



E N E R G Y

**The Ean NEuro-covid ReGistrY
Consortium**

Consortio de la AEN para el Registro Neuro-Covid

Versión 02

Marzo de 2021

Comité científico reducido

Claudio Bassetti, Departamento de neurología, Hospital universitario, 3010 Berna, Suiza

Ettore Beghi, Departamento de Neurociencia, Instituto de investigación Farmacológica Mario Negri, Milan, Italia

Raimund Helbok, Departamento de neurología, sección de cuidados neurocríticos, Innsbruck, Austria

Elena Moro, Departamento de neurología, Centro hospitalario universitario, Grenoble, Francia

Pille Taba, Clínica neurológica de Tartu – Hospital universitario

Michael Crean, Comunicación y prensa, Academia Europea de Neurología, Viena, Austria

Comité asesor

Todos los miembros del grupo de trabajo sobre la COVID-19 de la AEN.

Comité científico amplio

Dos representantes de Italia, España y Portugal. El resto de países tendrán un representante.

Gestión de la información

Lalit Kaltenbach, Departamento de estadísticas médicas, informática y economía sanitaria, Universidad médica de Innsbruck, Austria.

Giorgia Giussani, Departamento de neurociencia, Instituto de investigación farmacológica Mario Negri, IRCCS, Milan, Italia

Análisis estadístico

Departamento de estadísticas médicas, informática y economía sanitaria, Universidad médica de Innsbruck, Austria.

Elisa Bianchi, Departamento de neurociencia, Instituto de investigación farmacológica Mario Negri, IRCCS, Milan, Italia

Lista de cambios

Fecha	Página/sección	Descripción
29 de julio	Página 6 – procedimiento	Se incluyó mención para permitir el incluir datos de pacientes pasados.
7 de Septiembre	Página 5 Página 5 Página 11	Objetivos de segundo orden: Se añadió la mención “... y países fuera de Europa” En <i>Metodología</i> : “Se deberán incluir todos los pacientes de COVID-19 que los neurólogos hayan examinado. También los que estén disponibles en los registros locales y cumplan los criterios. Son aceptables los casos pasados así como los eventuales.” FRC: Se añadió la mención “Condición final relativa a la COVID-19.”
18 de Septiembre	Página 8	Se incluyeron detalles sobre el intercambio de información con terceros países.
21 de Marzo, 2021	Página 7	La oración “...ajustes a partir de la demografía, las comorbicidades, el centro médico y el país” fue remplazada por “ajustes a partir de la demografía, las comorbicidades, vacuna, el centro médico y el país”.
21 de Marzo, 2021	Página 13	Se incluyó información sobre la vacuna en la visita a los 6 y 12 meses

Antecedentes y fundamento

El inesperado brote de la COVID-19 está causando estragos entre la población y las economías mundiales. Europa es, ahora mismo, el continente con mayor número de afectados y víctimas mortales. Aún no hay información suficiente sobre todos los aspectos de la enfermedad, pesar del aumento exponencial de infecciones. Hay informes recientes que denotan claramente que la COVID-19 también afecta a órganos que no son parte del sistema respiratorio. Esto incluye el sistema nervioso central y periférico. Es posible que el sistema nervioso se vea afectado directamente por la acción del virus o indirectamente, por la reacción del sistema inmunitario. Además, las estancias prolongadas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tiene efectos conocidos sobre los sistemas nerviosos central y periférico. Entre ellos el síndrome post-UCI y la debilidad adquirida en la UCI.

La información disponible hasta el momento sobre el papel del sistema nervioso central en el brote de COVID-19 proviene de estudios de casos y retrospectivas de series de casos clínicos. Estas fuentes sufren del sesgo de selección. Aún así hay indicios de que las complicaciones neurológicas en los pacientes de COVID-19 están asociadas con mayores secuelas. Además, las diferencias de expansión de la pandemia en diferentes partes de Europa y la disparidad de medidas de control adoptadas impiden un control correcto de las características de la infección, y esto incluye la incidencia de problemas neurológicos.

La información disponible hasta la fecha indica un nutrido espectro de signos, síntomas y diagnósticos asociados con la infección de la COVID-19. Ahora bien, debido a que la severidad y el ritmo de los brotes ha sido muy diferente de una región a otra de Europa es imposible, por el momento, definir un vínculo claro entre las alteraciones de las funciones neurológicas y los efectos y secuelas de la infección. Se hace muy difícil, por tanto, adoptar medidas preventivas sin antes recolectar datos de una cohorte de pacientes bien definida. Sólo un registro podrá arrojar luz sobre la gravedad y características generales de las complicaciones neurológicas del brote de COVID-19 y podrá también revelar un vínculo entre estas secuelas y las características demográficas y clínicas de los pacientes afectados.

Objetivos

El objetivo esencial de este registro internacional es recolectar datos epidemiológicos sobre las manifestaciones neurológicas (síntomas y signos, así como diagnósticos) en los pacientes de COVID-19. Informarán de estos datos los neurólogos en las salas de urgencias, las instalaciones para pacientes externos y los departamentos de los hospitales. Este registro de la AEN se podrá constituir tanto como un registro *independiente* como un *anexo* a registros existentes que no se ocupen específicamente de los signos y síntomas neurológicos.

1. Objetivos de primer orden:

- a. Evaluar la incidencia de manifestaciones neurológicas en los pacientes con un diagnósticos confirmado de COVID-19.
- b. Evaluar las características generales de estas manifestaciones neurológicas.

2. Objetivos de segundo orden:

- a. Recolectar datos epidemiológicos sobre la incidencia de manifestaciones neurológicas de las infecciones de COVID-19 en países dentro y fuera de Europa.
- b. Evaluar la incidencia de manifestaciones neurológicas en pacientes en los que se sospecha una infección de COVID-19
- c. Estudiar las secuelas de las manifestaciones neurológicas en pacientes de COVID-19 (esto incluye incidencia de nuevas manifestaciones neurológicas)
- d. Evaluar la incidencia de manifestaciones neurológicas durante la atención de seguimiento.

Hipótesis de trabajo

1. Las manifestaciones neurológicas son relativamente corrientes entre los pacientes de COVID-19
2. Quizá haya variabilidad en las manifestaciones neurológicas entre diferentes países
3. Las manifestaciones neurológicas y sus complicaciones contribuyen a que las secuelas empeoren en pacientes con diagnósticos confirmados de COVID-19

Impulsor

Este registro está promovido y cuenta con el respaldo de la Academia Europea de Neurología (AEN)

Participantes del registro

Las asociaciones de neurología nacionales y los departamentos de neurología de centros individuales pueden participar en el Consorcio ENERGY.

Diseño del estudio

Metodología

Se espera que los neurólogos pongan en marcha este protocolo de estudio en su clínica o institución, que evalúen los datos demográficos (entre otros) de los pacientes de COVID-19 confirmados o con sospechas, que registren sus síntomas neurológicos y otros según el Formulario de Registro de Casos (FRC) en el anexo. Se deberán incluir todos los pacientes de COVID-19 que los neurólogos hayan examinado. También los que estén disponibles en los registros locales y cumplan los criterios. Son aceptables los casos pasados así como los eventuales.

El requisito mínimo es que se registren aquellos pacientes que presenten síntomas y/o signos y/o que presenten trastornos neurológicos definidos (ver criterios de inclusión). Ahora bien, se alienta a incluir TODOS los pacientes con una infección confirmada de COVID-19 para establecer a qué porcentaje de la población infectada sufre trastornos neurológicos y determinar el espectro completo de efectos de esta enfermedad en las personas con y sin trastornos neurológicos. Es

aceptable que, en aquellos centros que acepten incluir a todos los pacientes de COVID-19, sea un médico diferente de los especialistas neurológicos el que realice el registro.

Pacientes

Criterios de inclusión

Para todos los pacientes de COVID-19

- Mayores de 18 años
- Síntomas que sugieren una infección de COVID-19 o un diagnóstico de la misma
- Ofrecen su consentimiento informado (según los requisitos de las agencias reguladoras locales)

Para los pacientes de COVID-19 con signos, síntomas o diagnóstico de trastornos neurológicos

- Mayores de 18 años
- Síntomas que sugieren una infección de COVID-19 o un diagnóstico confirmado de la misma
- Examen neurológico
- Ofrecen su consentimiento informado (según los requisitos de las agencias reguladoras locales)

Criterios de exclusión

- Síntomas que sugieran otra infección (pulmonar o sistémica) diferente de la COVID-19, o diagnóstico a tal efecto.

Procedimiento

Los pacientes podrán ser incluidos en el registro en el momento más práctico, antes, durante o después del alta. También en retrospectiva, si se cumplen los criterios. Las consultas donde se efectúa el registro podrán tener lugar en cualquier contexto médico (servicios externos, salas de urgencias, departamentos hospitalarios). Si el cuadro clínico del paciente es aún incompleto durante la consulta sería adecuado que el neurólogo contacte al médico que da el alta para rellenar los datos del FRC electrónico. La recolección de datos será mínima, para evitar la fatiga debido a la pandemia y la pérdida de datos. Son innecesarias investigaciones ulteriores, aparte de un examen neurológico y el registro de las variables comúnmente registradas de esta pandemia. El registro de pacientes continuará hasta que concluya el brote.

Se hará un seguimiento de todos los pacientes registrados con síntomas neurológicos de 12 meses, con llamadas telefónicas a los 6 y 12 meses. El objetivo es verificar las condiciones clínicas y las habilidades funcionales, e identificar cualquier manifestación neurológica que haya ocurrido después de la etapa aguda de la enfermedad. El seguimiento será realizado por un neurólogo o un asociado del equipo de estudio local.

Anexa a este protocolo habrá una guía que definirá cada variable y hará más sencilla la recolección de datos en el FRC electrónico.

Plan de análisis estadístico

Se hará un análisis estadístico descriptivo de las variables del registro. Las estadísticas inferenciales incluirán análisis multi y univariado. Se realizará una tabulación cruzada de cada síntoma, signo y diagnóstico neurológico con los datos demográficos y otras variables clínicas. Esto incluye las comorbidades y complicaciones principales de la infección. Estos datos estarán disponibles para la muestra completa, y también desglosados por país. Se hará una comparación entre los hallazgos del último examen médico (recuperación total, supervivencia con deterioro funcional, difunto) y todo diagnóstico neurológico realizado en el momento de la infección. Se calculará la incidencia de síntomas, signos y diagnósticos neurológicos con el número de consultas neurológicas como denominador. Los signos y síntomas neurológicos, por un lado, y los diagnósticos neurológicos, por otro, serán el grupo. Se realizarán también análisis multivariados por medio de modelos de regresión logística, con el último examen (recuperación total, supervivencia con deterioro funcional, difunto) como variable dependiente y los diagnósticos neurológicos como variables independientes. Se realizarán ajustes a partir de la demografía, las comorbidades, vacuna, el centro médico y el país. Los datos de seguimiento de los supervivientes registrados se realizará a través de curvas Kaplan-Meier, con la probabilidad de ocurrencia de diagnósticos neurológicos como variable de resultado y la demografía y comorbidades como predictor pronóstico. Las comparaciones serán comprobadas con test Log Rank. Se evaluará los predictores pronósticos con el modelo Cox de riesgos proporcionales, con ajustes por país y centro médico. El umbral de relevancia estadística se fijará en el 5% ($p=0.05$).

Cálculo del tamaño de la muestra. Los objetivos principales de este registro son el determinar la incidencia y las características generales de los trastornos neurológicos en pacientes de la COVID-19. Las hipótesis de este registro son exploratorias, y por tanto no se ha calculado el tamaño de la muestra.

Relación de riesgo y beneficio

ENERGY no interferirá ni con el diagnóstico ni con las decisiones terapéuticas que cada médico tome para controlar la enfermedad. Los pacientes quizá reciban un beneficio potencial por el hecho de recibir consultas neurológicas para la detección temprana de síntomas neurológicos. Esto podrá resultar en tratamientos. La detección de posibles trastornos podrá resultar en un mejor cuidado para los pacientes que sean incluidos en el registro.

La recolección consecutiva de datos resultará en una mejor comprensión de las manifestaciones de trastornos neurológicos y sus complicaciones en pacientes de los que se sospecha que sufran de COVID-19 o ya con diagnóstico. Estos datos serán clave para la detección temprana de los síntomas neurológicos principales durante la pandemia

Recolección de datos

Los datos recogidos rutinariamente serán reunidos gracias a un Formulario de Registro de Casos (FRC) electrónico. Su almacenamiento tendrá lugar en una base de datos protegida con contraseña y sin acceso directo a internet. Todos los centros médicos participantes tendrán acceso a esa contraseña. Se asignará un código numérico a cada centro médico, generado por la base de datos central. Los datos serán almacenados con seguridad en el Departamento Estadísticas Médicas, Informática y Economía Sanitaria, Universidad Médica de Innsbruck, Austria, por contrato entre esta institución y la AEN. Todo procedimiento cumplirá el reglamento 2016/679 (Reglamento General de Protección de Datos, GDPR en sus siglas inglesas) en relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de sus datos personales y a la libre circulación de estos datos.

Normas éticas

Los Investigadores Principales (IPs) garantizarán que el estudio se realiza de conformidad con la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas

Comité de ética

Los Investigadores Principales enviarán el protocolo a los comités de ética locales (CEs). Cualquier enmienda al protocolo tendrá que ser revisado y aprobado por el comité de ética antes de que el estudio sufra cualquier cambio. Se utilizarán exclusivamente datos individuales tras el consentimiento informado del paciente. Se asignará un código anonimizado a cada paciente.

Confidencialidad de los datos

La confidencialidad de los participantes y centros estará estrictamente en manos de los investigadores participantes. Todo personal médico o administrativo con acceso a los datos estará sujeto al deber de confidencialidad y protección de datos. El protocolo de estudio, la

documentación, los datos y toda la información generada quedarán, por tanto, sujetos a protocolos estrictos de confidencialidad y consentimiento.

La institución promotora de este estudio, la AEN, y los representantes de las autoridades locales podrán examinar todos los documentos y registros sobre los participantes del registro que cada investigador local debe tener. Los datos científicos del registro serán transmitidos a los Gestores de Datos y a los técnicos estadísticos del registro, con objeto de análisis estadísticos y estudios científicos. Los datos serán hechos anónimos en el momento en el que se rellene cada FRC electrónico. De esto se encargarán los centros médicos o Investigadores principales. Los individuos participantes y sus datos médicos serán identificables a través de un número de identificación único. El sistema de FRC electrónico a disposición de las centros médicos y personal investigador contará con medidas de seguridad y estará protegido por contraseña. Si un centro pierde temporalmente acceso al sistema o funcionalidad de FRC electrónico se podrá utilizar, bajo demanda, un FRC en papel. Se prevé que esta posibilidad se utilice marginalmente, para garantizar alta fiabilidad de los datos y buena administración. Estos registros serán introducidos en el FRC electrónico de la oficina central de la AEN en colaboración con el personal de investigación de la Universidad Médica de Innsbruck y el Instituto Mario Neri de Milán.

Intercambio y propiedad de los datos

En aquellos casos en los que ENERGY sea un añadido a otros registros o bases de datos se formalizarán acuerdos de cooperación con organizaciones internacionales y Europeas. El objetivo será compartir información sobre las variables comunes, para ofrecer una visión de conjunto, a nivel europeo o incluso mundial de la pandemia, y permitir comparativas. En el caso de aquellos países que ya posean registros o bases de datos independientes y que deseen compartir los datos, pero no quieran utilizar el registro ENERGY específicamente, la comparación de los datos se realizará sobre el conjunto de los datos, a partir de planes estadísticos especificados previamente. Los datos recolectados por centros individuales serán accesibles a esos centros sin restricciones. Todos los participantes tendrán que registrarse como miembros activos del Consorcio para el Registro Neuro-COVID de la EAN.

Los datos recolectados se podrán utilizar igualmente para poner a prueba hipótesis científicas. Cualquier miembro activo tendrá derecho a proponer hipótesis, que tendrán que ser descritas obligatoriamente en protocolos ad-hoc. El comité científico reducido del registro será quien las examine y apruebe. Los informes científicos serán publicados en nombre de la AEN y las sociedades de neurología asociadas.

Los centros participantes recibirán información sobre cualquier acuerdo de intercambio de datos con organizaciones de fuera de la UE.

Publicación y autoría

Los datos serán puestos a disposición de la comunidad científica a través de compendios y artículos científicos, que se enviarán a jornales que apliquen la revisión entre pares. La autoría se establecerá en base a las recomendaciones del ICMJE, que establecen que se deben cumplir todas las condiciones siguientes para ser autor:

- Que exista una contribución sustancial a la concepción o diseño del artículo o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos.
- Que se haya participado en el diseño del trabajo de investigación o en la revisión crítica de su contenido intelectual.
- Que se haya intervenido en la aprobación de la versión final que vaya a ser publicada.
- Que se tenga capacidad de responder de todos los aspectos del artículo de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo están adecuadamente investigadas y resueltas.

El comité científico reducido nombrará un comité de redacción, cuyos miembros serán los autores. Todas las publicaciones se harán en nombre del consorcio ENERGY. Todas las personas que cumplan los requisitos de autoría serán nombrados. Todos los centros médicos serán nombrados como referencia de al menos uno de los autores con la mención “En nombre del consorcio ENERGY” en las publicaciones principales en PubMed. Todo autor adicional será incluido según la contribución de cada centro al registro. Se especificará la contribución de cada autor al consorcio.

Formulario de Registro de Casos

Nº de identificación del centro médico

Código del paciente

Lugar del examen

- Hospital
- Sala de Urgencias
- Servicios médicos externos
- Otro (especificar)

Fecha de nacimiento

Sexo

Altura

Peso

Fumador (si/no)

Lugar del contagio

- Lugar de trabajo
- Entorno familiar
- Entorno social
- Viaje
- Otro (especificar)

Fecha de los primeros síntomas de la infección

Condición final relativa a la COVID-19

Comorbidades en el historial clínico (si/no)

En caso afirmativo, marcar todos las comorbidades relevantes

- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad hepática crónica
- Bronquitis crónica/enfermedad pulmonar
- Anemia
- Cáncer
- Trastornos inmunológicos

- Otros trastornos no neurológicos (especificar)

Complicaciones relevantes debido a la COVID-19 (no presentes en el historial clínico) (No/Si)

En caso afirmativo, marcar todas las relevantes

- Disnea
- Neumonía
- Enfermedad cardiovascular
- Insuficiencia renal / diálisis
- Trastorno de la coagulación / coagulación intravascular diseminada
- Choque séptico
- Oxigenación por membrana extracorpórea
- Otros (especificar)

Ingreso en hospital (Si/No)

Admisión a la UCI (Si/No)

Respirador artificial (Si/No)

Nuevos signos/síntomas/diagnósticos neurológicos (Si/No)

En caso afirmativo:

Fecha de la aparición de los signos/síntomas

Marque todas las verdaderas e indique si tienen relación o no con la infección de COVID-19

- Dolores de cabeza
- Hiposmia/hypogeusia
- Disfunción autonómica
- Vértigo
- Mialgia
- Trastornos del sueño
- Hypersomnia / somnolencia diaria excesiva
- Trastornos cognitivos
- Síndrome disejecutivo
- Delirio hiperactivo
- Delirio hipoactivo / encefalopatía aguda
- Estupor / coma
- Síncope
- Convulsiones / estado epiléptico
- Meningitis / encefalitis
- Accidente cerebrovascular
- Trastornos del movimiento
- Ataxia

- Trastornos de la espina dorsal
- Neuropatía periférica
- Otros (especificar)

Pruebas diagnósticas

- Líquido cerebroespinal (Si/No)
- Imagen por resonancia magnética / Tomografía computarizada (Si/No)

Resultado médico

- Cambio en la escala de Rankin tras el alta
- En caso de defunción, fecha de la misma
- Autopsia realizada (Si/No)

Seguimiento

A los 6 meses

- Cambio en la escala de Rankin
- Vacuna (si/no)
- Aparición de nuevos trastornos neurológicos (Si/No)
- En caso afirmativo, fecha de la aparición y descripción
- En caso de defunción, fecha de la misma
- Autopsia realizada (Si/No)

A los 12 meses

- Cambio en la escala de Rankin
- Vacuna (si/no)
- Aparición de nuevos trastornos neurológicos (Si/No)
- En caso afirmativo, fecha de la aparición y descripción
- En caso de defunción, fecha de la misma
- Autopsia realizada (Si/No)