacientes hospitalizados por COVID19.

Las variables demográficas que se asociaron de manera independiente a un mayor riesgo de cefalea fueron el sexo femenino, la edad temprana o una menor puntuación en la escala Rankin. Entre las variables clínicas que se asociaron a la cefalea de manera independiente destacan la anosmia, las mialgias o la fiebre (Figura 10)

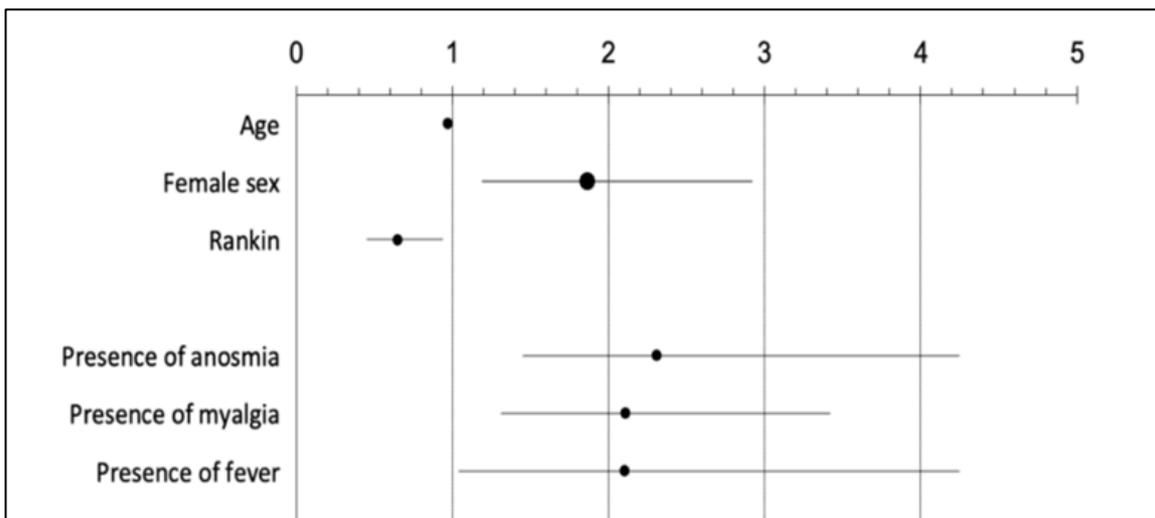


Figura 10: variables demográficas y clínicas asociadas a la presencia de cefalea en pacientes COVID19. OR 95 % IC.

En el análisis multivariante, los pacientes con cefalea tuvieron un menor riesgo de mortalidad (OR: 0,39, 95 % CI: 0,17-0,88; p=0,007).

## 5.2. FENOTIPO CLÍNICO (ARTÍCULO 2)

En el estudio del fenotipo clínico se incluyeron 130 pacientes (edad media 56 años, 64 % mujeres). La cefalea fue el primer síntoma de la infección en un 26 % de los pacientes, y apareció en las primeras 24 horas en un 62 % de los pacientes. Las características fenotípicas analizadas se resumen en la figura 11.

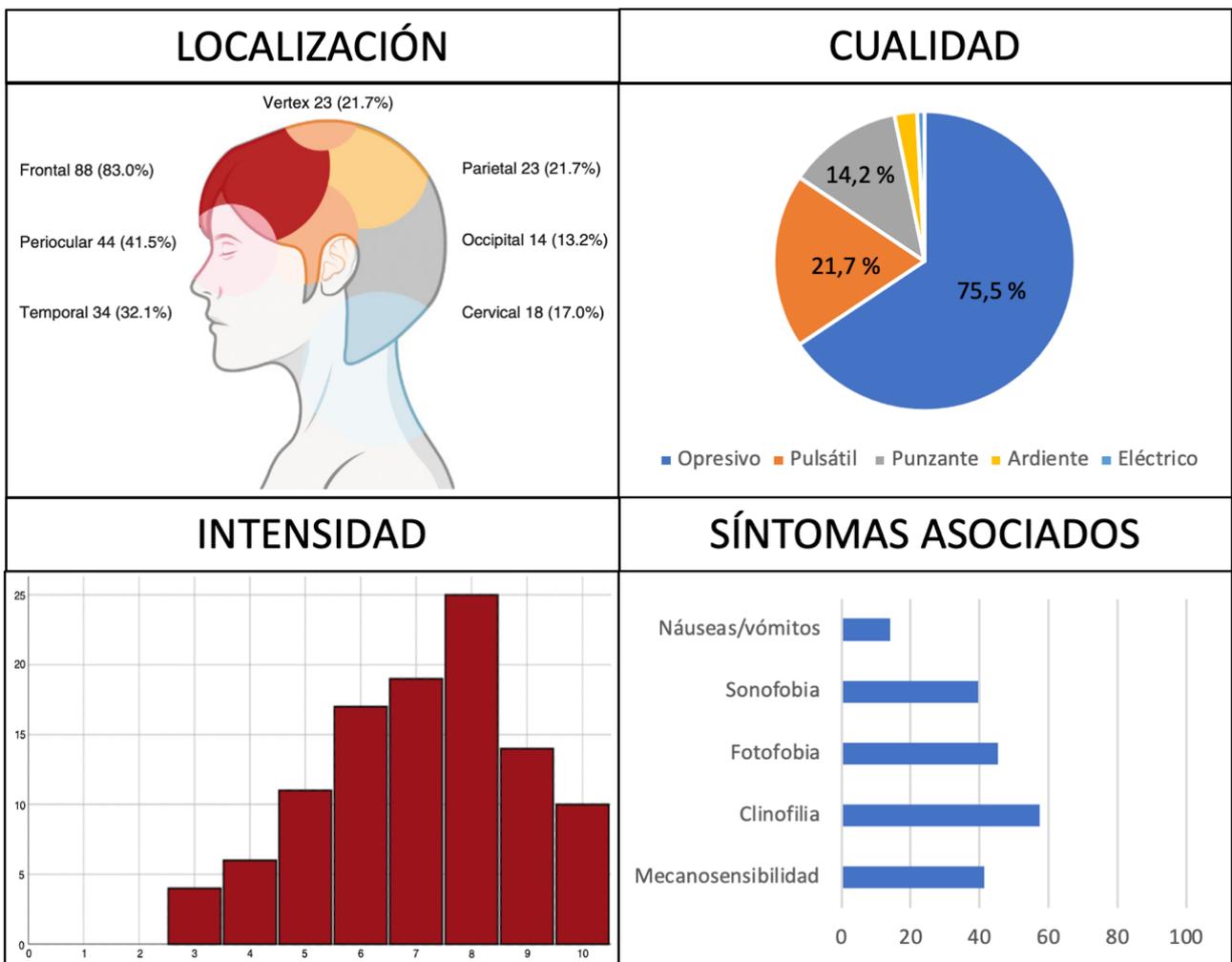


Figura 11: resumen de las principales características fenotípicas de la cefalea en pacientes COVID19.

Los criterios CIC-3 para cefalea atribuida a infección viral sistémica se cumplieron en un 94 % de los pacientes, mientras que los criterios para migraña o cefalea tensional se cumplieron en un 25 % y 54 % de los pacientes, respectivamente.

### **5.3. RESPUESTA INMUNITARIA (ARTÍCULO 3)**

En la comparación de parámetros inflamatorios entre pacientes COVID19 con y sin cefalea, se analizaron 104 pacientes, entre los cuales 29 (27,9 %) tuvieron cefalea. En la comparación cruda de los valores medianos de citoquinas, muchas resultaron diferentes entre ambos grupos. En la comparación de los parámetros centrales y de dispersión entre ambos grupos, GROa, IL-10, IL1RA, IL-21 e IL-22 permanecieron diferentes de manera estadísticamente significativa. Tras ajustar los valores por edad, sexo, situación basal y severidad de la enfermedad COVID-19, IL-10 permaneció superior en los pacientes con cefalea de manera estadísticamente significativa (3,3 vs. 2,2 ng/dL;  $p=0,042$ ) (Figura 12), mientras que se observó una tendencia a hacia la significación en el caso de IL-23 (11,9 vs. 8,6 ng/dL;  $p=0,082$ ) y PGIF1 (1621,8 vs. 110,6 ng/dL;  $p=0,071$ ).

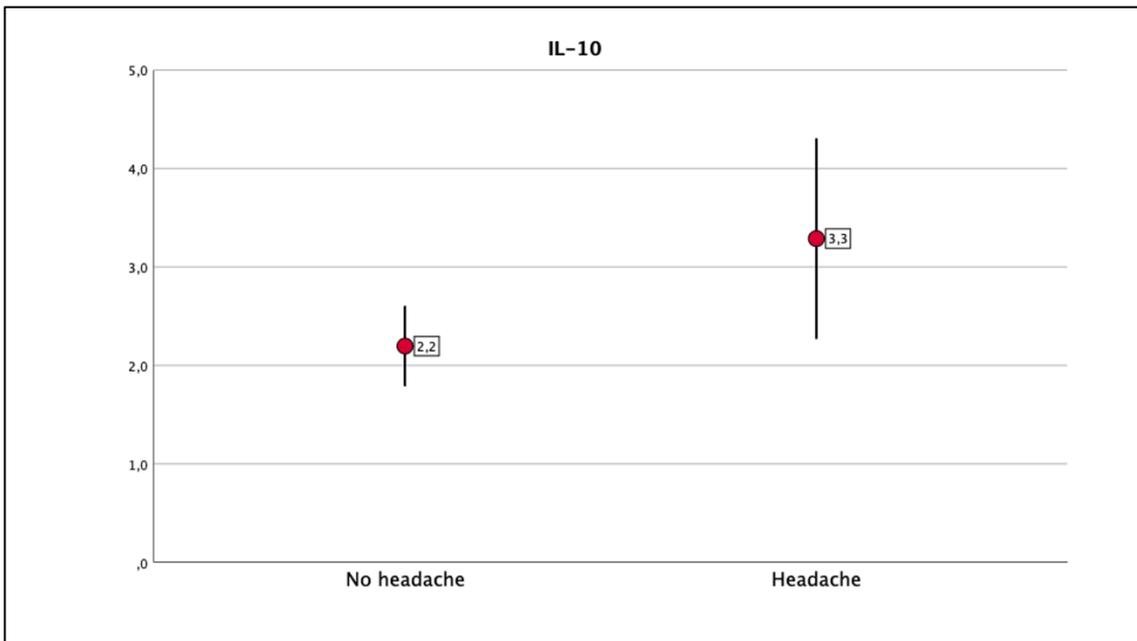


Figura 12: comparación de los niveles medianos de IL-10 entre pacientes COVID19 con y sin cefalea mediante test ANCOVA, ajustando para edad, sexo, situación basal y severidad de COVID19.

## MANUSCRITO 1:

Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study. Trigo J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, Martínez-Pías E, Talavera B, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sánchez M, Martínez-Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Arenillas JF, Guerrero ÁL. J Headache Pain. 2020 Jul 29;21(1):94

- DOI: [10.1186/s10194-020-01165-8](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01165-8)

MANUSCRITO 2:

Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. López JT, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, García-Iglesias C, Dueñas-Gutiérrez C, Guerrero ÁL. Cephalalgia. 2020 Nov;40(13):1432-1442.

- DOI: [10.1177/0333102420965146](https://doi.org/10.1177/0333102420965146)

MANUSCRITO 3:

Cytokine and interleukin profile in patients with headache and COVID-19: A pilot, CASE-control, study on 104 patients. Trigo J, García-Azorín D, Sierra-Mencía Á, Tamayo-Velasco Á, Martínez-Paz P, Tamayo E, Guerrero AL, Gonzalo-Benito H. J Headache Pain. 2021 Jun 4;22(1):51.

- DOI: [10.1186/s10194-021-01268-w](https://doi.org/10.1186/s10194-021-01268-w)

## VI. DISCUSIÓN

## 6.DISCUSIÓN

### 6.1. RESUMEN DE LOS HALLAZGOS PRINCIPALES

En nuestro estudio casi un cuarto (23,7 %) de los pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2 presentaron cefalea en algún momento de la enfermedad. Los factores de riesgo independientes asociados a su aparición fueron el sexo femenino y la presencia de fiebre, mialgias o anosmia. El grupo de pacientes con cefalea presentó un menor riesgo de muerte, en comparación con el grupo de pacientes sin cefalea. Además, la presencia de cefalea se asoció a niveles más bajos de proteína C reactiva (PCR) y Dímero-D.

Esta cefalea generalmente aparece de manera precoz a lo largo de la enfermedad, con una localización predominantemente frontal, una cualidad frecuentemente opresiva y una intensidad elevada. La mayoría de los pacientes cumplen criterios CIC-3 de 9.2.2.1 *cefalea aguda atribuida a infección viral sistémica*, sin embargo, su fenotipo puede asemejarse al de una migraña o al de una cefalea tipo tensión en un cuarto y en la mitad de los pacientes, respectivamente.

Por último, en relación a posibles mecanismos implicados en la aparición de esta cefalea, tras comparar los niveles de 45 distintas citoquinas e interleuquinas entre los pacientes con cefalea y aquellos sin ella, encontramos que los niveles de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 se encontraron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con dolor de cabeza.

## 6.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA CEFALEA

### Frecuencia

Si bien en las principales series de casos previas se reportaron frecuencias de cefalea en torno a 6-13 % (Huang *et al*, 2020; Wang *et al*, 2020; Chen *et al*, 2020; Guan *et al*, 2020; Wu *et al*, 2020; Borges do Nascimento *et al*, 2020) en nuestro estudio este porcentaje se elevó hasta el 23,7 % (Figura 13).

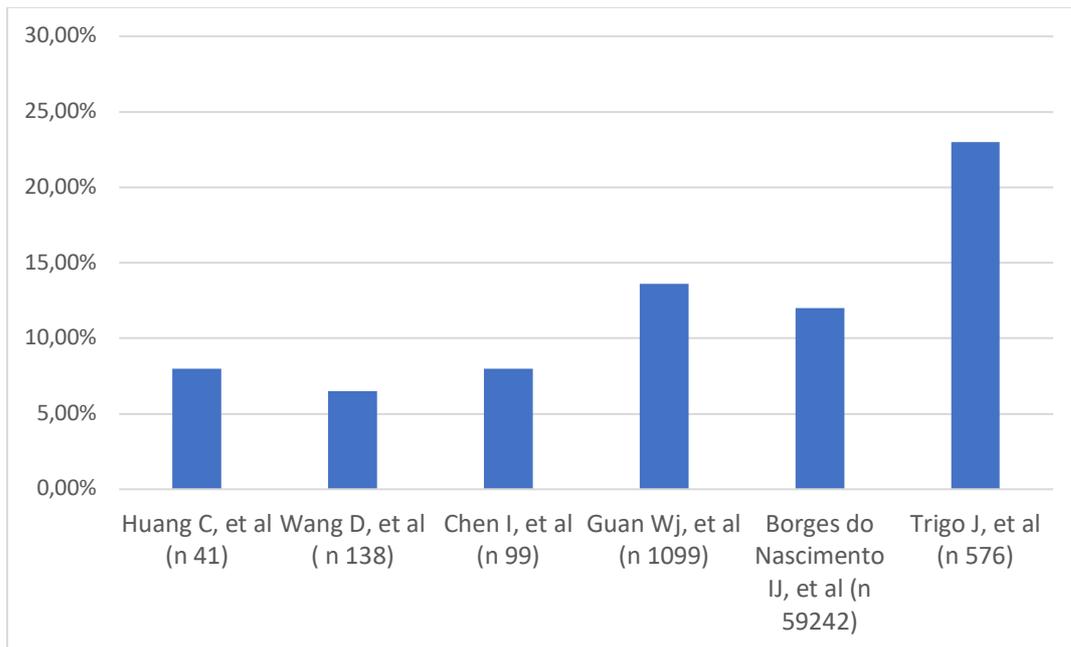


Figura 13: frecuencia de cefalea en las principales series de casos de pacientes COVID19 hospitalizados publicadas hasta la realización de nuestro trabajo, incluyendo cuatro estudios observacionales y un meta-análisis de la literatura (Borges do Nascimento *et al*).

Estas diferencias probablemente tengan su origen en el uso de una metodología distinta.

Los reportes previos se trataban de series de casos cuyo objetivo era un análisis general de la enfermedad y cuyos datos fueron analizados de manera retrospectiva y pasiva a través de historias clínicas. Sin embargo, en nuestro trabajo llevamos a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que incluimos todos los pacientes consecutivos ingresados en el Hospital con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV2, en los que la presencia de cefalea fue analizada no solo a través de los registros en las historias

clínicas del ingreso, sino también a través de los datos de la historia clínica electrónica de atención primaria previos al ingreso hospitalario, de su paso por urgencias, y notablemente, de manera activa mediante llamadas telefónicas a posteriori a todos los pacientes que hubieran sobrevivido para preguntarles específicamente por la presencia de cefalea.

Esto último nos permitió detectar la presencia de un número considerable de cefaleas que no habían sido referidas en las historias clínicas, probablemente porque los médicos que atendieron a los pacientes -en su mayoría no neurólogos-, no preguntaron específicamente por su presencia, o bien porque aun habiendo sido referida por parte del paciente pudo haber sido infravalorada o no reflejada dada su menor gravedad respecto a otros síntomas respiratorios o sistémicos.

Este hallazgo supuso por tanto una novedad con respecto a la literatura vigente en el momento de su publicación. Destaca así su impacto en la literatura posterior, siendo prueba de ello las 137 citaciones de acuerdo a *Google Scholar* que el artículo en cuestión ha recibido hasta el momento de depositarse esta Tesis.

A pesar de ello, nuestro estudio no se encontraba exento de limitaciones y sesgos. Por un lado, presentaba un importante sesgo de selección al incluir únicamente pacientes ingresados, los cuales eran representativos de los casos más graves, pero no de toda la población infectada. Esta limitación fue corregida a posteriori en otro estudio publicado por nuestro grupo (García-Azorín *et al*, 2021) en el que se analizó la presencia de cefalea entre todos los casos diagnosticados de COVID19 (n = 2194) en el Área de Salud de

Valladolid Este, en un periodo de tiempo determinado, con unos resultados prácticamente idénticos, con una frecuencia global de cefalea del 23,4 % y una frecuencia de cefalea en pacientes manejados de manera ambulatoria del 23,7 %. Además, en dicho estudio se estimó la prevalencia de cefalea junto con un intervalo de confianza al 95 %, que sugería que con un 95 % de probabilidad, la verdadera frecuencia de cefalea en pacientes con infección por COVID19 se encontraba entre un 21,7-25,3 %.

Por otro lado, presentaba la limitación de tratarse de un estudio unicéntrico y, en consecuencia, con resultados no extrapolables a otros centros o países. En este sentido observamos como nuestro hallazgo sí que difiere de manera significativa con un meta-análisis publicado en 2021 en el que se seleccionaron 9573 estudios con un total de 28438 pacientes con infección por SARS-CoV2 y en el que se identificó una frecuencia de cefalea en fase aguda del 47,1 % (Fernández-de-Las-Peñas *et al*, 2021).

Esta frecuencia se asemeja a la reportada en relación a otras infecciones virales sistémicas, como el virus influenza o el SARS-CoV en el que se describen frecuencias de cefalea entre 47-55 % y 39 % respectivamente (Ng *et al*, 2010; Yin *et al*, 2018).

### **Factores de riesgo y factores asociados a la presencia de cefalea**

En nuestro estudio la presencia de cefalea fue más frecuente en sujetos jóvenes y en mujeres. Otros estudios posteriores también encontraron una mayor frecuencia de cefalea en pacientes jóvenes (Rocha-Filho *et al*, 2020; Caronna *et al*, 2020; Gonzalez-Martinez *et al*, 2021). Respecto al sexo, mientras que algunos estudios reportaron, como nosotros, mayor frecuencia de cefalea entre mujeres (Porta-Etessam *et al*, 2020; Magdy

*et al*, 2020; Poncet-Megemont *et al*, 2020; Membrilla *et al*, 2020; Caronna *et al*, 2020; García-Azorín *et al*, 2021; Hussein *et al*, 2021; Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2022) en otros estudios no se encontraron estas diferencias (Rocha-Filho *et al*, 2020.; Karadaş *et al*, 2021; Gonzalez-Martinez *et al*, 2021) (Tabla 7).

	<b>N (cefalea)</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo femenino</b>
Trigo J	137	59 (DE 12,4)	58,4 %
Porta-Etessam J	112	43,4 (DE 11,4)	81,3 %
Magdy R	172	33 (RIQ 27,3-42)	68,2 %
Poncet-Megemont L	82	47 (DE 14)	67 %
Rocha-Filho PAS	73	58 (RIQ 47-66)	37 %
Membrilla JA	99	40,4 (DE 10,7)	62,2 %
Caronna E	97	50,6 (DE 15,3)	57,7 %
Karadas Ö	83	48,40 (DE 15,90)	42 %
García-Azorín D	514	51 (RIQ 42-61)	72 %
Gonzalez-Martinez A	48	57 (RIQ 47-73)	38 %
Sampaio Rocha-Filho PA	199	<i>No descrito</i>	44,8 %

Tabla 7: epidemiología de la cefalea COVID19 en las principales series de casos. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

La cefalea se asoció además a la presencia de otros síntomas como anosmia, mialgias o fiebre. Otros estudios posteriores también asociaron la cefalea con la anosmia (Rocha-Filho *et al*, 2021; Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2022; Caronna *et al*, 2020) y con las mialgias (Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2020). La asociación con la fiebre parece más controvertida: mientras algunos secundaron nuestros resultados (Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2022; Hussein *et al*, 2021), otros no encontraron esta asociación (Membrilla *et al*, 2020; Caronna *et al*, 2020; Gonzalez-Martinez *et al*, 2021). Esto puede deberse a que la fiebre puede ser tanto un síntoma como un signo, su presencia puede ser fluctuante durante la

enfermedad, y el umbral empleado para su definición puede variar entre los distintos estudios.

### **6.3. CEFALEA COMO FACTOR PRONÓSTICO**

La identificación de factores pronósticos resulta de vital importancia en una situación de pandemia, para poder identificar de manera precoz aquellos sujetos con mayor riesgo de empeoramiento y adoptar medidas en consecuencia. Anteriormente a nuestro estudio se habían identificado una serie de factores de mal pronóstico en relación al COVID19. Tal era el caso del sexo masculino, la edad avanzada, la hipertensión, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular o los niveles elevados del Dímero D (Huang *et al*, 2020. Zhou *et al*, 2020). Respecto a la presencia de cefalea, su posible implicación pronóstica resultaba desconocida, ya que la literatura disponible era escasa y los resultados contradictorios (Rong-Hui *et al*, 2020; Rodriguez-Morales *et al*, 2020). Nuestro estudio acerca de la cefalea como factor pronóstico resultó novedoso tanto por su resultado como por su metodología.

Por un lado, mientras que en la literatura anterior la presencia de cefalea se había asociado, o bien a un peor pronóstico o bien como factor neutro (Rong-Hui *et al*, 2020; Rodriguez-Morales *et al*, 2020), nuestro trabajo fue el primero en asociar la presencia de cefalea a un mejor pronóstico clínico. Poco después, otros estudios unicéntricos de pacientes hospitalizados mostraron resultados en esta línea. Un estudio observó una menor duración del ingreso hospitalario en pacientes COVID19 con cefalea en comparación con los pacientes COVID19 sin cefalea (Caronna *et al*, 2020). Otro estudio en el que se incluyeron 1000 pacientes atendidos en urgencias mostró una relación

inversa entre la presencia de cefalea y el mal pronóstico clínico (Gil-Rodrigo *et al*, 2020). Posteriormente otro estudio asoció, como nosotros, la cefalea a un mejor pronóstico en forma de menor mortalidad (Gonzalez-Martinez *et al*, 2021). Finalmente, un meta-análisis de 48 estudios mostró una mayor probabilidad de supervivencia (riesgo relativo (RR):2,178 [1,882-2,520],  $p < 0,0001$ ), en pacientes COVID19 con cefalea en comparación con aquellos sin cefalea (Shapiro *et al*, 2021).

Por otro lado, cabe destacar como fortaleza el rigor estadístico en la metodología, ya que mientras en la literatura previa y en la mayoría de la literatura posterior los factores pronósticos fueron estudiados mediante comparaciones directas y análisis univariantes, nuestros resultados fueron ajustados en un análisis multivariante, evitando así la presencia de posibles factores de confusión. En nuestro trabajo observamos que la cefalea resultó ser más prevalente en pacientes jóvenes y en mujeres, lo cual podría justificar un mejor pronóstico, habida cuenta del impacto pronóstico de dichas variables; sin embargo, tras ajustar los resultados para estas variables y otras que pudieran actuar como factores de confusión, la presencia de cefalea persistió como un factor de buen pronóstico, teniendo los pacientes con cefalea una menor probabilidad de muerte (OR: 0,39; IC 95 %: 0,17-0,88).

La interpretación de estos resultados podría estar en relación con la presencia de un fenotipo clínico específico, como reflejo de una respuesta inmune más eficiente, en un determinado perfil de paciente. En este sentido, como ya hemos mencionado, tanto en nuestro estudio como en otros se observó que los pacientes con cefalea presentaron una mayor probabilidad de asociar otros síntomas como fiebre, anosmia o mialgias (Rocha-

Filho PAS *et al*, 2021; Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2022; Caronna *et al*, 2020; Hussein *et al*, 2021) Otro estudio posterior, publicado por nuestro grupo, identificó también la anosmia como otro factor de buen pronóstico clínico (Talavera *et al*, 2020), y dada la frecuente asociación entre cefalea y anosmia, esto podría influir en el mejor pronóstico de estos pacientes.

Este fenotipo clínico podría ser la traducción de una respuesta inmune más eficiente con una respuesta local más eficaz y una menor inflamación sistémica. En esta línea orientan otros hallazgos de nuestro trabajo como las diferencias de marcadores de inflamación sistémica entre pacientes sin y con cefalea, con unos niveles medios al ingreso de PCR o de Dímero D y unos valores medianos máximos durante el ingreso de ferritina, IL-6 o LDH más bajos en pacientes con cefalea. Otros estudios también objetivaron niveles de PCR (Gonzalez-Martinez *et al*, 2021; Membrilla *et al*, 2020) IL-6 o LDH (Caronna *et al*, 2020) más bajos en pacientes con cefalea.

La principal limitación de nuestro estudio fue su diseño unicéntrico y con una muestra no representativa del total de paciente infectados, al tratarse solo de los pacientes ingresados. No obstante, estas limitaciones fueron parcialmente compensadas por la literatura posterior, tal y como muestran las conclusiones del metaanálisis previamente mencionado (Shapiro *et al*, 2021) las cuales fueron en la misma línea.

#### **6.4. FENOTIPO CLÍNICO**

En una situación de pandemia debido a un nuevo virus emergente la identificación de las características típicas de cualquiera de los síntomas que el virus pueda producir es de vital importancia. Esto se debe a la necesidad de realizar un aislamiento, vigilancia y tratamiento precoz en aquellos sujetos que puedan estar infectados. En el inicio de la pandemia por SARS-CoV2, el diagnóstico por pruebas de confirmación microbiológicas no siempre se encontraba disponible, y el diagnóstico, tratamiento y medidas epidemiológicas se realizaban en base a la sospecha clínica y la presentación de síntomas y signos compatibles y sugestivos de la infección. En este sentido, la OMS publicó sucesivas actualizaciones acerca de las definiciones de caso sospechoso, caso probable o caso confirmado, a partir de criterios clínicos, epidemiológicos y test microbiológicos (OMS, 2020).

La literatura acerca de la cefalea relacionada con las infecciones virales sistémicas era escasa (De Marinis *et al*, 1992; Eccles, 2005), mientras en el caso de la cefalea COVID19 se encontraba prácticamente inexplorada en el momento en que llevamos a cabo nuestro estudio. Las escasas publicaciones al respecto se basaban en reportes de casos clínicos aislados o experiencias clínicas (Belvis *et al*, 2020; Bolay *et al*, 2020). Nuestro trabajo fue el primero en analizar el fenotipo de la cefalea en una serie de casos.

### **Historia previa de cefalea**

En primer lugar, observamos que un 48 % de los pacientes referían historia previa de cefalea, en su mayoría migraña. En otros estudios se observaron porcentajes similares de historia previa de cefalea (Porta-Etessam *et al*, 2020; Magdy *et al*, 2020; Rocha-Filho *et*

al, 2020; Membrilla *et al*, 2020; Caronna *et al*, 2020; Karadaş *et al*, 2021; García-Azorín *et al*, 2021; Gonzalez-Martinez *et al*, 2021;) (Figura 14).

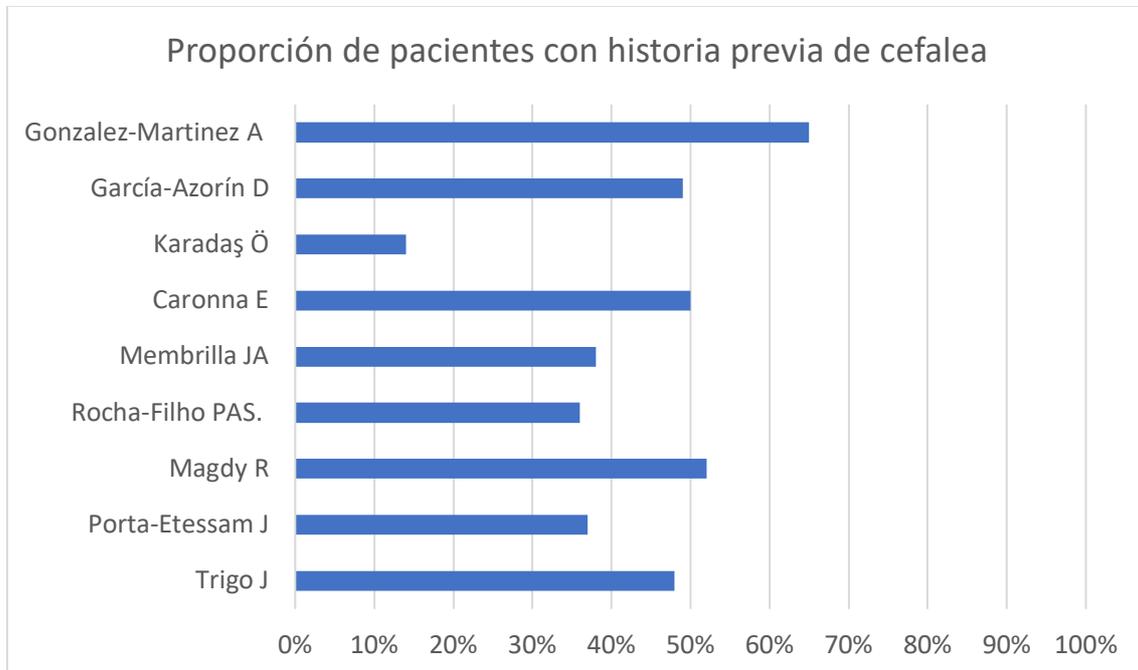


Figura 14: porcentaje de historia previa de cefalea en las principales series de pacientes COVID19 con cefalea.

Algunos autores han estudiado la frecuencia de la migraña en la población española. Matías-Guiu J *et al*. estimaron una prevalencia anual de migraña en España del 12,6 % (Matías-Guiu *et al*, 2011), mientras que Fernández-de-las-Peñas C, *et al*. estimaron un incremento de su prevalencia en España del 6,5 % en 2003 al 9,7 % en 2012 (Fernández de las Peñas *et al*, 2014). A nivel europeo, en un estudio realizado a 8271 participantes de nueve países europeos mediante un cuestionario estructurado, se obtuvo una prevalencia en el año anterior de cefalea en general del 78,6 %. (Steiner *et al*, 2014) Finalmente, en cuanto a la prevalencia global de cefalea a nivel mundial Stovner LJ *et al*. publicaron recientemente metaanálisis de 357 estudios en el que se estimó una

prevalencia de cefalea activa, definida como cefalea en el último año, del 52 %. (Stovner *et al*, 2022).

Considerando estos porcentajes de prevalencia de cefalea en la población, algunos casos de cefalea COVID19 podrían tratarse de cefaleas primarias desencadenadas en el contexto de la infección; sin embargo, cabe subrayar que en más de la mitad de los casos no existía historia previa de cefalea. La CIC-3 establece que cuando un paciente con antecedentes de cefalea primaria presenta una cefalea en el contexto de una causa que puede causar a su vez cefalea, se debe realizar el diagnóstico de cefalea secundaria en caso de que el paciente presente un empeoramiento de al menos el doble de frecuencia y/o intensidad, respecto de su cefalea previa (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018).

### **Patocronia de la cefalea**

Identificamos una cefalea de aparición precoz en el curso de la enfermedad. En casi la mitad de los pacientes la cefalea apareció en el transcurso de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas COVID19, mientras que la cefalea fue el primer síntoma de la infección en un cuarto de los pacientes. En otros estudios se describió la cefalea como primer síntoma en un rango similar, entre 6-29 % (Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2022; Membrilla *et al*, 2020; Caronna *et al*, 2020). Este dato implica que en el contexto de la pandemia por COVID19 la presencia de una cefalea de nueva aparición debería ser suficiente para sospechar la infección por SARS-CoV2. Este inicio precoz puede apoyar la hipótesis de que en su fisiopatogenia participe la respuesta inmunitaria innata.

## Fenotipo clínico

Respecto a su fenotipo clínico observamos una localización predominantemente frontal o periorcular, una cualidad típicamente opresiva y una intensidad moderada-grave, pudiendo asociarse mecanosensibilidad, fotofobia, sonofobia, náuseas, vómitos o clinofilia en algunos pacientes. Las principales series de casos publicadas posteriormente mostraron resultados similares, tal y como refleja la tabla 8. (Porta-Etessam *et al*, 2020; Rocha-Filho *et al*, 2020; Membrilla *et al*, 2020; Caronna *et al*, 2020).

	LOCALIZACIÓN+ FRECUENTE	CUALIDAD+ FRECUENTE	INTENSIDAD	MECANO- SENSIBILIDAD	NÁUSEAS/ VÓMITOS	FOTOFOBIA	SONOFOBIA
Trigo J, <i>et al</i> (n 106)	Frontal (83 %)	Opresiva (75 %)	Moderada 32 % Grave 64 %	42 %	14 %	45 %	40 %
Porta-Etessam E, <i>et al</i> (n 112)	Holocraneal (42 %)	Opresiva (80 %)	<i>No descrita</i>	51 %	19 %	41 %	26 %
Rocha-Filho PAS, <i>et al</i> (n 97)	Frontal (80 %)	Opresiva (80 %)	Moderada 34% Grave 53%	53 %	32 %	45 %	30 %
Membrilla JA, <i>et al</i> (n 99)	Frontal (34 %)	Opresiva (74 %)	Moderada 29 % Grave 61 %	45 %	21 %	29 %	27 %
Caronna E, <i>et al</i> (n 97)	Frontal (47 %)	Opresiva (70 %)	Moderada 51 % Grave 21 %	12 %	25 %	10 %	10 %

Tabla 8: fenotipo clínico de la cefalea en las principales series de casos de pacientes COVID19 con cefalea.

## Cefalea COVID vs. cefaleas primarias

Esta cefalea por SARS-CoV2 podría asemejarse a otras cefaleas primarias muy prevalentes en la población general, como la cefalea tipo tensión o la migraña (GBD 2016 *Neurology Collaborators*, 2019). De hecho, atendiendo únicamente al fenotipo de la cefalea, un 54 % y un 25 % de los pacientes cumplieron criterios CIC-3 para cefalea tipo tensión y para migraña, respectivamente. Sin embargo, cabe recordar que el diagnóstico de las cefaleas secundarias se basa en la presencia de banderas rojas o naranjas (Do *et al*, 2019;

*American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Acute Headache, 2019*). Entre estas banderas rojas o naranjas se encuentran la presencia de fiebre, la presencia de síntomas sistémicos, el inicio reciente o el empeoramiento progresivo. Signos que también pueden ser de ayuda en el caso de la COVID19, observándose en el 100 % de los pacientes con cefalea en el contexto de la infección por SARS-CoV2 (García-Azorín *et al*, 2020). En cuanto a los criterios de la Clasificación Internacional de las Cefaleas de 9.2.2.1 - *cefalea atribuida a infección viral aguda* fueron cumplidos por un 94 % de los casos (*Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018*).

### **Repercusión de la cefalea**

Otra cuestión a destacar es que en nuestro trabajo observamos que la cefalea es un síntoma discapacitante en la COVID19, habiendo sido descrita como grave por un 64 % de los pacientes, mientras que el 19 % de los pacientes con cefalea la consideraron el síntoma más molesto de la COVID19. Esto pudo observarse después en otros estudios de manera indirecta por el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento, que fue del 93-95,8 % (García-Azorín *et al*, 2021; Gonzalez-Martinez *et al*, 2021; Dos Anjos de Paula *et al*, 2021). Además, aproximadamente una quinta parte de estos pacientes fueron resistentes al tratamiento sintomático (García-Azorín *et al*, 2020; García-Azorín *et al*, 2021) Por lo tanto, además de un diagnóstico y tratamiento temprano de COVID19, también parece necesario un tratamiento sintomático efectivo para la cefalea.

Nuestros resultados impactaron en la literatura posterior con hasta en 70 citaciones de acuerdo a *Google Scholar* en el momento del depósito de esta Tesis. A pesar de esta repercusión, es importante subrayar que presentaba algunas limitaciones importantes.

Al haberse realizado en una fase precoz de la pandemia, el diagnóstico microbiológico por PCR de la enfermedad generalmente se encontraba limitado a pacientes graves, por lo que únicamente se pudieron analizar pacientes hospitalizados. Meses más tarde, cuando la disponibilidad de test PCR fue mayor y accesible a pacientes ambulatorios con síntomas más leves nuestro equipo llevó a cabo un nuevo estudio a comparando la presencia de la cefalea COVID19 entre 351 pacientes ambulatorios y 107 pacientes ingresados y, a excepción de una mayor presencia de fotofobia en los pacientes ingresados (45,7 % vs. 29,6 %;  $p=0,009$ ), el resto de características no mostraron diferencias estadísticamente significativas (García-Azorín *et al*, 2021).

En el otro extremo, también pudimos cometer un error de selección al no poder evaluar los pacientes más graves bien por haber fallecido o bien porque se encontraban en estado crítico en el momento de realizar nuestro estudio.

Además, el diseño unicéntrico de nuestro estudio pudo afectar a su validez externa, a pesar de la ya mencionada similitud de los resultados con otras series de casos.

Otro factor limitante fue la evaluación transversal de los pacientes, de manera que no pudimos diferenciar apropiadamente si los pacientes desarrollaron diferentes fenotipos clínicos en el transcurso de su enfermedad.

## 6.5. MECANISMO

Se cree que la inflamación sistémica mediada por citoquinas es el principal mecanismo subyacente a la cefalea secundaria a infecciones sistémicas (Eccles R, 2005). Varios estudios habían sugerido un rol principal de la tormenta citoquímica en la evolución la COVID19 (Wang *et al*, 2020; Fara *et al*, 2020), lo cual podría reforzar la idea de un mecanismo inflamatorio como causa de la cefalea, frente a otras hipótesis propuestas como la invasión directa del virus del sistema nervioso central o la hipoxia (Bobker *et al*, 2020).

Aunque esta hipótesis inflamatoria ya había sido sugerida (Bobker *et al*, 2020), muy pocos estudios habían analizado la relación entre los niveles de citoquinas y la presencia de cefalea en estos pacientes. Hasta la realización de nuestro estudio, los niveles de IL-6 tan solo habían sido estudiados en pacientes COVID19 en estudios retrospectivos y con resultados contradictorios. Un estudio turco de pequeño tamaño comparó 13 pacientes sin cefalea y 15 pacientes con cefalea y se observó que los niveles medios de IL-6 fueron superiores en el grupo con cefalea, aunque sin significación estadística ( $52,5 \pm 53,8$  vs.  $31,9 \pm 29,0$  pg/mL;  $p=0,241$ ) (Karadaş *et al*, 2020). Un estudio español comparó los niveles de IL-6 a su llegada a urgencias entre 36 pacientes con cefalea y 24 pacientes sin cefalea, con resultados opuestos mostrando unos niveles de IL-6 significativamente menores en pacientes con cefalea ( $22,9 \pm 57,5$  vs.  $57,0 \pm 78,6$  pg/mL;  $p=0,036$ ) (Caronna *et al*, 2020). Nuestro grupo también exploró los niveles de IL-6 en un primer estudio en el que comparamos el valor mediano del mayor nivel de IL-6 durante la hospitalización entre los pacientes con cefalea y los pacientes sin cefalea siendo significativamente menor en los pacientes con cefalea ( $17,9$  (9,7-44,1) vs.  $33,5$  (13,3-67,3) pg/mL;  $p= 0,001$ ).

En nuestro estudio piloto comparamos, por primera vez, un amplio panel de citoquinas entre pacientes COVID19 ingresados con y sin cefalea. Tras analizar 45 citoquinas e interleuquinas diferentes, el principal hallazgo fue que los niveles de IL-10 resultaron significativamente superiores en pacientes con cefalea, mientras que otras interleuquinas, como IL-23 y PIGF1 también mostraron una tendencia a ser mayores en este grupo.

Aunque estos resultados parecen reforzar la hipótesis de un mecanismo mediado por citoquinas en la cefalea COVID19, hay que subrayar que los hallazgos deben ser interpretados con precaución. En condiciones ideales, considerando que la COVID19 es una enfermedad dinámica, los parámetros analíticos deberían haber sido obtenidos en la misma fase de la enfermedad y en el mismo momento tras el inicio de los síntomas. Sin embargo, con la intención de hacer nuestro estudio reproducible y con mayor aplicabilidad clínica, las muestras fueron recogidas en la primera extracción sanguínea tras el ingreso hospitalario. Tratamos de minimizar este problema realizando un ajuste estadístico por los días de evolución de los síntomas, pero este ajuste supuso una pérdida de potencia estadística en el estudio y un posible error tipo beta.

La relación entre las citoquinas y la cefalea ha sido estudiada desde hace mucho tiempo (Smith, 1992). La administración de diferentes citoquinas, como TNF, INF alfa, INF beta, INF gamma o IL-2, produce cefalea y toxicidad, con síntomas tales como náuseas, vómitos, fatiga, hipotensión o reacciones inflamatorias marcadas en el lugar de inyección (Chapman *et al*, 1987; Fent *et al*, 1987). Además, varios estudios han descrito asociación

entre algunas cefaleas primarias y los niveles de citoquinas. Respecto a la migraña, aunque hay algunas discrepancias en la literatura, probablemente consecuencia de los diferentes patrones de recogida de las muestras en relación a diferentes momentos de evolución las crisis (Kemper *et al*, 2001), se encontraron niveles elevados en suero de TNF alfa, IL-1, IL-6, GM-CSF e IL-10 durante los ataques y en intervalos libres de ataque (Covelli *et al*, 1990; Covelli *et al*, 1991; Yucel *et al*, 2016; Martelletti *et al*, 1993; Munno *et al*, 2001). En pacientes con cefalea tipo tensión también se han observado niveles elevados de IL-6 o IL-8 respecto de controles (Koçer *et al*, 2010; Domingues *et al*, 2015). Por último, en el caso de las infecciones sistémicas, se cree que la cascada citoquínica es el principal mecanismo de la cefalea y de otros síntomas acompañantes como fatiga, hiporexia o náuseas (*Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2018; Eccles, 2005).

El dolor secundario a la elevación de citoquinas parece ser debido a la activación, inflamación o lesión de neuronas nociceptivas sensoriales, causado por citoquinas proinflamatorias, induciendo a una sensibilización central (Zhang *et al*, 2007). Nuestro hallazgo de una tendencia a la elevación de los niveles de IL-23 y PIGF1—citoquinas proinflamatorias- se encuentra en esta línea. Por otra parte, encontramos niveles elevados de IL-10, una citoquina antiinflamatoria con un rol mayor en la mitigación de la inflamación a través de su capacidad para inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 o TNF (Del Petre *et al*, 1993). En vista de sus propiedades anti-inflamatorias, los niveles elevados de IL-10 en nuestra muestra podrían contrarrestar el efecto de algunas citoquinas liberadas durante la fase aguda de la COVID19, reflejando

una respuesta inmunológica más eficiente al virus en pacientes con cefalea. Esta hipótesis podría explicar el mejor pronóstico de los pacientes COVID19 con cefalea.

Nuestro estudio presentaba importantes limitaciones. Como ya se ha mencionado, los parámetros analíticos fueron recogidos en el primer día de hospitalización, pero en diferentes fases de la enfermedad, lo cual podría reflejar distintos estadios inflamatorios. El tamaño de la muestra era pequeño, lo cual limitaba la potencia del estudio. Nuestra población de estudio únicamente incluía pacientes hospitalizados lo cual podía implicar un sesgo de selección. Por último, a nivel estadístico, la gran cantidad de parámetros comparados pudo dificultar la detección de diferencias entre los dos grupos, incluso aunque estas existiesen en realidad.

Estudios posteriores al nuestro también compararon el perfil de citoquinas entre pacientes COVID19 con y sin cefalea. Un estudio turco (Bolay *et al*, 2021) sugirió una mayor respuesta inflamatoria en pacientes con cefalea tras analizar los niveles de citoquinas al ingreso en una muestra de 88 pacientes hospitalizados por COVID19 (48 con cefalea, 40 sin cefalea) y encontrar niveles significativamente mayores de citoquinas proinflamatorias de HMGB1, NLRP3, e IL-6 en el grupo con cefalea, mientras que los niveles de angiotensina II fueron significativamente menores en los pacientes con cefalea. A diferencia de nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en niveles medianos de IL-10 (13,0 (9,5–18,7) vs. 13,3 (10,9–20,2),  $p=0.157$ ).

Otro estudio turco (Karadaş *et al*, 2021) analizó los niveles de IL-6 en una muestra de 287 pacientes COVID19 hospitalizados y, aunque no encontró diferencias en cuanto a sus

niveles entre los pacientes con y sin cefalea, sí encontró una correlación positiva entre sus niveles y la intensidad de la cefalea en la escala EVA ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,567$ )

Podemos concluir que, en el análisis y comparación de las citoquinas, algunos estudios mostraron un mayor perfil pro-inflamatorio en los pacientes con cefalea, sugiriendo un mecanismo inflamatorio subyacente, mientras que en otros se observó un perfil más anti-inflamatorio. Es posible que en los primeros se analizase la muestra sanguínea en un estadio más precoz de la enfermedad, más inflamatorio, y en los segundos se haya recogido en fases algo más avanzadas, reflejando una posterior respuesta anti-inflamatoria. La principal dificultad para interpretar estos estudios es la falta de métodos estandarizados en el análisis de las citoquinas.

Otro estudio también sugirió un mecanismo inflamatorio al observar que la cefalea tiende a ocurrir en forma de *clusters*, junto a otros síntomas gripales como escalofríos, fiebre, dolor de garganta, fatiga o mialgia. (Sampaio Rocha-Filho *et al*, 2022). En nuestro estudio también observamos que la presencia de cefalea se asociaba de manera independiente a la presencia de anosmia, mialgia y fiebre.

Los otros mecanismos propuestos como causa de cefalea en pacientes COVID19 también han sido explorados. La idea de una invasión directa del sistema nervioso central por parte del SARS-CoV2 nace a raíz del neurotropismo mostrado por el SARS-CoV y el MERS-CoV (Bergmann *et al*, 2006). La invasión del sistema nervioso central por parte del SARS-CoV2 ha sido demostrada en algunos casos clínicos con afectación neurológica y detección de SARS-CoV2 en líquido cefalorraquídeo (Moriguchi *et al*, 2020; Zhou *et al*,

2020), mientras que se han detectado muestras de RNA de SARS-CoV2 mediante RT-PCR en tejido cerebral en autopsias de pacientes COVID19 (Remmelink *et al*, 2020). Se ha detectado además la presencia SARS-CoV2 en el nervio olfatorio y se cree que esta es la principal ruta de invasión hacia el sistema nervioso central (Yeager, 2020; Meinhardt *et al*, 2021), lo cual podría justificar la asociación descrita entre la cefalea y la anosmia. La proteína de SARS-CoV2 ha sido además detectada en las ramas y el ganglio trigeminal (Meinhardt *et al*, 2021) orientando hacia una activación de sistema trigémino vascular como posible causa de la cefalea.

Respecto a la hipoxia y vasodilatación central secundaria como causa de la cefalea, un estudio objetivó que los pacientes COVID19 ingresados con cefalea tuvieron más requerimientos de oxigenoterapia que aquellos pacientes sin cefalea. (Gonzalez-Martinez *et al*, 2021).

Concluimos por tanto que el mecanismo subyacente a la cefalea en pacientes COVID19 permanece aún incierto. Será necesario realizar más estudios en el futuro con metodologías estandarizadas para poder extraer conclusiones más sólidas.

## VII. CONCLUSIONES

## 7.CONCLUSIONES

El presente trabajo de Tesis evaluó las características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas de la cefalea relacionada con la infección por SARS-CoV2.

Estas son nuestras principales conclusiones:

1-La cefalea es un síntoma frecuente en pacientes con infección por SARS-CoV2. En nuestro estudio casi un cuarto de los pacientes ingresados con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 presentó cefalea. La cefalea fue más frecuente en un perfil de paciente que incluye el sexo femenino, la edad temprana o una menor puntuación en la escala Rankin, y se asoció a la presencia de determinados síntomas como anosmia, mialgias o fiebre. Su presencia se asoció a un mejor pronóstico clínico en forma de una menor mortalidad. Estos datos podrían ser reflejo de una respuesta inmune más eficiente con una respuesta local más efectiva.

2-Los pacientes ingresados con infección por SARS-CoV2 que desarrollaron cefalea generalmente lo hicieron de manera precoz en el curso de la enfermedad, con una localización predominantemente frontal, una cualidad frecuentemente opresiva y una intensidad elevada, pudiendo asociarse mecanosensibilidad, fotofobia, sonofobia, náuseas, vómitos o clinofilia en algunos pacientes. Más de la mitad de los pacientes no describieron antecedentes de cefalea y aunque el fenotipo de la cefalea descrita pudo simular el de una migraña o cefalea tensional, casi la totalidad de los pacientes cumplieron criterios ICHD-3 de *9.2.2.1 cefalea aguda atribuida a infección viral sistémica*.

3-El mecanismo fisiopatológico de la cefalea en contexto de la infección por SARS-CoV2 continúa siendo desconocido. Las principales hipótesis son la invasión directa del virus, la inflamación sistémica mediada por citoquinas y la hipoxia con vasodilatación central

secundaria. En nuestro estudio observamos que los niveles de la citoquina anti-inflamatoria IL-10 se encontraron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con dolor de cabeza. En vista de sus propiedades anti-inflamatorias, los niveles elevados de IL-10 podrían contrarrestar el efecto de algunas citoquinas liberadas durante la fase aguda de la COVID19, reflejando así una respuesta inmunológica más eficiente al virus en pacientes con cefalea y explicando en parte el mejor pronóstico de los pacientes con cefalea.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

## 8.BIBLIOGRAFÍA

1. Alquézar-Arbé A, González Del Castillo J, Llorens P; en representación de la red de investigación SIESTA. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020 Ago;32(4):233-241. English, Spanish. PMID: 32692000.
2. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Acute Headache: Godwin SA, Cherkas DS, Panagos PD, Shih RD, Byyny R, Wolf SJ. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Headache. *Ann Emerg Med*. 2019 Oct;74(4):e41-e74. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.07.009. PMID: 31543134
3. 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 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171.
4. Belvis R. Headaches During COVID-19: My Clinical Case and Review of the Literature. *Headache*. 2020 Jul;60(7):1422-1426. doi: 10.1111/head.13841. Epub 2020 May 15. PMID: 32413158; PMCID: PMC7273035.
5. Bergmann CC, Lane TE, Stohlman SA. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. *Nat Rev Microbiol*. 2006 Feb;4(2):121-32. doi: 10.1038/nrmicro1343. PMID: 16415928; PMCID: PMC7096820.

6. Bobker SM, Robbins MS. COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache*. 2020 Sep; 60(8):1806-1811.
7. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020 Jul;60(7):1415-1421. doi: 10.1111/head.13856. Epub 2020 May 27. PMID: 32412101; PMCID: PMC7272895.
8. Bolay H, Karadaş Ö, Oztürk B, Sonkaya R, Tasdelen B, Bulut TDS, Gülbahar Ö, Özge A, Baykan B. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain*. 2021 Aug 12;22(1):94. doi: 10.1186/s10194-021-01306-7. PMID: 34384355; PMCID: PMC8358545.
9. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, Esfahani MA, Civile VT, Marusic A, Jeroncic A, Carvas Junior N, Pericic TP, Zakarija-Grkovic I, Meirelles Guimarães SM, Luigi Bragazzi N, Bjorklund M, Sofi-Mahmudi A, Altujjar M, Tian M, Arcani DMC, O'Mathúna DP, Marcolino MS. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):941. doi: 10.3390/jcm9040941. PMID: 32235486; PMCID: PMC7230636.
10. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, López Maza S, Olivé Gadea M, Quibus L, Restrepo JL, Rodrigo-Gisbert M, Vilaseca A, Hernandez Gonzalez M, Martinez Gallo M, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pujol Borrell R, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020 Nov;40(13):1410-1421. doi: 10.1177/0333102420965157. PMID: 33146036; PMCID: PMC7645597.

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of severe acute respiratory syndrome--worldwide, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Mar 21;52(11):226-8. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003 Apr 4;52(13):284. PMID: 12665115.
12. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Apr;28(2):465-522. doi: 10.1128/CMR.00102-14. PMID: 25810418; PMCID: PMC4402954.
13. Chapman PB, Lester TJ, Casper ES, Gabrilove JL, Wong GY, Kempin SJ, Gold PJ, Welt S, Warren RS, Starnes HF, *et al.* Clinical pharmacology of recombinant human tumor necrosis factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 1987 Dec;5(12):1942-51. doi: 10.1200/JCO.1987.5.12.1942. PMID: 3681377
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.
15. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, Deng Y, Wei S. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020 Feb 6;43(0):E005. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005. Epub ahead of print. PMID: 32026671.
16. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HC, Bossuyt PM. STARD 2015 guidelines for

- reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016 Nov 14;6(11):e012799. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012799. PMID: 28137831; PMCID: PMC5128957
17. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Altamura M, Decandia P, Marcuccio C, Di Venere A, Jirillo E. Are TNF-alpha and IL-1 beta relevant in the pathogenesis of migraine without aura? *Acta Neurol (Napoli)*. 1991 Apr;13(2):205-11. PMID: 1891987.
  18. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM, Di Venere A, Jirillo E, Buscaino GA. Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha/cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurol (Napoli)*. 1990 Aug;12(4):257-63. PMID: 2251950.
  19. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9. PMID: 30531947; PMCID: PMC7097006.
  20. De Marinis M, Welch KM. Headache associated with non-cephalic infections: classification and mechanisms. *Cephalalgia*. 1992 Aug;12(4):197-201. doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1204197.x. PMID: 1525796.
  21. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol*. 1993 Jan 15;150(2):353-60. PMID: 8419468.
  22. Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de la Presidencia del Gobierno, Gobierno de España. Coronavirus (COVID-19) – 24 de Enero 2020.

<https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-2019-ncov-china-riesgo-para-espa%C3%B1a-24-enero-2020>

23. Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de la Presidencia del Gobierno, Gobierno de España. Coronavirus (COVID-19) – 1 de febrero 2020. <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-2019-ncov-01-febrero-2020>.
24. Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de la Presidencia del Gobierno, Gobierno de España. Coronavirus (COVID-19) - 11 de marzo 2020. En: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-11-marzo-2020>.
25. Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, Hansen JM, Sinclair AJ, Gantenbein AR, Schoonman GG. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOOP10 list. *Neurology*. 2019 Jan 15;92(3):134-144. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30587518; PMCID: PMC6340385.
26. Domingues RB, Duarte H, Rocha NP, Teixeira AL. Increased serum levels of interleukin-8 in patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2015 Aug;35(9):801-6. doi: 10.1177/0333102414559734. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25416323.
27. Dos Anjos de Paula RC, de Maria Frota Vasconcelos T, da Costa FBS, de Brito LA, Torres DM, Moura AEF, Oliveira DN, de Lima Henn GA, Rodrigues PGB, de Sousa Pereira I, Braga ILS, Rocha FA, Frota NAF, Carvalho FMM, Pitombeira MS, Tavares-Junior JW, Montenegro RC, Braga-Neto P, Nóbrega PR, Sobreira-Neto MA. Characterization of Headache in COVID-19: a Retrospective Multicenter

- Study. *Mol Neurobiol.* 2021 Sep;58(9):4487-4494. doi: 10.1007/s12035-021-02430-w.
28. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, Guo GY, Du J, Zheng CL, Zhu Q, Hu M, Li XY, Peng P, Shi HZ. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 May 7;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020. Erratum in: *Eur Respir J.* 2020 Sep 24;56(3): PMID: 32269088; PMCID: PMC7144257.
  29. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005 Nov;5(11):718-25. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X. PMID: 16253889; PMCID: PMC7185637.
  30. Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* 2020 Sep;10(9):200160. doi: 10.1098/rsob.200160. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32961074; PMCID: PMC7536084.
  31. Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, Plaza-Manzano G. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol.* 2021 Nov;28(11):3820-3825. doi: 10.1111/ene.15040. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34327787; PMCID: PMC8444899.
  32. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Salom-Moreno J, López-de-Andres A, Hernández-Barrera V, Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R, Gallardo-Pino C, García-Gómez-de-las-Heras MS, Carrasco-Garrido P. Has the prevalence of migraine changed over the last decade (2003-2012)? A Spanish population-

- based survey. PLoS One. 2014 Oct 24;9(10):e110530. doi: 10.1371/journal.pone.0110530. PMID: 25343495; PMCID: PMC4208769.
33. García-Azorín D, Sierra Á, Trigo J, Alberdi A, Blanco M, Calcerrada I, Cornejo A, Cubero M, Gil A, García-Iglesias C, Lozano AG, Martínez Badillo C, Montilla C, Mora M, Núñez G, Paniagua M, Pérez C, Rojas M, Ruiz M, Sierra L, Hurtado ML, Guerrero Peral ÁL. Frequency and phenotype of headache in covid-19: a study of 2194 patients. *Sci Rep.* 2021 Jul 19;11(1):14674. doi: 10.1038/s41598-021-94220-6. PMID: 34282206; PMCID: PMC8290038.
  34. García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, Martínez-Pías E, Sierra Á, Porta-Etessam J, Arenillas JF, Guerrero ÁL. Frequency and Type of Red Flags in Patients With Covid-19 and Headache: A Series of 104 Hospitalized Patients. *Headache.* 2020 Sep;60(8):1664-1672. doi: 10.1111/head.13927.
  35. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X. Epub 2019 Mar 14. PMID: 30879893; PMCID: PMC6459001.
  36. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH, Ho LM, Chan WS, Anderson RM, Hedley AJ, Leung GM. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol.* 2005 Sep 1;162(5):479-86. doi: 10.1093/aje/kwi230. Epub 2005 Aug 2. PMID: 16076827; PMCID: PMC7109816.
  37. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Guardiola JM, García-Lamberechts EJ, Espinosa B, Martín

- Mojarro E, González Tejera M, Serrano L, Agüera C, Soy E, Llauger L, Juan MÁ, Palau A, Del Arco C, Rodríguez Miranda B, Maza Vera MT, Martín Quirós A, Tejada de Los Santos L, Ruiz de Lobera N, Iglesias Vela M, Torres Garate R, Alquézar-Arbé A, González Del Castillo J, Llorens P; en representación de la red de investigación SIESTA. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020 Ago;32(4):233-241. English, Spanish. PMID: 32692000.
38. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C, Serrano Ballesteros J, Bustamante M, Villa Martí A, Álvarez C, García Del Álamo Y, Vivancos J, Gago-Veiga AB. Headache during SARS-CoV-2 infection as an early symptom associated with a more benign course of disease: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3426-3436. doi: 10.1111/ene.14718. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33417287.
39. Good clinical practice: consolidate guideline. In: Proceedings of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registrations of Pharmaceuticals for Human Use, Geneva. International Conference on Harmonisation 1996.
40. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi:

- 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32109013; PMCID: PMC7092819.
41. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142785; PMCID: PMC7130192.
  42. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202. PMID: 29368949.
  43. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet*. 2020 Jan 30;; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.
  44. Hussein M, Fathy W, Eid RA, Abdel-Hamid HM, Yehia A, Sheemy MS, Ragaie C, Dahshan A, Rizk HI, Laz N, Magdy R. Relative Frequency and Risk Factors of COVID-19 Related Headache in a Sample of Egyptian Population: A Hospital-Based Study. *Pain Med*. 2021 Sep 8;22(9):2092-2099. doi: 10.1093/pm/pnab020. PMID: 33544857; PMCID: PMC7928553.
  45. International Committee on Taxonomy of Viruses. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (Accessed on May 21, 2015).
  46. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020

- Aug;41(8):1991-1995. doi: 10.1007/s10072-020-04547-7. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32588367; PMCID: PMC7316428.
47. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, Taşdelen B, Özge A, Bolay H. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci.* 2021 May;42(5):1665-1673. doi: 10.1007/s10072-020-04978-2. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559789; PMCID: PMC7870778.
48. Kemper RH, Meijler WJ, Korf J, Ter Horst GJ. Migraine and function of the immune system: a meta-analysis of clinical literature published between 1966 and 1999. *Cephalalgia.* 2001 Jun;21(5):549-57. doi: 10.1046/j.1468-2982.2001.00196.x. PMID: 11472381.
49. Koçer A, Koçer E, Memişoğulları R, Domaç FM, Yüksel H. Interleukin-6 levels in tension headache patients. *Clin J Pain.* 2010 Oct;26(8):690-3. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181e8d9b6. PMID: 20664340.
50. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):552-555. doi: 10.1002/jmv.25728. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32104915; PMCID: PMC7228394.
51. Magdy R, Hussein M, Ragaie C, Abdel-Hamid HM, Khallaf A, Rizk HI, Dahshan A. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study. *Cephalalgia.* 2020 Nov;40(13):1422-1431. doi: 10.1177/0333102420965140. PMID: 33146038; PMCID: PMC7645600.

52. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. PMID: 32275288; PMCID: PMC7149362.
53. Martelletti P, Stirparo G, Rinaldi C, Frati L, Giacobazzo M. Disruption of the immunopeptidergic network in dietary migraine. *Headache.* 1993 Nov-Dec;33(10):524-7. doi: 10.1111/j.1526-4610.1993.hed3310524.x. PMID: 8294190.
54. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: *Fields Virology*, 6th ed, Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, *et al* (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, Philadelphia 2013. Vol 2, p.825.
55. Masters PS, Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013:825-58.
56. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C; Scientific Committee of the PALM Program. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia.* 2011 Mar;31(4):463-70. doi: 10.1177/0333102410382794. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20819843.
57. McIntosh K, Chao RK, Krause HE, Wasil R, Mocega HE, Mufson MA. Coronavirus infection in acute lower respiratory tract disease of infants. *J Infect Dis.* 1974 Nov;130(5):502-7. doi: 10.1093/infdis/130.5.502. PMID: 4371278; PMCID: PMC7110258.
58. McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, Hartley JW, Parrott RH, Chanock RM. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J*

- Epidemiol. 1970 Jun;91(6):585-92. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121171.  
PMID: 4315625; PMCID: PMC7109868.
59. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.
60. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakrrouch S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvélyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elezkurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Heppner B, Stadelmann C, Drosten C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):168-175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257876.
61. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2176-2191. doi: 10.1111/head.13967. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989732; PMCID: PMC7646273.
62. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Actualización nº 43. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 13-3-2020

[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_43\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_43_COVID-19.pdf)

63. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Actualización nº 74. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 13-4-2020.  
[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_74\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_74_COVID-19.pdf)
64. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Actualización nº 91. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 30-4-2020.  
[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion\\_91\\_COVID-19.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_91_COVID-19.pdf)
65. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251791; PMCID: PMC7195378.
66. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development. *J Immunol Res.* 2019 Apr 7;2019:6491738. doi: 10.1155/2019/6491738. PMID: 31089478; PMCID: PMC6476043.
67. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V. Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack.

- Headache. 2001 Sep;41(8):764-7. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.01140.x. PMID: 11576199.
68. Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, Uyeki TM, Houck PM, Malik Peiris JS, Leung GM. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 1;50(5):707-14. doi: 10.1086/650458. PMID: 20121573; PMCID: PMC2840043.
69. Organización Mundial de la Salud. (2020). Vigilancia de salud pública en relación con la COVID-19: orientaciones provisionales, 7 de agosto de 2020. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334000>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
70. Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchere A, Salazard JP, Pereira B, Dallel R, Aumeran C, Beytout J, Jacomet C, Laurichesse H, Lesens O, Mrozek N, Vidal M, Moisset X. High Prevalence of Headaches During Covid-19 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Headache*. 2020 Nov;60(10):2578-2582. doi: 10.1111/head.13923. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32757419; PMCID: PMC7436456.
71. Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, García-Azorín D, Matías-Guiu J. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1697-1704. doi: 10.1111/head.13902. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32666513; PMCID: PMC7405125.
72. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-

19. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>. Accessed April 13, 2020.
73. Rimmelink M, De Mendonça R, D'Haene N, De Clercq S, Verocq C, Lebrun L, Lavis P, Racu ML, Trépant AL, Maris C, Rorive S, Goffard JC, De Witte O, Peluso L, Vincent JL, Decaestecker C, Taccone FS, Salmon I. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Aug 12;24(1):495. doi: 10.1186/s13054-020-03218-5. PMID: 32787909; PMCID: PMC7422463.
74. Rocha-Filho PAS, Magalhães JE. Headache associated with COVID-19: Frequency, characteristics and association with anosmia and ageusia. *Cephalalgia*. 2020 Nov;40(13):1443-1451. doi: 10.1177/0333102420966770. PMID: 33146035; PMCID: PMC7645592
75. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.

76. Sampaio Rocha-Filho PA, Albuquerque PM, Carvalho LCLS, Dandara Pereira Gama M, Magalhães JE. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2022 Jan 3;23(1):2. doi: 10.1186/s10194-021-01367-8. PMID: 34979899; PMCID: PMC8721484.
77. Shapiro RE, Gallardo VJ, Caronna E, Pozo-Rosich P. The impact of headache disorders on COVID-19 survival: a world population-based analysis. *medRxiv*. 2021. preprint. 10.1101/2021.03.10.21253280.
78. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652.
79. Siddiqui R, Mungroo MR, Khan NA. SARS-CoV-2 invasion of the central nervous: a brief review. *Hosp Pract (1995)*. 2021 Aug;49(3):157-163. doi: 10.1080/21548331.2021.1887677. Epub 2021 Mar 1. PMID: 33554684; PMCID: PMC7938650.
80. Smith RS. The cytokine theory of headache. *Med Hypotheses*. 1992 Oct;39(2):168-74. doi: 10.1016/0306-9877(92)90181-b. PMID: 1461182.
81. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Láinez JM, Lampl C, Lantéri-Minet M, *et al*. The impact of headache in Europe: Principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014;15-31.
82. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence

- estimates. *J Headache Pain*. 2022 Apr 12;23(1):34. doi: 10.1186/s10194-022-01402-2.
83. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016 Jun;24(6):490-502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27012512; PMCID: PMC7125511.
84. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, Simón-Campo P, de Lera M, Chavarría-Miranda A, López-Sanz C, Gutiérrez-Sánchez M, Martínez-Velasco E, Pedraza M, Sierra Á, Gómez-Vicente B, Guerrero Á, Arenillas JF. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117163. doi: 10.1016/j.jns.2020.117163. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33035870; PMCID: PMC7527278.
85. Tostmann A, Bradley J, Bousema T, Yiek WK, Holwerda M, Bleeker-Rovers C, Ten Oever J, Meijer C, Rahamat-Langendoen J, Hopman J, van der Geest-Blankert N, Wertheim H. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020. *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(16):2000508. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508. PMID: 32347200; PMCID: PMC7189649.
86. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational

- studies. PLoS Med. 2007 Oct 16;4(10):e296. doi: 10.1371/journal.pmed.0040296. PMID: 17941714; PMCID: PMC2020495.
87. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.
  88. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. J Leukoc Biol. 2020 Jul;108(1):17-41. doi: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32534467; PMCID: PMC7323250.
  89. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
  90. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). [http://www.who.int/csr/sars/country/table2004\\_04\\_21/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html) (Accessed on December 01, 2009).
  91. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. En: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening->

- remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11- march-2020. Con acceso el 8 de abril de 2020.
92. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. En: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11- march-2020>. Con acceso el 8 de abril de 2020.
93. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):1031. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.
94. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nature.* 2020 Apr;580(7803):E7. PMID: 32015508; PMCID: PMC7094943.
95. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32240762; PMCID: PMC7146689.

96. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
97. Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, Zhao H, Lester E, Wu T, Pang CH. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 30;17(7):2323. doi: 10.3390/ijerph17072323. PMID: 32235575; PMCID: PMC7177691.
98. Yeager A. Lost Smell and Taste Hint COVID-19 Can Target the Nervous System. *The Scientist*. 2020 Mar 24, 2020.
99. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018 Feb;23(2):130-137. doi: 10.1111/resp.13196. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29052924; PMCID: PMC7169239.
100. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi IH, Cikrikler HI. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Mar;20(5):930-6. PMID: 27010153.
101. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Spring;45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506; PMCID: PMC2785020.
102. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective

cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

103. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;36:101642. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101642. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220634; PMCID: PMC7269702

## IX. ANEXOS

## ANEXO 1: Aprobaciones del comité ético del hospital



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gcrenca.hcu@saludcastilayleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 8 de abril de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 8 de abril de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1738	CARACTERIZACIÓN DE LA CEFALEA RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD COVID19	I.P.: DAVID GARCÍA AZORÍN EQUIPO: CARLOS DUEÑAS, SANTIAGO JUARRROS, LUISA HURTADO REBOLLO, ÁNGEL L GUERRERO PERAL NEUROLOGÍA
------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid



## ANEXO 2: Aprobaciones del comité ético del hospital



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gerente.hcu.v@saludcastillyleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 24 de septiembre de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 24 de septiembre de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1941	PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES QUE HAN SUFRIDO COVID-19 Y SU INFLUENCIA EN LA CALIDAD DE VIDA Y ESTADO EMOCIONAL TRAS HOSPITALIZACIÓN	I.P.: ANGEL L. GUERRERO EQUIPO: DAVID GARCÍA AZORÍN, ÁLVARO SIERRA MENCIA NEUROLOGÍA
------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación sólo para la recogida de datos de las historias clínicas.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7.47005 Valladolid



## ANEXO 3: Aprobaciones del comité ético del hospital



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gerente.hcur@saluycastillayleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 23 de abril de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 23 de abril de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1759 COVID CEIm	IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID 19 EN LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON CEFALÉAS. ANÁLISIS DE SITUACIÓN CON UNA MIRADA AL FUTURO	I.P.: ANGEL L. GUERRERO PERAL EQUIPO: DAVID GARCÍA AZORÍN NEUROLOGÍA
-----------------------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid

## ANEXO 4: Aprobaciones del comité ético del hospital



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gorente.hcu@saludcastilayleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 2 de abril de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 2 de abril de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 17-1722 CEIm	REGISTRO ESPAÑOL DE COMPLI-CACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID 2019	I.P.: DAVID GARCÍA AZORÍN EQUIPO: CARLOS DUEÑAS, SANTIAGO JUARROS, ÁNGEL L. GUERRERO PERAL, JUAN F. ARE- NILLAS NEUROLOGÍA
--------------------	--	---

Protocolo versión 1 (31/03/2020)

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados el procedimiento para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** en la reunión celebrada el día 02-04-2020 (acta nº7 del 2020) para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.



## ANEXO 5: Aprobaciones del comité ético del hospital



Avenida Ramón y Cajal, 3 - 47005 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gerente.hcuvs@saludcastillayleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 22 de octubre de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 22 de octubre de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1940	CARACTERIZACIÓN AVANZADA DE LA CEFALEA PERSISTENTE RELACIONADA CON LA ENFERMEDAD COVID 19	I.P.: ANGEL L. GUERRERO EQUIPO: MARGARITA RODRÍGUEZ NEUROLOGÍA
------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación sólo para la recogida de datos de las historias clínicas.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Alvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid



## Leyenda figuras

*Figura 1: estructura de los coronavirus. Realizada con Biorender por David García-Azorín.*

*Figura 2: clasificación taxonómica de los coronavirus. Realizada con PowerPoint por Javier Trigo López.*

*Figura 3: secuencia temporal del desarrollo de la pandemia por SARS-CoV2. Realizada con PowerPoint por Javier Trigo López.*

*Figura 4: gravedad de los casos de COVID19 conforme al estudio publicado por Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades. Figura realizada con Excell por Javier Trigo López.*

*Figura 5: clasificación de las fases de la COVID19 (Reproducido de Siddiqui HK, et al. 2020).*

*Figura 6: síntomas más frecuentes en la infección por SARS-CoV2. Realizado con Biorrender por Javier Trigo López*

*Figura 7: principales mecanismos fisiopatológicos propuestos para la cefalea en pacientes COVID19. Realizada con Biorender por Javier Trigo López.*

*Figura 8: elementos comunes en el diseño de los estudios. Realizado con Biorender por Javier Trigo López.*

*Figura 9: frecuencia de cefalea en pacientes hospitalizados por COVID19.*

*Figura 10: variables demográficas y clínicas asociadas a la presencia de cefalea en pacientes COVID19. OR 95 % IC.*

*Figura 11: resumen de las principales características fenotípicas de la cefalea en pacientes COVID19.*

*Figura 12: comparación de los niveles medianos de IL-10 entre pacientes COVID19 con y sin cefalea mediante test ANCOVA, ajustando para edad, sexo, situación basal y severidad de COVID19.*

*Figura 13: frecuencia de cefalea en las principales series de casos de pacientes COVID19 hospitalizados publicadas hasta la realización de nuestro trabajo, incluyendo cuatro estudios observacionales y un meta-análisis de la literatura (Borges do Nascimento et al).*

*Figura 14: porcentaje de historia previa de cefalea en las principales series de pacientes COVID19 con cefalea.*

## Leyenda tablas

*Tabla 1: datos epidemiológicos de los 15 países europeos más afectados (Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. 2020).*

*Tabla 2: principales series de casos COVID19 publicadas y manifestaciones clínicas descritas en cada una de ellas en orden decreciente de frecuencia.*

*Tabla 3: síntomas generales y neurológicos descritos en la serie publicada por Mao L, et al.*

*Tabla 4: notificaciones de manifestaciones y complicaciones neurológicas registradas por la Sociedad Española de Neurología (SEN).*

*Tabla 5: criterios diagnósticos de la cefalea atribuida a infecciones virales según la Clasificación Internacional de Cefaleas (código 9.2.3).*

*Tabla 6: total de variables analizadas en el conjunto de los tres estudios. IECA: inhibidores de enzima convertida de angiotenisa. ARA II: antagonistas de receptor de angiotenisa II. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. INR: índice internacional normalizado. LDH: lactato deshidrogenasa. CK: creatina quinasa. PCR: proteína C reactiva. PCT: procalcitonina. BDNF: factor neutrófico derivado del cerebro. CCL11: quimiocina 11 con motivo C-C. EGF: factor de crecimiento epidermoide. FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos 2. GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y*

macrófagos. GRO: oncogén. regulado por el crecimiento . CXCL1: ligando 1 de quimiocina con motivo C-X-C. HGF: factor de crecimiento de hepatocitos. NGF: factor de crecimiento nervioso. LIF: factor inhibidor de leucemia. INF: interferón. IL: interleuquina. IP10: proteína 10 inducida por interferón. CXCL10: ligando 10 de quimiocina con motivo C-X-C. MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos 1. CCL2: ligando 2 de quimiocina con motivo C-C. MIP-1: proteína inflamatoria de macrófagos. CCL3: ligando 3 de quimiocina con motivo C-C-. RANTES: regulado tras la activación de células T normales expresadas y presumiblemente secretadas. CCL5: ligando 5 de quimiocina con motivo C-C. SDF-1: factor 1 derivado de células estromales. CXCL12: ligando 12 de quimiocinas con motive C-X-C. TNF: factor de necrosis tumoral. LTA: linfotóxina alfa. PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas. PlGF-1: factor de crecimiento placentario. SCF: factor de células madre. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Tabla 7: epidemiología de la cefalea COVID19 en las principales series de casos. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

Tabla 8: fenotipo clínico de la cefalea en las principales series de casos de pacientes COVID19 con cefalea.