

# COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POSTCOVID-19

---

Mónica Saray Rodríguez Rodríguez, Raúl Anwar García Santos,  
Diana Saraí López González, Francisco Javier Soto Moreno

*Diciembre me gustó pa' que te vayas.  
Que sea tu cruel adiós mi Navidad.  
No quiero comenzar el año nuevo  
con esta enfermedad que me hace tanto mal.*

*José Alfredo Jiménez (modificada)*

## RESUMEN

Desde los primeros casos reportados en 2019, se ha registrado una gran variedad de síntomas relacionados con la COVID-19 aguda. Se sabe que el sistema más afectado es el respiratorio, pero no el único, pues se han observado múltiples manifestaciones en otros sistemas; también se conoce más sobre su letalidad, sobre todo en ciertos grupos vulnerables con factores de riesgo asociados.

Actualmente, con el desarrollo de las vacunas y a pesar del surgimiento de nuevas variantes, la mortalidad ha disminuido; sin embargo, en gran parte de la población afectada por el SARS-CoV-2 han comenzado a observarse síntomas en el mediano y largo plazo conocidos como “postCOVID-19”, los cuales fluctúan, se van limitando o se perpetúan y cambian a lo largo del tiempo, generando enfermedades prolongadas, discapacidad e impacto en la salud pública.

El conocimiento de las complicaciones neurológicas postCOVID-19 es de gran importancia, pues los síntomas pueden prevalecer en el tiempo y dejar secuelas; en tanto que su atención temprana y especializada, así como su manejo multidisciplinario, permitirán disminuir las

tasas de discapacidad, lograr una pronta reincorporación de los pacientes a sus actividades y prevenir la rápida progresión de enfermedades neurodegenerativas incipientes que podrían acelerar su curso de no realizarse intervenciones oportunas.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia iniciada en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019, causada por una nueva cepa de coronavirus denominada síndrome agudo respiratorio severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2),<sup>1</sup> se esparció rápidamente a todo el mundo hasta infectar, a principios de agosto de 2022, a 587 millones de personas.<sup>2</sup> La enfermedad llamada COVID-19 se manifiesta en un inicio como un cuadro respiratorio, que afecta posteriormente a otros órganos, como el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP).<sup>3</sup>

La primera investigación que analizó el espectro de daño de la COVID-19 encontró que 78 (36.4%) de los 214 pacientes estudiados presentaron manifestaciones en sistema nervioso; de estos, 39% tenía al menos una comorbilidad (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica o malignidad). En total, 53 pacientes (25%) presentaron manifestaciones en SNC, 19 (9%) en SNP y 23 (11%) en sistema musculoesquelético. Las manifestaciones más comunes de afectación al SNC fueron eventos vasculares cerebrales (38%), mareo (17%), cefalea (13%), alteración del estado de conciencia (8%), alteración visual (1.4%), crisis convulsivas (0.5%) y ataxia (0.5%); mientras que las que afectaron al SNP fueron alteración del gusto (6%) y del olfato (5%).<sup>4</sup>

Los pacientes con infección grave por COVID-19 eran principalmente mayores de 60 años, presentaban más comorbilidades, en especial hipertensión arterial sistémica, y refirieron menos síntomas típicos de COVID-19; también tuvieron más probabilidad de desarrollar manifestaciones neurológicas como eventos vasculares cerebrales (EVC) (5.7 vs. 0.8%); alteración del estado de conciencia (14.8 vs. 2.4%,  $p < 0.001$ ) y alteraciones musculoesqueléticas (19.3% vs. 4.8%) en comparación con enfermos no graves.

Muchas de las manifestaciones neurológicas ocurrieron en etapas tempranas de la enfermedad (media de tiempo de admisión hospitalaria, uno a dos días) y el conteo de linfocitos fue menor en pacientes con síntomas en SNC. Los pacientes con enfermedad grave tuvieron elevación de niveles del dímero D, lo que podría explicar el desarrollo de EVC. Una comparación posterior entre los pacientes con la misma gravedad de COVID-19, encontró que la aparición de nuevos eventos neurológicos aumentaba seis veces el riesgo de muerte.<sup>3</sup>

Estudios *post mortem* mostraron expresión de la proteína S en la microvasculatura de las células endoteliales a nivel cerebral, con daño directo a la integridad de la barrera hema-toencefálica (BHE) en diversos grados, lo que alteró su función y generó la formación de microtrombos, explicando la presencia de secuelas neurológicas en el largo plazo.<sup>4,5</sup>

A lo largo de la pandemia se han descrito otras alteraciones en SNC, incluidas psicosis, cambios neurocognitivos, síndromes disejecutivos (inatención, desorientación, movimientos poco orga-

nizados en respuesta a una indicación), EVC (infartos isquémicos, hemorragias intracerebrales, trombosis), encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. La afectación del SNC es más frecuente en pacientes ancianos y con enfermedad severa por COVID-19.<sup>6</sup>

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido definió al síndrome postCOVID-19 (SPC) como una constelación de síntomas que se desarrollan posteriormente a la infección por COVID-19, persiste por lo menos 12 semanas, no se explica por otros diagnósticos y no existe un tratamiento establecido o efectivo. Más de 30% de pacientes asintomáticos y 80% de pacientes hospitalizados por esta enfermedad experimentan SPC; las alteraciones cognitivas y la fatiga son las manifestaciones más comunes e incapacitantes, pero puede haber otras, como alteraciones físicas (disnea) y neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión).<sup>7-9</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Muchos de los síntomas que experimentan los pacientes con SPC son similares a síndromes postinfecciosos, como encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) y síndrome posterior a enfermedad de Lyme. Entre las hipótesis propuestas están la activación inmunitaria residual o la alteración inmunitaria persistente, la activación endotelial en curso o la disfunción vascular, e incluso los residuos de las lesiones acumuladas durante la enfermedad aguda.<sup>10</sup>

La enfermedad neurodegenerativa es un concepto general que incluye una variedad de condiciones que afectan principalmente a las neuronas del cerebro humano y es uno de los factores clave que conducen a la disminución de la calidad de vida. Aún no está claro si el SARS-CoV-2 causa enfermedades neurodegenerativas o acelera su aparición prematura, y también es difícil sacar conclusiones en apenas unos meses. Sin embargo, la elevada expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en diversas zonas del cerebro no sólo proporciona un objetivo inicial para que el SARS-CoV-2 cause daño cerebral agudo, sino que también puede ser la base para cambios neurodegenerativos posteriores.<sup>11</sup> Esta posibilidad está respaldada por los hallazgos de estudios que evidenciaron la inhibición funcional de los complejos de receptores de acetilcolina virales y nicotínicos en la patogenia de la infección por SARS-CoV-2.<sup>12</sup>

La heterogeneidad en el tiempo de aparición de estas alteraciones sugiere que están implicados diversos mecanismos fisiopatológicos aún no muy conocidos; sin embargo, existe evidencia de disfunción inmune, incluyendo la neuroinflamación inespecífica y la disregulación antineural autoinmune.<sup>13,14</sup> Se sugiere que la activación inmunitaria y la inflamación del SNC es el mecanismo principal de la enfermedad neurológica en COVID-19 aguda. De hecho, los estudios histopatológicos del tejido cerebral de pacientes que murieron por esta enfermedad revelan sólo una detección limitada de ácido nucleico y proteína viral del SARS-CoV-2 en el cerebro.<sup>15-17</sup>

Se han detectado con muy poca frecuencia células infectadas en el cerebro humano, además de que carecen de grupos circundantes de células inflamatorias, lo que sugiere que la presencia del SARS-CoV-2 en el SNC no provoca una encefalitis viral clásica.<sup>16,18</sup>

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes sobrevivientes de COVID-19 revela neuroinflamación, respuestas inmunes aberrantes, aumento de la expresión de genes regulados por interferón en células dendríticas, células T activadas y células asesinas naturales (NK), así como un incremento exclusivo en LCR de interleucina tipo 1 (IL-1) y tipo 2 (IL-2) durante la infección aguda.<sup>17</sup> También se detectó una expansión clonal en el LCR de células T específicas y anticuerpos que reconocen la proteína espiga del SARS-CoV-2, que reaccionan de forma cruzada con antígenos neuronales y sugieren la compartimentación de la respuesta inmunitaria,<sup>17,18</sup> sin excluir la posibilidad de una infección persistente con replicación viral restringida. Durante la fase aguda, en el LCR también pueden detectarse otros marcadores de activación de monocitos y de lesión neuronal.<sup>19</sup>

La etiopatogenia del SPC es probablemente multifactorial, dado el amplio espectro de manifestaciones clínicas.<sup>20</sup> La respuesta inmune en el largo plazo activa las células gliales que dañan crónicamente las neuronas y los estados proinflamatorios e hipercoagulables conducen a un mayor riesgo de eventos trombóticos. El daño y la desregulación de la BHE dan como resultado una permeabilidad patológica, lo que permite que las sustancias derivadas de la sangre y los leucocitos se infiltren en el parénquima cerebral. La inflamación crónica en el tronco encefálico puede causar disfunción autonómica y los efectos de la COVID-19 prolongada en el cerebro pueden conducir a un deterioro cognitivo.<sup>21</sup>

La fatiga crónica que sigue a la infección viral puede ser el resultado de una falta de comunicación en las vías de respuesta inflamatoria;<sup>22</sup> sin embargo, un estudio analítico transversal no encontró asociación entre los marcadores proinflamatorios y la fatiga en el largo plazo en pacientes con COVID-19 con fatiga persistente.<sup>23</sup> Es probable que una variedad de factores centrales, periféricos y psicológicos desempeñen un papel en el desarrollo de la fatiga posterior a la COVID-19. Una revisión narrativa explica que la congestión del sistema linfático y la posterior acumulación tóxica dentro del SNC, causada por una mayor resistencia al drenaje del LCR a través de la placa cribosa como resultado del daño de la neurona olfatoria, puede contribuir a fatiga postCOVID-19.<sup>24</sup> El hipometabolismo en el lóbulo frontal y el cerebelo también ha sido implicado como explicación a la fatiga en pacientes con COVID-19, causado tal vez por inflamación sistémica y mecanismos inmunitarios mediados celularmente en lugar de una neuroinvasión viral directa.<sup>25</sup> Se desconoce si este hallazgo continuará durante tiempo prolongado.

Los factores psicológicos y sociales negativos asociados con la pandemia también se han relacionado con la fatiga crónica, en tanto que factores periféricos, como la infección directa por SARS-CoV-2 del músculo esquelético que produce daño, debilidad e inflamación de las fibras musculares y las uniones neuromusculares pueden contribuir a la fatiga.<sup>25</sup> El mecanismo molecular de afectación al sistema musculoesquelético empieza con la expresión de marcadores neuromusculares inflamatorios endógenos, hay una interacción compleja mediada por la contracción del músculo esquelético que involucra al sistema inmunológico y al tejido adiposo y contribuye al control del estado de salud y neutralización de procesos infecciosos.<sup>26</sup>

Especialmente después de la actividad física regular, el músculo esquelético es responsable de la producción de miocinas (citocinas derivadas del músculo), que son señal del estado fisiológico muscular y que en presencia de SARS-CoV-2 puede intensificarse signi-

ficativamente. La producción de miocinas estimula la inflamación muscular con niveles importantes de IL-6. La estimulación muscular física durante la actividad física hace que las miocinas induzcan un ambiente antiinflamatorio, reduciendo el número de macrófagos subtipo 1 (M1-proinflamatorios) e incrementando el número de macrófagos subtipo 2 (M2-antiinflamatorios). El SARS-CoV-2 induce un estado opuesto al ejercicio físico, incrementado a los macrófagos inflamatorios y estimulando el incremento de IL-1, FNT- $\alpha$  y del receptor tipo Toll (*Toll-like receptor*, TLR).<sup>26,27</sup>

La infección por SARS-CoV-2 induce inflamación sistémica (CXCL10, INF-7, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-7 y FNT- $\alpha$ ) que impacta en el sistema musculoesquelético. Sin embargo, los mecanismos de esta afectación no son bien conocidos y requieren de mayor investigación.<sup>28,29</sup>

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado la presencia de la mayoría de los síntomas musculoesqueléticos como debilidad generalizada, fatiga, atrofia muscular y mialgias en pacientes con enfermedad moderada a severa. Lo anterior sugiere que el SARS-CoV-2 deja déficit en la fuerza muscular, debido probablemente a efectos proinflamatorios de la infección viral. En los estudios se ha demostrado necrosis, infiltración de células inmunes en fibras musculares, desmielinización neuronal y enajenación de miofibrillas, lo que contribuye a debilidad muscular y fatiga.<sup>30-32</sup>

## COMPLICACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO EN EL CORTO Y LARGO PLAZO

La anosmia y ageusia son la principal manifestación neurológica en pacientes con COVID-19. La pérdida de la olfacción y el gusto ha sido enlistada oficialmente en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) como síntomas iniciales de la COVID-19. En un metaanálisis se identificaron cambios en la olfacción (35.8%) y en el gusto (38.5%) de los pacientes, síntomas basados probablemente en la identificación patológica relacionada con infección neurotrópica que inicia en la vía aérea superior.<sup>33,34</sup>

La pérdida de la audición también ha sido reportada en pacientes infectados con SARS-CoV-2. En 2020, Saniasiaya y colaboradores reportaron que la pérdida auditiva puede ser causada por un estado hipoxémico en el centro de la audición como daño irreversible por la infección.<sup>34,35</sup> Dos años después, Almufarrij y colaboradores investigaron la posibilidad de que el virus afectara al sistema vestibular de la misma forma que lo hacen el abuso de ototóxicos, azitromicina o hidroxicloquina, que contribuyen con los cambios en este sistema.<sup>36</sup>

Los EVC son una rara complicación reportada de la COVID-19, acompañada de un peor pronóstico: un rango de mortalidad de 46.5% y una etiología multifactorial, a la que pueden añadirse eventos trombóticos.<sup>31,32</sup> Una revisión sistemática en 183 pacientes con COVID-19 demostró que el riesgo de EVC estuvo asociado directamente con una mayor edad y comorbilidades.<sup>32,33</sup> Además, el incremento de casos de trombosis de seno venoso va de 7.7 a 28%, reportado en pacientes hospitalizados con neumonía relacionada con COVID-19.<sup>34</sup>

Las trombosis, tanto venosas como arteriales, son clasificadas usualmente como un subtipo raro de EVC que afecta a mujeres jóvenes, con incidencia de 2 a 5 casos por millón de personas. Esto puede dejar complicaciones neurológicas severas, incluyendo defectos visuales y muerte.<sup>34,35</sup>

Los mecanismos moleculares de las complicaciones neurológicas responsables radican en la habilidad del SARS-CoV-2 para inducir en casos severos una tormenta de citocinas que son el disparador de la cascada de coagulación, causando trombosis y en formas más graves, coagulación intravascular diseminada.<sup>36</sup> La mayoría de los EVC fueron isquémicos, hemorrágicos y, en tercer lugar, trombosis venosa cerebral.<sup>33</sup>

La cefalea es un síntoma del síndrome respiratorio agudo severo experimentado en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.<sup>37</sup> Una revisión Cochrane concluyó que la cefalea fue uno de los cinco síntomas más prevalentes durante la fase aguda y se considera una señal de alerta para COVID-19 porque tiene una especificidad de 90% (además de fiebre, fatiga, mialgia y artralgia).<sup>38</sup> Una encuesta encontró que el hallazgo neurológico más frecuente asociado con COVID-19 es la cefalea (61.9%).<sup>39</sup> Cabe destacar que también es un síntoma frecuente experimentado después de la infección aguda, tal como se observa en metaanálisis recientes.<sup>40,41</sup>

La prevalencia de la cefalea como síntoma de inicio en la fase aguda fue más frecuente en aquellos individuos que no fueron hospitalizados. Una posible explicación se relaciona con el hecho de que el dolor de cabeza no se considera un síntoma molesto en comparación con otros síntomas relacionados con la aparición de COVID-19, como la disnea o la fiebre, observadas frecuentemente en pacientes hospitalizados, aunque es posible que los pacientes no informen de la cefalea al ingresar en el hospital.<sup>42</sup> Debido a la alta prevalencia de cefalea como síntoma de inicio en la enfermedad, su caracterización podría ayudar a destacar los síntomas y definir mejor el tratamiento adecuado.<sup>43</sup>

Un metaanálisis enfocado en evaluar la cefalea postCOVID-19 encontró que su prevalencia osciló entre 8 y 15% durante los primeros seis meses después de la infección aguda, pero con alrededor de 50% durante la hospitalización. El curso temporal de la cefalea postCOVID-19 parece ser estable durante los primeros 180 días; sin embargo, se necesitan más estudios longitudinales.<sup>44</sup>

La tormenta de citocinas relacionada con la COVID-19 parece ser un mecanismo subyacente común que vincula la cefalea y la enfermedad.<sup>45,46</sup> Del mismo modo, la superposición entre los síntomas neuropsicológicos o neuropsiquiátricos y la cefalea también está presente en la literatura sobre COVID-19.<sup>47</sup> La cefalea atribuida a la COVID-19 podría simular la migraña incluso en individuos sin antecedentes personales de esta afección, por lo que se ha planteado la hipótesis de que existe una sensibilización periférica meníngea y, por tanto, una activación del sistema trigémino vascular subyacente a este tipo de cefalea.<sup>48</sup>

Respecto a estudios sobre la cefalea persistente al remitir los síntomas de COVID-19, se reportó que un tercio de los pacientes tuvo cefalea diaria, incapacitante y persistente después de seis semanas, con mala respuesta al tratamiento agudo; en más de 30% de los pacientes este fue el único síntoma persistente después del aclaramiento del virus.<sup>44</sup>

En una encuesta en línea a 3,762 personas con síntomas persistentes después de COVID-19 (sospechada o documentada) se encontró que muchas de ellas presentaron síntomas continuos hasta siete meses después de la infección inicial, incluyendo prominentes síndromes neuropsiquiátricos.<sup>49</sup> Y un metaanálisis de 19 estudios con 62,382 pacientes, el estrés fue identificado como la principal prevalencia en las alteraciones de la salud mental (48.1%), seguido de depresión (26.9%) y ansiedad (21.8%).<sup>50-52</sup>

El personal de la salud que trabajó combatiendo a la COVID-19 ha sido severamente afectado en cuanto a desórdenes psiquiátricos (depresión, ansiedad, insomnio, estrés postraumático).<sup>40</sup> Un metaanálisis con 10,267 profesionales de la salud en primera línea de atención en pandemia, encontró depresión en 31.5%,<sup>50</sup> la mayoría de estos eran mujeres (69.31%) de entre 21 y 30 años, casadas (59.3%).<sup>52</sup>

Las alteraciones cognitivas son uno de los síntomas más comunes, insidiosos e incapacitantes del SNC, con un impacto importante en la toma de decisiones, así como en la capacidad para comunicar pensamientos de forma clara y concisa<sup>8</sup> que repercute de manera negativa económicamente, ya que entre 40 y 86% de los pacientes no regresan a su vida laboral previa a la COVID-19.<sup>9</sup>

Miskowiak y colaboradores informaron que un mayor deterioro cognitivo global y disfunción ejecutiva se correlacionaron con una mayor dificultad dentro de los dominios de “actividad habitual” y “ansiedad y depresión” del Cuestionario de Medición de Calidad de Vida (EuroQol-5D).<sup>53</sup> Por su parte, Soldati y colaboradores informaron que los pacientes con deterioro cognitivo leve tendían a tener una puntuación de calidad de vida baja.<sup>54</sup> Además, Woo y colaboradores informaron que los déficits neurocognitivos persistentes eran independientes de la fatiga y las alteraciones del estado de ánimo.<sup>55</sup>

El deterioro cognitivo leve se caracteriza por alteración cognitiva objetiva, en la que gran parte del funcionamiento diario permanece intacto y existe preservación de la independencia. En cuanto a la demencia, esta es el nivel más severo de discapacidad y se define por alteraciones cognitivas que deterioran el funcionamiento diario hasta llegar a la pérdida de la independencia.<sup>56</sup>

La demencia preexistente se clasifica como uno de los factores de riesgo o comorbilidades más importantes en COVID-19. El tipo de lesión en SNC visto en pacientes con esta enfermedad es el principal contribuyente en el deterioro cognitivo y la demencia. Existe la posibilidad de que la oclusión aguda en los grandes vasos cerebrales asociada a hipercoagulabilidad en pacientes con afección severa por COVID-19 incremente el riesgo de demencia. Por otro lado, la enfermedad de pequeño vaso forma 20% de todos los infartos y 80% de infartos relacionados con demencia y es la principal causa de alteraciones cognitivas vasculares. Las alteraciones en neuroimagen en sustancia blanca se han demostrado hasta en 50% de los pacientes con demencia. La integridad de la sustancia blanca subcortical es importante para mantener la función cognitiva y una de las consecuencias del daño a dicha sustancia en COVID-19 son las alteraciones cognitivas.<sup>57</sup>

Las principales comorbilidades de la enfermedad de pequeño vaso son la hipertensión y diabetes, ambas factores de riesgo para enfermedad grave por COVID-19.<sup>26</sup>

Se ha identificado que aproximadamente un tercio de las personas experimentaron fatiga persistente y más de una quinta parte exhibieron deterioro cognitivo 12 o más semanas después del diagnóstico confirmado de COVID-19. Se observaron incidencias similares de fatiga y deterioro cognitivo, respectivamente, entre las poblaciones hospitalizadas y no hospitalizadas. Se identificó menor incidencia de fatiga y deterioro cognitivo en niños que en adultos. Además, se ha establecido que los síntomas de SPC están asociados con un marcado deterioro funcional. Los factores frecuentemente informados asociados con mayor incidencia de síntomas de SPC entre los estudios de componentes incluyeron sexo femenino, mayor edad, mayor gravedad de la enfermedad aguda y comorbilidades preexistentes.<sup>8</sup>

Se ha evidenciado que las personas con antecedentes de infecciones por SARS-CoV-2 sintomáticas leves tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo que aquellas sin evidencia clínica y serológica de la infección. Sin embargo, la reducción de la función cognitiva pasó casi desapercibida para la mayoría de las personas afectadas y sus familiares. El deterioro cognitivo predominantemente subclínico detectado después de infecciones sintomáticas leves por SARS-CoV-2 puede tener implicaciones en el largo plazo. Es importante caracterizar estos cambios en el periodo subagudo para comprender mejor el curso temporal de la progresión o la posible reversibilidad de los cambios cognitivos después de la COVID-19.<sup>58</sup>

Diversos estudios describen que el desarrollo de dichas alteraciones está directa e indirectamente relacionado con la infección por COVID-19 y su manejo. Las condiciones psiquiátricas secundarias al aislamiento social, la histeria y la pérdida de seres queridos son características probables del SPC.<sup>59</sup> Incluso en ausencia de factores sociales, es probable que la naturaleza de la hospitalización y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como el curso de la enfermedad crítica influyan en la incidencia de síntomas neuropsiquiátricos posteriores a la infección.<sup>12</sup>

Las evaluaciones a pacientes recuperados de COVID-19 han identificado deficiencias subjetivas u objetivamente medidas en el procesamiento de atención, la memoria a corto plazo y la función ejecutiva, junto con un estado de confusión denominado “niebla mental” por muchos pacientes.<sup>60,61</sup> Unos pocos estudios han explorado las correlaciones entre la disfunción cognitiva subjetiva y los déficits de pruebas neuropsicológicas con hallazgos mixtos.<sup>21,62</sup> Las encefalopatías periinfecciosas pueden provocar deterioro cognitivo o convertirse en demencia<sup>63-65</sup> y se han observado en epidemias pasadas relacionadas con coronavirus.<sup>66</sup>

## ALTERACIÓN EN ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN Y EN ELECTROENCEFALOGRAMA

En una cohorte del Biobanco del Reino Unido se realizaron imágenes seriadas capturadas de forma rutinaria en las que se revelaron áreas focales de atrofia cerebral en individuos después de la COVID-19 documentada en comparación con un grupo paralelo sin la enfermedad, lo que sugiere un potencial biomarcador de los efectos cerebrales del SARS-CoV-2.<sup>65</sup>



Los estudios de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) también muestran una disminución de la actividad metabólica en el cerebro en las regiones frontoparietales de las personas con COVID-19.<sup>67</sup>

Se ha demostrado hipo e hiperintensidad en sustancia blanca e involucramiento en sustancia gris por imagen de resonancia magnética (IRM) con volumetría en regiones prefrontal, cíngulo anterior y corteza insular, pero se sabe poco sobre la correlación con la persistencia psicopatológica.<sup>68</sup>

El primer estudio en destacar una asociación entre un patrón de hiperintensidad de sustancia blanca con deterioro cognitivo para los dominios cognitivos de velocidad de acción, función ejecutiva y lenguaje en postCOVID-19 y quejas cognitivas, encontró un patrón del lado derecho, que mostraba hiperintensidades de sustancia blanca en la región frontal superior, la región postcentral, el cíngulo derecho, el tracto corticoespinal, el fascículo longitudinal inferior, la cápsula interna y el segmento posterior del fascículo arqueado. Se sabe que el volumen global de hiperintensidades en sustancia blanca está asociado con la velocidad de acción y la función ejecutiva.<sup>69</sup>

Varios informes se han centrado en los hallazgos de anomalías en el electroencefalograma (EEG) de pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la enfermedad; las más comunes incluyen ondas delta rítmicas en los lóbulos frontales, desorganización de la actividad de fondo y descargas epileptiformes. Estas anomalías se correlacionan a menudo con la gravedad de la enfermedad, pero no son específicas de la infección por SARS-CoV-2. En un estudio realizado en Latinoamérica, las grabaciones de EEG revelaron anomalías en dos (18%) de las personas infectadas con SARS-CoV-2 con deterioro cognitivo, que eran básicamente unilaterales e incluían una lentificación de la actividad de fondo y ondas agudas esporádicas. Sin embargo, en vista de la posibilidad de que un registro de EEG del cuero cabelludo de una hora pueda pasar por alto anomalías intermitentes, no se puede determinar la prevalencia real y el tipo de anomalías encontradas en el EEG de pacientes con deterioro cognitivo relacionado con el SARS-CoV-2.<sup>69-73</sup>

Diversos estudios que han dado seguimiento a los casos recuperados de la infección por COVID-19 han demostrado la necesidad de mantener una vigilancia en el mediano y largo plazo de estos pacientes. La prevalencia de síntomas neurológicos y neuro-psiquiátricos del SPC fue mayor cuando se evaluó a los seis meses o más (largo plazo) que cuando se evaluó entre tres y seis meses (mediano plazo). La prevalencia de anosmia, disgeusia, mialgia y disfunción cognitiva no cambió significativamente (<5%) entre el seguimiento a mediano y largo plazo; en cambio, los síntomas neuro-psiquiátricos (ansiedad y depresión) aumentaron sustancialmente en prevalencia en el largo plazo frente al mediano plazo.

## CONCLUSIONES

Varias hipótesis que no se excluyen mutuamente con respecto a la patogenia del SPC sugieren que los enfoques farmacológicos antiinflamatorios pueden ser de alguna utilidad

en pacientes seleccionados. Además, los medicamentos psicotrópicos (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) pueden modular los niveles de citocinas proinflamatorias y posiblemente ejercer efectos saludables sobre el estado de ánimo y la cognición en los sobrevivientes de COVID-19.<sup>74</sup> Además de las estrategias farmacológicas, los tratamientos psicosociales dispares (como la rehabilitación cognitiva) pueden ser eficaz para tratar los síntomas del SPC.

La persistencia del SARS-CoV-2 en el SNC puede ser responsable de esta complicación, pero otros mecanismos patogénicos también pueden explicar su aparición. Las clínicas ambulatorias postcovid-19 serán de gran valor para comprender mejor las correlaciones y los mecanismos que se encuentran en el camino de las complicaciones tardías de la infección por SARS-CoV-2, no sólo a nivel neurológico, sino también aquellos que afectan crónicamente las vías respiratorias y sistemas cardiovasculares.<sup>61</sup>

Sin embargo, se necesitan más estudios para replicar estos hallazgos y obtener más información sobre la patogénesis del deterioro cognitivo entre los sobrevivientes de COVID-19. Posteriormente, podrán planificarse estrategias de intervención para mejorar la salud y el estado mental de las personas con antecedentes de COVID-19.

## FUENTES CONSULTADAS

1. Singh AK, Bhushan B, Maurya A et al. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13591.
2. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 17 August 2022. Tomado de <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---17-august-2022>>, consultado el 3 de marzo de 2023.
3. Mao L, Jin H, Wang M et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
4. World Health Organization (WHO). Assessment of risk factors for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in health workers: protocol for a case-control study. 2020. Tomado de <[https://www.who.int/publications/i/item/assessment-of-risk-factors-for-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)-in-health-workers-protocol-for-a-case-control-study](https://www.who.int/publications/i/item/assessment-of-risk-factors-for-coronavirus-disease-2019-(covid-19)-in-health-workers-protocol-for-a-case-control-study)>, consultado el 3 de marzo de 2023.
5. Chams N, Chams S, Badran R et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health.* 2020;8:383.
6. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26:e928996.
7. Alonso-Lana S, Marquí M, Ruiz A, Boada M. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:588872.
8. Ceban F, Ling S, Lui LMW et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline No. 188, 2020.
10. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022; 434:120162.
11. Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783.
12. Crook H, Raza S, Nowell J et al. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
13. Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2020;146:105131.
14. Ross Russell AL, Hardwick M, Jeyantham A et al. Spectrum, risk factors and outcomes of neurological and psychiatric complications of COVID-19: a UK-wide cross-sectional surveillance study. *Brain Commun.* 2021;3(3):fcab168.
15. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol* 2021;72(11):384-396.

16. Lee MH, Perl DP, Nair G et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021; 384(5):481-483.
17. Song E, Bartley CM, Chow RD et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med*. 2021;2(5):100288.
18. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. 2021;93:415-419.
19. Edén A, Kangerb N, Gostner J et al. CSF Biomarkers in patients with COVID-19 and neurologic symptoms: a case series. *Neurology*. 2021;96(2):e294-e300.
20. Oronsky B, Larson C, Hammond T et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66-74.
21. Graham EL, Clark JR, Orban ZS et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073-1085.
22. Tansey CM, Louie M, Loeb M et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(12):1312-1320.
23. Townsend L, Dyer AH, Jones K et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784.
24. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469.
25. Guedj E, Million M, Dudouet P et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(2):592-595.
26. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):170.
27. Nigro E, Polito R, Alfieri A et al. Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(20):2569-2582.
28. 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;92(6):552-555.
29. Disser NP, De Michel AJ, Schonk MM et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197-1204.
30. D'Andrea Greve JM, Brech GC, Quintana M et al. Impacts of COVID-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. *Rev Bras Med Esporte*. 2020;26(4):285-288.
31. Gumucio JP, Qasawa AH, Ferrara PJ et al. Reduced mitochondrial lipid oxidation leads to fat accumulation in myosteatorsis. *FASEB J*. 2019;33(7):7863-7881.
32. Mendias CL, Roche SM, Harning JA et al. Reduced muscle fiber force production and disrupted myofibril architecture in patients with chronic rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*. 2015;24(1):111-119.
33. Leung TW, Wong KS, Hui AC et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol*. 2005;62(7):1113-1117.
34. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3437-3470.
35. Perera Samaranyake L, Sadia Fakhruddin K, Panduwawala C. Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(6):467-473.
36. Almufarrij A, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *Int J Audiol*. 2020;59(7):487-491.
37. Salari M, Etemadifar M, Gharagozli K et al. Incidence of anxiety in epilepsy during coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107442.
38. López-Bravo A, García-Azorín D, Belvis R et al. Impact of the COVID-19 pandemic on headache management in Spain: an analysis of the current situation and future perspectives. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(6):372-380.
39. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD13665.
40. Moro E, Priori A, Beghi E et al. The international European Academy of Neurology survey on neurological symptoms in patients with COVID-19 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1727-1737.
41. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021; 2021.01.27.21250617.
42. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100899.
43. Gonzalez-Martinez A, Fanjul V, Ramos C et al. 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;28(10):3426-3436.
44. Trigo López J, Garcia-Azorin D, Planchuelo-Gómez A et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1432-1442.
45. Caronna E, Ballvé A, Llauradó A et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of

- COVID-19 clinical evolution. *Cephalgia*. 2020;40(13):1410-1421.
46. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020;100:327-332.
47. Conti P, D'Ovidio C, Conti C et al. Progression in migraine: Role of mast cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol*. 2019;844:87-94.
48. Rogers JP, Watson CJ, Badenoch J et al. Neurology and neuropsychiatry of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of the early literature reveals frequent CNS manifestations and key emerging narratives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(9):932-941.
49. Luo M, Guo L, Yu M et al. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190.
50. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*. 2018;40(3):301-314.
51. Beenish Bareeqa S, Ijlal Ahmed S, Sana Samar S et al. Prevalence of depression, anxiety and stress in china during COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. *Int J Psychiatry Med*. 2021;56(4):210-227.
52. Burhamah W, AlKhayyat A, Oroszlányová M et al. The psychological burden of the COVID-19 pandemic and associated lockdown measures: Experience from 4000 participants. *J Affect Disord*. 2020;277:977-985.
53. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48.
54. Soldati G, Smargiassi A, Perrone T et al. There is a validated acquisition protocol for lung ultrasonography in COVID-19 pneumonia. *J Ultrasound Med*. 2021;40(12):2783.
55. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2(2):fcaa205.
56. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol*. 2020;19(3):271-278.
57. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697-707.
58. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245-3253.
59. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416-427.
60. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 "long COVID" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1144.
61. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427.
62. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *eClin Med*. 2021;39:101044.
63. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34-39.
64. Chung HY, Wickel J, Brunkhorst F, Geis C. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? *J Clin Med*. 2020;9(3):703.
65. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604(7907):697-707.
66. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h2538.
67. Benedetti F, Palladini M, Paolini M et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100387.
68. Andriuta D, Si-Ahmed C, Roussel M et al. Clinical and imaging determinants of neurocognitive disorders in post-acute COVID-19 patients with cognitive complaints. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(3):1239-1250.
69. Vespignani H, Colas D, Lavin BS et al. Report on Electroencephalographic Findings in Critically Ill Patients with COVID-19. *Ann Neurol*. 2020;88(3):626-630.
70. Santos de Lima F, Issa N, Seibert K et al. Epileptiform activity and seizures in patients with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(5):565-566.
71. Petrescu AM, Taussig D, Bouillere V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin*. 2020;50(3):155-165.
72. Antony AR, Haneef Z. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure*. 2020;83:234-241.
73. Galecki P, Talarowska M. Inflammatory theory of depression. *Psychiatr Pol*. 2018;52(3):437-447.
74. Heckenberg RA, Hale MW, Kent S, Wright B. An online mindfulness-based program is effective in improving affect, over-commitment, optimism and mucosal immunity. *Physiol Behav*. 2019;199:20-27.