



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN DE LAS MANIFESTACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL PRODUCIDAS POR LA COVID-19 EN PACIENTES CON 'LONG COVID'.

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Noviembre 2023

Autora: Sara Teresa Ruiz Cascales

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutor: Javier Sáez Valero

ÍNDICE

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCIÓN**
 - 2.1. DEFINICIÓN, ESTRUCTURA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID19**
 - 2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID 19**
 - 2.3. SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE “LONG COVID”**
- 3. OBJETIVOS**
 - 3.1. OBJETIVO GENERAL**
 - 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**
- 4. METODOLOGÍA**
 - 4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**
 - 4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**
 - 4.3. FUENTES DE INFORMACIÓN ADICIONALES**
- 5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA**
 - 5.1. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS**
 - 5.2. AFECTACIONES NEUROLÓGICAS PRODUCIDAS POR EL SARS-COV-2.**
 - 5.3. AFECTACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON SÍNDROME COVID PERSISTENTE.**
- 6. DISCUSIÓN**
- 7. CONCLUSIONES**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**

1. RESUMEN

Los coronavirus son una familia de virus los cuales provocan generalmente infecciones que derivan en enfermedades respiratorias que pueden ir de leves a moderadas. Virus de esta familia han causado diversas pandemias a lo largo del tiempo, pero la pandemia producida en el año 2020 por el SARS-CoV-2 ha obligado al ámbito sanitario y científico a reestudiar esta familia. El altísimo porcentaje de la población infectada hace necesario obtener información de las complicaciones derivadas y conocer las secuelas que pueden generar a largo plazo no solo en el sistema respiratorio sino también en otros órganos y sistemas del cuerpo humano, como es el caso del sistema nervioso central.

A pesar de que la infección no se caracteriza por tener una sintomatología que perdure en el tiempo, un porcentaje de la población infectada por este virus ha desarrollado sintomatología prolongada, independientemente de la severidad inicial de la enfermedad, la edad del paciente, etc., A estos casos se les ha denominado 'long covid' o síndrome del covid persistente.

El objetivo principal de este estudio consiste en la revisión de la literatura disponible acerca de las manifestaciones en el sistema nervioso central en este tipo de pacientes con síndrome de covid persistente. Para ello, se realiza una revisión bibliográfica de ensayos clínicos, artículos de revisión sistemática y metaanálisis en las bases de datos *Medline*, *Scopus*, *Embase* y *ClinicalTrials.gov*.

En la información recogida de estas bases de datos se constata la existencia de manifestaciones heterogéneas y variantes durante el tiempo, siendo las más comunes fatiga y cefalea, las cuales pueden permanecer durante meses después de la recuperación del COVID-19. Otros síntomas persistentes pueden incluir desde la alteración cognitiva o el *brain fog*, hasta alteraciones prolongadas en el gusto y el olfato.

En conclusión, dado que el síndrome del COVID persistente es reciente, es complicado poder conocer el pronóstico de la patología no solo a nivel neurológico sino también en otros sistemas. Por ello, el foco debería estar no sólo en estudios de seguimiento en este tipo de paciente para ver su desarrollo en el tiempo, sino también en frenar la transmisión del virus, manteniendo la vigilancia epidemiológica, las medidas sanitarias de higiene y la vacunación en la población, ya que aunque se asume que la pandemia está superada, el virus sigue generando casos nuevos a diario.



Palabras clave: Coronavirus, SARS-CoV-2, Manifestaciones neurológicas, Síndrome de COVID persistente.

2. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 las autoridades de China reportaban un brote de neumonía de etiología desconocida en más de 20 pacientes, todos vinculados a nivel epidemiológico a un mercado de la ciudad de Wuhan con venta de animales vivos.

No es hasta principios de enero de 2020 que los investigadores del centro de control de enfermedades de China reportan el causante del brote, un nuevo coronavirus. Seguidamente, y con gran rapidez, se publica la secuencia genética completa para ayudar al desarrollo de técnicas diagnósticas.

A pesar de que inicialmente comenzó como un brote epidémico local, se transformó en poco tiempo en una pandemia global de grandes y trágicas consecuencias, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró el estado de pandemia en todo el mundo.

Hasta la fecha actual la pandemia por el SARS-CoV-2 ha contado con más de 770 millones de casos confirmados y alrededor de siete millones de fallecidos.

2.1. DEFINICIÓN, ESTRUCTURA Y EPIDEMIOLOGIA DE LA COVID19

Los coronavirus son un grupo muy diverso de virus que pueden causar afectaciones a nivel respiratorio, entérico, hepático y neurológico de diversa severidad en humanos y una gran variedad de animales.

Pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae* de la familia *Coronaviridae* y del orden Nidovirales. A su vez la subfamilia se encuentra subdividida en cuatro géneros según su estructura genética: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los Alphacoronavirus y Betacoronavirus infectan únicamente a los mamíferos. Los Gammacoronavirus y Deltacoronavirus pueden infectar a aves, y algunos de ellos también a mamíferos.

Destacamos siete especies de coronavirus que pueden afectar a los humanos, los Alfacoronavirus HCoV-229E y HCoV-NL63 o los Betacoronavirus HCoV-HKU1, HCoV-OC4, MERS-CoV, SARS-CoV-1 y el recientemente descubierto SARS-CoV-2.

A nivel estructural el SARS-CoV- 2 se clasifica como un Betacoronavirus, el cual contiene una cadena única positiva de ARN. Al igual que todos los coronavirus posee una envoltura lipoproteica; su envoltura tiene un diámetro que varía entre los 60 y 140 nm y genera una morfología redondeada. Este coronavirus contiene una cadena única, no segmentada, de ARN con alrededor de 30.000 pares de nucleótidos.

Según estudios filogenéticos, gracias a que el genoma completo se consiguió aislar de nueve enfermos de la ciudad de origen, se ha podido demostrar que está relacionado con dos Betacoronavirus aislados en murciélagos en un 88%-90%, (RaTG13 y ZXC21)

Su genoma codifica cuatro proteínas estructurales que son necesarias para el ensamblaje y la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2: la glicoproteína S de superficie, la proteína E de envoltura, la glicoproteína M de membrana y la proteína N de nucleocápside, así como otras proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune.

La glicoproteína S se encuentra en la envoltura y es responsable de actuar como ligando para la adsorción del virus al epitelio respiratorio a través del dominio de unión al receptor celular. Por ello esta glicoproteína es determinante para la proliferación del virus, facilita la fusión de la membrana del virus con la de la célula huésped permitiendo la liberación del genoma viral al interior de la célula infectada. Tiene, por ello, un papel clave en la inducción de inmunidad humoral y celular durante la infección con SARS-CoV-2.⁽¹⁾

Respecto al resto, se conoce que la proteína de membrana (M) es una glicoproteína transmembrana que da la forma al virus y permite la unión a la nucleocápside (N); la proteína E tiene un papel clave en el ensamblaje y liberación del virus; y la proteína N forma parte de la nucleocápside al unirse al material genético.⁽¹⁾

A nivel epidemiológico las primeras cepas de coronavirus en humanos se identificaron durante la década de los sesenta. Antes de la aparición del SARS únicamente se conocían algunas cepas de Alfacoronavirus como 229E y Betacoronavirus como OC43.

El SARS-CoV-1 se detectó en Guangdong, al sureste de China y originó una pandemia durante los años 2002 y 2003 con 8.000 casos confirmados y 774 muertes en más de 30 países. Se sabe que el murciélago *Rhinolophus* actuó como el reservorio, y en él se detectaron anticuerpos positivos anti-SARS-CoV-1. Se estima que el reservorio intermedio fue la civeta, un mamífero nocturno originario de Asia que provocó el salto del virus al ser humano.

En humanos el SARS-CoV-1 presenta un cuadro que debuta como un síndrome viral, hasta evolucionar a síntomas respiratorios donde apareció tos y disnea que en un 20% se complicaban y llegaban a un síndrome respiratorio agudo grave, abreviado como SARS (de ahí el nombre complementario al virus). Algunos pacientes presentaron fallo multiorgánico y se llegó a una mortalidad de alrededor del 10%.

Años más tarde aparecería el MERS-CoV; este se detectó por primera vez en Oriente Medio (Jordania y más concretamente en Arabia Saudí) durante el año 2012 y abarcaría un total de más de 2500 casos confirmados y 858 muertes. El cuadro clínico fue bastante parecido al SARS-CoV-1, un síndrome respiratorio que podía complicarse con un SARS, pero en este caso aparecieron también síntomas gastrointestinales y fallo renal. Se conoce que el MERS-CoV se originó en murciélagos de las especies *Pipistrellus* y *Perinytonis* y que a su vez se transmitió al camello, el cual actuó como el reservorio intermedio para seguidamente mediante una transmisión zoonótica pasaría al ser humano.

La última pandemia conocida de los coronavirus es la superada recientemente por el SARS-CoV-2, la cual dió inicio en 2020 y se dió por finalizada el 5 de mayo de 2023.

2.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA COVID 19

Los coronavirus humanos (229E, OC43, NL63 y HUKU1) son virus de distribución mundialmente y responsables en la actualidad del 15-30% de las infecciones que encontramos en tracto respiratorio superior como son la rinitis, laringitis y faringitis así como de algunas otitis. En ocasiones también pueden causar infecciones graves como bronquitis, bronquiolitis, exacerbación de asma o SARS. Los brotes asociados a MERS-CoV y al SARS-CoV-1y SARS-CoV-2 han causado una elevada mortalidad en grupos más vulnerables como lo son personas mayores, inmunodeprimidas o con enfermedades graves.⁽³⁾

El SARS-CoV-2 se transmite por vía respiratoria mediante pequeñas expulsiones de gotitas salivales que se dispersan entre uno o dos metros al hablar o toser. En recintos cerrados pueden llegar a formarse aerosoles de mayor tamaño, con una capacidad de contagio mayor en los que el virus llega a perdurar varias horas. La transmisión por fomites (vector pasivo o inanimado) es posible, ya que el virus permanece viable en superficies lisas durante un periodo indeterminado. Estudios experimentales han mostrado que el SARS-CoV-2 persiste 24 horas en cartón y 72 horas en superficies de acero inoxidable y plásticos. Además de las gotas salivales se sabe que el SARS-CoV-2 se ha podido detectar en secreciones pulmonares, sangre, heces, saliva y orina de personas infectadas por lo que estos fluidos suponen también riesgo de infección para otras personas.⁽³⁾

El SARS-CoV-2, una vez dentro del cuerpo, presenta un periodo medio de incubación en el ser humano de cinco días (rango medio entre 3 y 7 días con un máximo de 14 días). Durante la fase de replicación viral, los pacientes pueden presentar síntomas leves por consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmune innata. Cuando el sistema inmune no es capaz de frenar la propagación y replicación del virus es cuando se afectan las vías respiratorias bajas y aparecen síntomas respiratorios a consecuencia del efecto citopático (daño celular) en el pulmón.⁽³⁻⁵⁾

Las principales **manifestaciones clínicas** de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. Los síntomas también pueden ser particulares según la variante del coronavirus. Algunos pacientes pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas y puede ser mortal. La mortalidad global se estima en un 8% y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico.⁽⁵⁾

Como se ha comentado, los pacientes ancianos o con enfermedades crónicas o graves son el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial (24%), la diabetes mellitus (16%) la cardiopatía isquémica (6%) la patología cerebrovascular (2.3%) y la enfermedad pulmonar obstructiva (3,5%) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19.

Para ingresar a la célula huésped, el SARS-CoV-2 reconoce a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como la proteína de membrana vía de entrada para la infección, ACE2 , es el mismo receptor que utiliza el SARS-CoV-1 pero con una diferencia de afinidad de 10 a 20 veces mayor a favor del SARS-CoV-2.

Los ACE2 son glicoproteínas de membrana ampliamente expresadas en casi todos los tejidos como pulmón, corazón, riñón, vía biliar, hígado e intestino. ACE2 es una proteína transmembrana responsable de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, esta última tiene un rol muy importante en la homeostasis y en la respuesta pro-inflamatoria. Se han descrito otras actividades para el ACE2, como transportador de aminoácidos, y se sospecha pueda participar de otras funciones fisiológicas.⁽⁶⁾

Para lograr **ingresar en las células** el SARS-CoV-2 interactúa, como se ha comentado, utilizando como receptor a la ACE2 y su entrada está también facilitada por la serina-proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2), ubicada también en la superficie celular del huésped. El virus, a través de su proteína S1, se une al ectodominio de la ACE2 con gran afinidad. La unión del virus a la ACE2 desencadena un cambio conformacional en la proteína S del coronavirus, permitiendo la degradación proteolítica TMPRSS2, exponiendo una subunidad de la proteína S que permite la fusión a la membrana celular y facilita el ingreso del virus en el interior de la célula huésped. Por lo comentado, TMPRSS2 es también una potencial diana terapéutica para lograr una disminución en la infección viral.⁽⁵⁾

Existe una vía alternativa de entrada del virus a la célula huésped que no implica la activación de las TMPRSS2 (vía independiente de TMPRSS2 figura 2). En este caso, tras la unión del virus a la ACE2 se forma un endosoma dentro del cual la proteína S es cortada y activada (para la fusión) por la cisteína-proteasa catepsina L dependiente de pH.⁽⁵⁾

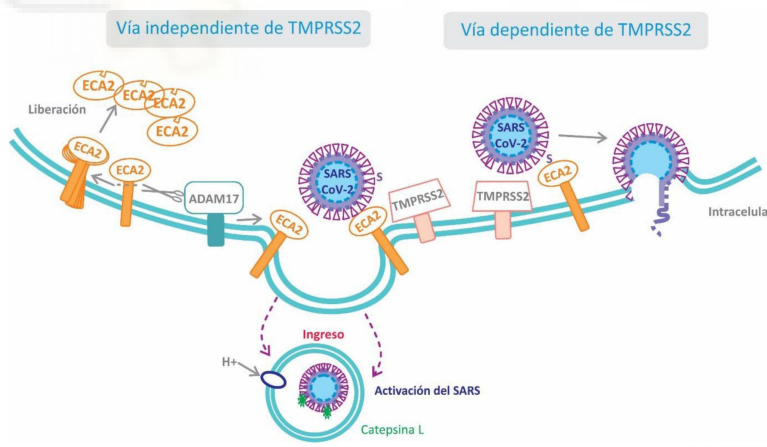


Figura 1: Esquema de las 2 posibles vías para la invasión del SARS-CoV a la célula huésped.⁽⁵⁾

2.3. SÍNDROME DE COVID PERSISTENTE “LONG COVID”

Como se ha comentado con anterioridad se conoce que la duración de los síntomas en la fase aguda de la enfermedad SARS-CoV-2 en el ser humano es de un rango medio entre 3 y 7 días con un máximo de en torno a 14 días, aunque para algunos pacientes puede extenderse algo más. Sin embargo encontramos pacientes los cuales a pesar de haber superado la enfermedad, pueden presentar sintomatología persistente semanas o incluso meses después de la infección.

La terminología empleada para denominar este cuadro ha variado ampliamente, e incluye terminología como *long haulers* (portadores de larga duración), *late sequelae of COVID-19* (secuelas tardías de COVID-19), *chronic COVID-19 syndrome* (síndrome de COVID-19 crónico), *post-acute COVID-19 syndrome* (PACS) (síndrome de COVID19 postagudo) y *persistent COVID-19 syndrome* (síndrome de COVID-19 persistente). Uno de los términos más extendidos es el de **long COVID o COVID persistente**.⁽⁷⁾

El COVID-19 agudo considera con una presentación de hasta 4 semanas desde la aparición de los síntomas. Cuando los síntomas persisten más de 4 semanas o si aparecen complicaciones a largo plazo, se habla de COVID-19 postagudo. Este último término engloba a los pacientes con COVID-19 persistente (*long COVID*) y con secuelas post-COVID-19.⁽⁸⁾

El '*long covid*' se aplica así a síntomas mantenidos más allá de 4 semanas o, o en síntomas que aparecen posteriormente en el caso de pacientes con infección del tipo asintomática o con sintomatología menor. Sin embargo, en el caso de las secuelas post-COVID-19, los pacientes suelen presentar antecedentes de COVID-19 agudo grave y manifiestan síntomas derivados del daño estructural secundario a las complicaciones sufridas en la fase aguda.

Es importante realizar esta distinción, ya que estos 2 subtipos de COVID-19 postagudo afectan a diferentes perfiles de pacientes. Mientras que las secuelas predominan en varones de mayor edad, en torno a los 70 años, con comorbilidades asociadas, el '*long covid*' suele presentarse en mujeres de mediana edad, en torno a los 40 años, sin ningún problema de salud importante.⁽⁸⁾

Como se ha comentado, no está demostrado que la aparición del *long COVID* esté relacionada con la gravedad de la infección inicial, por lo que puede afectar tanto a pacientes leves como a graves hospitalizados. Según datos del ministerio de sanidad en España se conoce que 1 de cada 5 personas tiene algún síntoma tras 5 semanas de la infección y 1 de cada 10 personas tiene algún síntoma tras 12 semanas de la infección.⁽⁹⁾

En la actualidad, no se conoce cuál es el mecanismo fisiopatológico que desencadena este síndrome, de cualquier de los tipos comentados, pero sí que se ha propuesto varias hipótesis en la búsqueda. Entre ellas encontramos la posibilidad de que un reservorio viral se mantenga en las personas afectadas; esta hipótesis surge de la detección de restos virales en tejido hepático o cerebral⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Otra teoría toma cuerpo por la existencia de autoanticuerpos en algunas personas, proponiéndose una alteración en la función inmunológica⁽¹²⁾; o también la posibilidad de una hiperinflamación crónica, que desencadena los síntomas.⁽¹²⁾

Actualmente no existe una prueba específica para el diagnóstico de este síndrome en concreto⁽¹⁴⁾. El estudio debería comprometer la historia clínica, el diagnóstico de COVID-19 ya sea en base a una prueba positiva, síntomas o exposición, y también se recomienda la realización de analítica sanguínea, pulsioximetría, radiografía de tórax y ecografía torácica.

Todavía no existe un tratamiento específico para este síndrome de COVID-19 persistente. Es obvio que la mejor estrategia para evitar su impacto en los sistemas nacionales de salud es evitar el contagio por COVID-19, manteniéndose al día con la vacunación (incluyendo los refuerzos) y cumpliendo con las medidas de prevención necesarias.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Revisión bibliográfica de la literatura disponible acerca de las principales afectaciones en el sistema nervioso central en pacientes que hayan superado la enfermedad de la COVID-19, pero mantenga el síndrome del COVID persistente.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Análisis de las manifestaciones en el sistema nervioso central en pacientes que han superado el COVID 19 y pacientes con síndrome de COVID persistente.
- Comparar el desarrollo de las diferentes manifestaciones en pacientes que hayan superado la enfermedad de la COVID 19 y en pacientes que mantengan el síndrome de COVID persistente.

4. METODOLOGÍA

La búsqueda de la presente revisión bibliográfica se basa en la lectura de artículos y ensayos clínicos sobre las manifestaciones en el sistema nervioso central en pacientes que hayan superado la enfermedad de la COVID 19, pero más específicamente en pacientes que después de superarla mantengan el síndrome del COVID persistente. Para ello se ha empleado el buscador PubMed de la base de datos *Medline* y las siguientes bases de datos: *ClinicalTrials.gov*, *Scopus* y *Embase*.

Con el objetivo de lograr, a la hora de la búsqueda mayor especificidad entre la gran cantidad de artículos que podemos encontrar de este tema concreto se utilizaron las palabras claves mencionadas en el apartado 1. Se utiliza por ello la base de datos *Descriptores de Ciencias de la Salud* (DeCS), en donde se consiguieron los descriptores necesarios para posteriormente realizar la búsqueda en *Medical Subject Heading* (MeSH) en *Medline*. Los resultados de búsqueda obtenidos se recogen en la tabla que se muestra (Tabla 1).

Palabra Clave	DeCS	MeSH
Coronavirus	Coronavirus	Coronavirus
SARS-CoV-2	Virus del SARS	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus
Manifestaciones Neurológicas	Manifestaciones Neurológicas	Neurologic Manifestations
Síndrome de COVID persistente	Síndrome de COVID persistente	Post-Acute COVID-19 Syndrome

Tabla 1: Terminos de búsqueda

Con los datos obtenidos, se elabora la ecuación de búsqueda en Medline empleando los MeSH que correspondan y los operadores añadidos “AND” y “OR”. Además, se utilizan tres filtros para obtener una búsqueda más específica según los criterios de inclusión explicados más adelante en este mismo apartado: “*in the last 5 years*”, “*humans*” y “*adult: 19+ years*”.

Obtenemos con ello la siguiente ecuación:

("Coronavirus"[MeSH Terms] AND "Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus"[MeSH Terms] AND "Neurologic Manifestations"[MeSH Terms] AND "Post-Acute COVID-19 Syndrome"[MeSH Terms]) AND ((y_5[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (alladult[Filter]))

Estos mismos términos, se aplicaron a la búsqueda en la base *ClinicalTrials.gov* para hallar los ensayos clínicos completados o activos referentes al tema estudiado.

Para llevar a cabo la búsqueda en Scopus, se acota la búsqueda para obtener artículos originales publicados en los últimos 5 años, en humanos y con acceso gratuito, obteniendo la siguiente ecuación:

(TITLE-ABS-KEY (coronavirus) AND TITLE-ABS-KEY (severe AND acute AND respiratory AND syndrome-related AND coronavirus) AND TITLE-ABS-KEY (neurologic AND manifestations)) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human"))

En cuanto a la búsqueda en la base de datos *Embase*, se emplean los filtros “*coronavirinae*”, “*neurologic disease*”, “*coronavirus disease 2019*” y “*long covid*”, además se especifica la búsqueda a artículos publicados en los últimos 5 años. Se obtiene la siguiente ecuación:

('coronavirinae'/exp OR coronavirinae) AND ('neurologic disease'/exp OR 'neurologic disease') AND ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('long covid'/exp OR 'long covid') AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py) AND 'long covid'/dm AND 'article'/it AND 'neurologic disease'/dm

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión (CI) utilizados para realizar una óptima selección de los artículos o ensayos clínicos fueron los siguientes:

- Artículos científicos o ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos científicos o ensayos clínicos realizados en humanos adultos.
- Artículos científicos o ensayos clínicos en donde los pacientes hayan superado la enfermedad de COVID-19 y además tengan después de superar la enfermedad el síndrome de COVID persistente.
- Artículos originales, revisiones sistemáticas con obtención del texto completo, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y estudios observacionales

4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión (CE) utilizados para desechar artículos o ensayos clínicos que no nos proporcionan información ajustada a los objetivos propuestos son:

- Artículos o ensayos clínicos en un idioma diferente a inglés o español.
- Referencias sin acceso gratuito al artículo o ensayo clínico completo.
- Artículos o ensayos clínicos en donde los pacientes no hayan superado la enfermedad de la COVID 19.

- Artículos o ensayos clínicos en donde los pacientes hayan superado la enfermedad de la COVID 19 pero no mantengan el síndrome de COVID persistente.
- Artículos o ensayos clínicos no relacionados con la patología especificada.

4.3. FUENTES DE INFORMACIÓN ADICIONALES

Además de la selección de artículos y ensayos encontrada por la metodología explicada con anterioridad para complementar la información y lograr un mayor entendimiento del tema se ha complementado la bibliografía con artículos proporcionados por el tutor.



5. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

5.1. SELECCIÓN DE LOS ARTÍCULOS

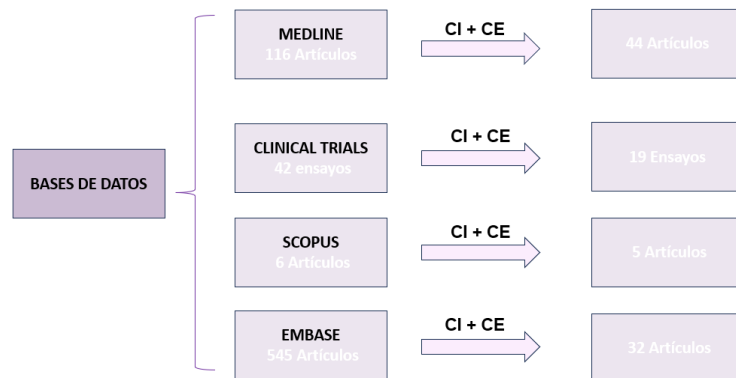


Figura 2: Algoritmo de búsqueda y selección de artículos

Una vez aplicados los criterios de búsqueda descritos anteriormente en el apartado 4 (metodología), eliminando los trabajos duplicados y aplicando criterios de inclusión y exclusión respectivamente, se obtienen finalmente un total de 100 artículos. De ellos, se realizó un visionado del abstract y se seleccionó la información más acorde a los objetivos explicados con anterioridad.

Para lograr un mejor entendimiento del objetivo principal de esta revisión, es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones previas como lo son: la afectación neurológica producida por el SARS-CoV-2 a nivel general (sin realizar un análisis al completo ya que ello excedería las limitaciones de un TFG) y la sintomatología general en los pacientes con síndrome de COVID persistente para luego realizar la comparación.

5.2. AFECTACIONES NEUROLÓGICAS PRODUCIDAS POR EL SARS-COV-2.

Como se ha explicado a lo largo de esta revisión, el SARS-CoV-2 puede producir diversas alteraciones en muchos órganos y sistemas del cuerpo humano, siendo en este caso el sistema nervioso central nuestro foco de interés.

El SARS-CoV-2 no sería el primer virus de la familia de los coronavirus en mostrar afectaciones en el SNC, ya que se ha detectado en el cerebro ARN viral o ácidos nucleicos de al menos 229E, OC43 y SARS-CoV-1, demostrando la capacidad neuroinvasiva de la familia.

Como ejemplos encontramos que se ha publicado el caso de un adolescente de 15 años que padeció una encefalomiелitis aguda asociada a coronavirus OC43⁽¹⁵⁾. La prueba de resonancia magnética nuclear mostró áreas de desmielinización en la sustancia blanca subcortical, el cerebelo y la médula espinal. El coronavirus OC43 se detectó en el líquido cefalorraquídeo y en secreciones de la nasofaringe mediante PCR. Tres semanas después de estas primeras pruebas, durante la fase de convalecencia se analizó los anticuerpos anti-OC43 en el suero y se vio que estos habían aumentado de 1:160 durante la fase aguda a 1:640.

El SARS-CoV-1 también puede causar encefalitis, ictus isquémico y polineuropatía en pacientes, además las crisis epilépticas pueden ser la primera manifestación de encefalitis por SARS-CoV-1. Se ha detectado ARN vírico en el líquido cefalorraquídeo de un paciente que padeció encefalitis durante la infección vírica.⁽¹⁶⁾

El MERS-CoV puede llegar a causar encefalomiелitis y vasculitis. Encontramos un estudio⁽¹⁷⁾ con tres pacientes, los cuales llegaron a presentar alteración del nivel de conciencia, ataxia y déficit motor multifocal. Las resonancias de encéfalo de estos sujetos mostraron lesiones hiperintensas bilaterales en la

sustancia blanca, en áreas subcorticales de los lóbulos frontal, parietal y temporal, en los ganglios basales y en el cuerpo caloso. Los tres pacientes tenían en común la afectación grave de múltiples órganos (pulmones, riñones y sistema cardiovascular), y linfocitopenia con disminución de linfocitos B y T.

Otras complicaciones neurológicas descritas durante la infección por MERS-CoV son SGB (Síndrome de Guillain-Barré), encefalitis del tronco del encéfalo, y hemorragia cerebral en el contexto de trombocitopenia y coagulación intravascular⁽¹⁸⁾.

Respecto al SARS-CoV-2 todavía no se conoce al completo la incidencia de las complicaciones neurológicas, pero sabiendo que la mayoría de los coronavirus comparten estructuras virales y vías de infección similares podemos deducir que los mecanismos hallados previamente para otros coronavirus pueden aplicarse también al SARS-CoV-2.

Respecto a afectaciones de SARS-CoV-2 en pacientes encontramos un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados por COVID-19 en un hospital de Wuhan, de estos el 36,4% presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24,8%), periférico (10,7%) y musculoesquelético (10,7%). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes graves de COVID-19 que en pacientes en una situación menos peligrosa (45,5% frente a 30%).⁽¹⁹⁾

Con toda esta información podemos al menos inferir, si no confirmar que los coronavirus humanos no siempre se limitan a las vías respiratorias y pueden invadir el SNC. Complementando estos estudios a las pruebas de que la neuroinvasión y el neurotropismo es una característica común de los coronavirus humanos⁽²⁰⁾. Aunque encontramos varias teorías de la ruta que utiliza el SARS-CoV-2 para entrar en el SNC, el mecanismo exacto de neuroinvasión no está claro.

Una opción que encontramos es que el virus puede acceder al SNC a través de la vía neural, (nervio olfativo y cavidad nasal) o la vía hematológica leucocitos infectados y células endoteliales de la barrera hematoencefálica, de otro lado afectada potencialmente por la inflamación sistémica.⁽²¹⁾

Además de lo comentado de la médula espinal, ACE2 también puede encontrarse en el cerebro, donde la reacción la inflamación que la entrada del virus promovería puede ocasionar tormenta de citocinas, con aumento de la permeabilidad vascular, inflamación e hipercoagulación, lo que contribuye al desarrollo de diversas condiciones neurológicas.) Si la neuroinflamación es parte de la inflamación sistémica o promovida por neuroinvasión todavía se discute.⁽²³⁾

Con esto en mente no es ninguna sorpresa que los pacientes infectados de COVID19 terminen desarrollando o mostrando signos de neuropatologías. Las **afectaciones neurológicas más recurrentes y repetidas** en la mayoría de estudios recolectados son:

- Síntomas neurológicos inespecíficos y posiblemente relacionados con afectación sistémica, destacando las cefaleas, mialgias, mareos y fatiga en general. Estos se caracterizan por ser la sintomatología más frecuente durante el periodo de infección, siendo la cefalea el más común.

- Trastornos del olfato y del gusto; La anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes en personas con COVID-19, incluso en pacientes con ausencia de síntomas nasales. Se han observado distintos niveles de afectación según las variantes del virus más relevantes en las diferentes olas pandémicas.

- Encefalopatías; La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. El riesgo de padecer esta sintomatología se ve afectado también por factores como lo son la edad avanzada o el deterioro cognitivo previo. Por otra parte, los pacientes con COVID-19 sufren generalmente de hipoxia grave, que es un factor de riesgo para el desarrollo de la encefalopatía. La encefalopatía asociada a la COVID-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas derivadas de la inflamación o al efecto de la hipoxia y fármacos; por ello no existe consenso sobre su relación con el nivel de neuroinvasión.

- Encefalitis; esta inflamación del encéfalo se caracteriza por incluir en su sintomatología fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia. Si se considera más factible esté mediada por neuroinvasión, aunque también se discute.

- Complicaciones Cerebrovasculares; Pacientes de edad avanzada con antelación en riesgos vasculares parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan la infección de COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades. En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan⁽²⁴⁾ se encontró que: 11 (5%) presentaron ictus isquémico; uno (0,5%), trombosis cerebral de los senos venosos; y uno (0,5%), una hemorragia cerebral (insertar referencia bibliográfica específica del listado). Entre los factores de riesgo de sufrir un ictus se encontraba el padecer COVID19 grave.

En otro estudio de 29 pacientes con diagnóstico de COVID19⁽²⁵⁾ las principales manifestaciones neurológicas que encontraron se clasificaron en cinco categorías:

1. Encefalopatías con delirio o psicosis sin anomalías en la resonancia magnética o el líquido cefalorraquídeo (10 pacientes)

2. Síndromes inflamatorios del SNC, que incluyen encefalitis parainfecciosa o postinfecciosa y encefalomiелitis diseminada aguda con hemorragia, necrosis, miелitis y miелitis aislada (12 pacientes)
3. Accidentes cerebrovasculares (8 pacientes)
4. Trastornos neurológicos periféricos (7 pacientes con síndrome de Guillain-Barré y uno con plexopatía branquial)
5. Diversos trastornos no clasificables en las anteriores categorías (5 pacientes)

Además de la sintomatología neurológica, encontramos afectaciones de las capacidades cognitivas a largo plazo. En un estudio, en 2020, con seguimiento de 81.337 pacientes con confirmación biológica de COVID-19 a los que se realizó la prueba Great British Intelligence, de 518 personas que se habían recuperado, incluidas aquellas que no habían reportado sintomatología, presentaron déficit cognitivo 192 pacientes que habían sido hospitalizados y 326 pacientes que no habían sido hospitalizados. Entre los participantes se pudo realizar comparativas con las capacidades cognitivas previas a la COVID-19; y se hallaron diferencias. Se llegó a la conclusión de que se debían a la afectación del COVID-19 sobre varios dominios cognitivos.⁽²⁶⁾

En estudios de análisis de la función cognitiva destacan dificultades como el aprendizaje, la memoria de corto plazo, el lenguaje escrito y funciones ejecutivas.⁽²⁷⁻²⁸⁾

En un estudio realizado en el Reino Unido con 153 pacientes internados en la UCI, se ha encontrado también sintomatología psiquiátrica y un estado mental alterado; 21 pacientes tuvieron diagnósticos psiquiátricos nuevos; 10 psicosis y delirio, junto con disfunciones cognitivas como desorientación, confusión, falta de atención y pérdida de memoria y 6 síndrome neurocognitivo similar a la demencia. En alrededor del 40% de los casos se reportó depresión, estrés postraumático y dificultades cognitivas leves.⁽²⁹⁾

Sintomatología Psiquiátrica	Sintomatología Neurológica	Sintomatología Cognitiva
Depresión	Síntomas neurológicos inespecíficos y posiblemente de carácter sistémico	Dificultad y alteraciones en la concentración
Ansiedad	Trastornos de gusto y olfato	Pérdida de memoria
Síndrome de estrés postraumático	Encefalitis	Niebla mental
Delirios	Encefalopatías	Desorientación
	Complicaciones cerebrovasculares	Alteraciones en la función ejecutiva

Tabla 2: Sintomatología neuropsiquiátrica reportada en estudios sobre COVID-19.

5.3. AFECTACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON SÍNDROME COVID PERSISTENTE.

Las manifestaciones clínicas que observamos en pacientes con *long covid* son muy heterogéneas. Se han descrito más de 200 síntomas que afectan a diferentes órganos y sistemas (figura 4). Los que más destacan a largo plazo son la fatiga (52%), los síntomas cardiorrespiratorios (30-42%) y los síntomas neurológicos (40%), incluyendo los cuadros de disautonomía.

Entre los sistemas afectados encontramos: el sistema respiratorio, donde destacan la tos seca, disnea y hemoptisis, el sistema digestivo, con dolor abdominal, pirosis, diarrea, vómitos; el sistema cardiovascular con hipotensión, taquicardia, pericarditis y síncope, a nivel dermatológico encontramos urticaria, prurito o la caída de las uñas; en el sistema endocrino se ha observado hiperglucemias y alteraciones tiroideas; y también a nivel general podemos encontrar malestar, febrícula, temblores, sudoración, anorexia y escalofríos...⁽³⁰⁾

También encontramos síntomas más concretos como es el caso de un estudio ⁽³¹⁾ en el que explicaba el desarrollo de un feocromocitoma (un tumor poco frecuente, generalmente no canceroso que se desarrolla en una glándula suprarrenal), que se sospechó generado debido al síndrome de covid COVID persistente..

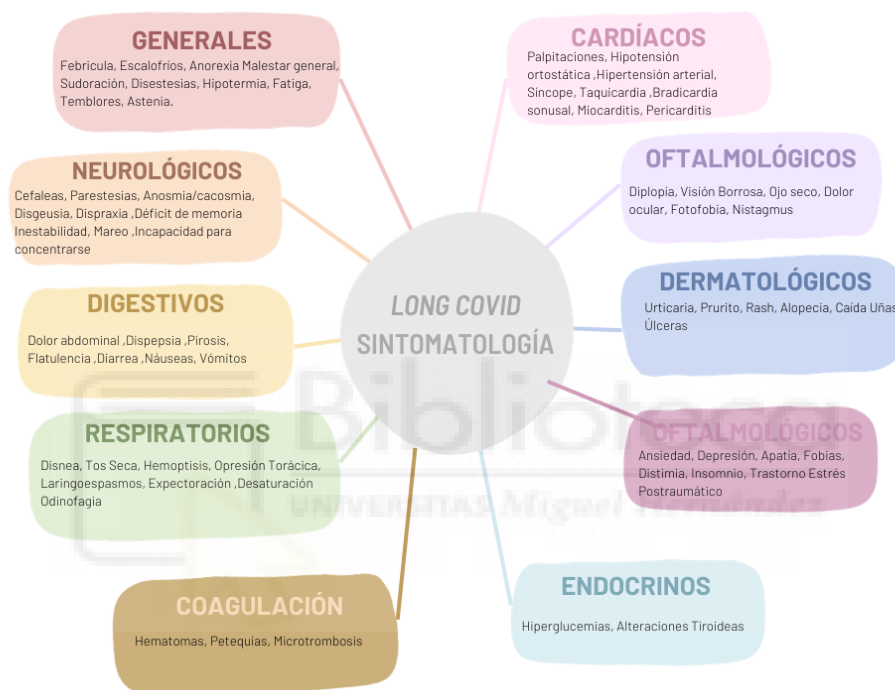


Figura 4: Sintomatología del síndrome de COVID persistente (imagen propia)

Debido a que la sintomatología asociada al COVID persistente es, como se ha comentado, muy diversa y compleja, sería muy complicado abarcar en detalle; por ello de nuevo nos centraremos en las afectaciones que se producen en el sistema nervioso, concretamente en el sistema nervioso central.

Una de las manifestaciones neurológicas más destacadas no solo durante la infección del virus sino también en este caso de pacientes recuperados con COVID persistente es la **cefalea**, la cual se convierte en un problema crónico en el paciente que puede llegar a condicionar su discapacidad.⁽³²⁾

La cefalea empieza como síntoma al inicio de la infección en el 81,8% de los pacientes, suele ser frontal bilateral (34,0% – 38,1% de los casos) u holocraneal (34,0%-38,8%), y se presenta principalmente en forma de dolor opresivo (70,1%-73,7%).⁽³³⁾

Una vez pasada la infección, más de la mitad de los pacientes informan de un dolor moderado o intenso persistente (60,6%-75,3% de los casos). Los episodios de cefalea más frecuentes duran más de 24 horas, y casi la mitad de los pacientes reportan dolor constante. En otra parte de los casos, el dolor sigue un ritmo circadiano, generalmente empeorando por la noche (24,2%). El dolor a menudo se ve exacerbado por el ejercicio (12,37%– 45,5%). Esta cefalea se asocia también con fotofobia (10,3%-29,3%) y fonofobia (10,3%-27,3%).⁽³³⁾

Actualmente hay poca evidencia disponible sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica para la cefalea post-COVID-19; sin embargo, se pueden proponer algunas medidas que pueden resultar útiles. Para el caso de pacientes con COVID persistente se propone el uso de tratamiento sintomático y preventivo según las características individuales del paciente y su dolor de cabeza, de acuerdo con las directrices oficiales. En pacientes con antecedente de cefalea preexistente con exacerbación tras la infección se recomienda seguir las guías de práctica clínica, sin alterar el tratamiento ya implantado, como son los analgésicos.⁽³⁴⁻³⁵⁾

Una de las sintomatologías más comunes en la infección por COVID-19, que más ha perdurado en el tiempo es la **anosmia** (pérdida de olfato), la cual puede ir o no acompañada de ageusia (pérdida del gusto).

El primer artículo que mencionó y cuantificó la presencia de anosmia en pacientes con COVID-19 fue el publicado por Mao y colaborador, el 22 de febrero de 2020. En dicho estudio se analizó la presencia de las manifestaciones neurológicas en una serie de 214 pacientes en un centro hospitalario de China.

Los autores de este estudio sugieren que la presencia de alteraciones del olfato podría deberse a la afectación del sistema nervioso central, por una hipotética vía retrógrada desde la mucosa olfatoria.⁽³⁶⁾

En un estudio transversal de 219 pacientes con COVID persistente y síntomas neurológicos, el 64% tenía disfunción olfativa a largo plazo, con la mayor prevalencia entre mujeres, adultos y pacientes ambulatorios. Los pacientes con disfunción olfativa pueden desarrollar una pérdida olfativa grave (hiposmia o anosmia) que puede persistir durante más de 1 año después del inicio de los síntomas.⁽³⁷⁾

Está documentado que muchos de los pacientes que desarrollan problemas olfativos persistente, pueden llegar a recuperarse.⁽³⁸⁾ Así, existen dos posibles patrones de restauración del olfato después de la infección por SARS-CoV-2: la recuperación total puede ocurrir después de unos días, mientras que una recuperación parcial lenta puede intervenir después de 1 a 3 meses.⁽³⁸⁾

Además de manifestaciones neurológicas directas en el sistema nervioso central encontramos que el síndrome de COVID persistente también puede generar efectos a largo plazo en el cerebro más sutiles como son los **síntomas neuropsiquiátricos.**

Un metaanálisis en donde hubo una media de seguimiento de 77 días después de la infección aguda de COVID-19, encontró que los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes fueron: alteración del sueño (27,4% de los casos), fatiga (24,4%), deterioro cognitivo objetivo (20,2%), ansiedad (19,1%) y estrés postraumático (15,7%).⁽³⁹⁾

La prevalencia de estos síntomas parece ser relativamente estable durante los primeros seis meses, y debido a esto se ha apropiado el término de *brain fog* (niebla mental) para referirse a la sensación de estar mentalmente lento, confuso o distraído.

En un estudio de Edith L. Graham y colaboradores, se encontró que el 80% de los pacientes hospitalizados tenía síndrome post-COVID-19. Estos explicaban vagamente dentro de su sintomatología dificultades como la falta de enfoque/concentración, pensamiento lento, confusión o dudas en los procesos de pensamiento, además se observó que estos pacientes tenían un desempeño peor en tareas cognitivas de atención y memoria de trabajo. ⁽⁴⁰⁾

Otro estudio exploró a 2.696 pacientes, de los cuales 1-680 (62.3%) cumplieron con los criterios de COVID persistente. Dentro de estos pacientes 194 (7.2%) informaron de “niebla cerebral” como parte de su sintomatología. ⁽⁴¹⁾

En la figura 5 se resumen las manifestaciones neuropsiquiátricas presentadas a lo largo de la evolución de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el síndrome de COVID persistente.

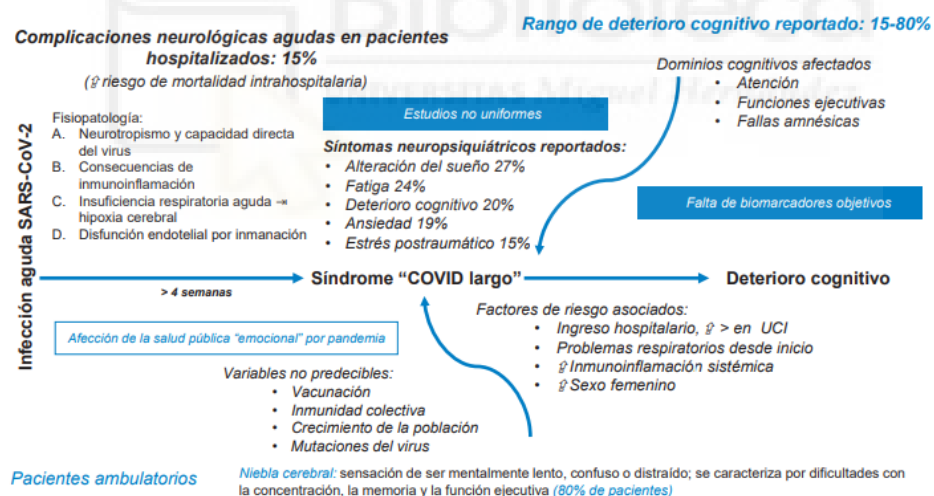


Figura 5: Manifestaciones neuropsiquiátricas síndrome COVID persistente ⁽³⁹⁾

6. DISCUSIÓN

En esta revisión se ha realizado un análisis de la literatura existente en diferentes bases de datos acerca de las afectaciones en el sistema nervioso central producidas por la infección por SARS-CoV-2, particularmente en pacientes con el síndrome de COVID persistente.

De manera más genérica, a las manifestaciones por parte del COVID-19 en el sistema nervioso central se ha podido constatar la variedad de hipótesis respecto al mecanismo de infección, sin conseguir llegar a una conclusión entre toda la información encontrada. Sería necesario antes de seguir estudiando todas las manifestaciones a nivel neurológico, llegar a un consenso en los mecanismos de infección en el cerebro por parte del virus, sobre todo para definir dianas de intervención terapéutica.

Respecto al COVID persistente, como es lógico del seguimiento de la patología en las primeras oleadas, se ha visto un aumento de estudios relacionados sobre el tema en 2023, debido al aumento de pacientes con esta sintomatología constante. Dado que la literatura científica siempre se publica con cierto retraso respecto a la situación epidemiológica es complejo definir si con los altos niveles de vacunación este síndrome seguirá yendo en aumento o no.

Si realizamos una comparación entre las manifestaciones neurológicas en pacientes con síndrome de COVID persistente y pacientes sin sintomatología persistente encontramos la siguiente información a resaltar:

En lo que respecta durante la fase aguda en los pacientes sin COVID persistente los síntomas neurológicos se asocian principalmente con el impacto del virus a nivel sistémico e inflamación derivada. En algunos casos se informan dolores de cabeza, anosmia (pérdida del gusto o del olfato), mareos y confusión, a menudo junto con síntomas respiratorios tradicionales.

Generalmente se espera que los síntomas neurológicos se resuelvan dentro de la fase aguda o poco después de la recuperación.

Por otra parte, las personas con síndrome de COVID persistente a menudo experimentan una continuación o recurrencia de los síntomas neurológicos que aparecieron inicialmente durante la fase aguda. Además, pueden desarrollar manifestaciones neurológicas nuevas o más graves. En muchas ocasiones ello se podría deber a la infección de células cerebrales.

En pacientes sin COVID prolongado los síntomas neurológicos tienden a ser transitorios durante la fase aguda y la mayoría de las personas se recuperan por completo sin efectos duraderos. Puede haber casos de síntomas neurológicos persistentes en algunos pacientes, pero son menos comunes y generalmente se resuelven en unas pocas semanas.

Mientras que con los pacientes con COVID persistente los síntomas neurológicos persisten o recurren más allá del período de recuperación esperado y duran semanas o incluso meses. Con frecuencia se informa de "niebla mental", dificultad para concentrarse, problemas de memoria y dolores de cabeza persistentes. Los pacientes con COVID persistente pueden experimentar un curso más continuo e impredecible de síntomas neurológicos, lo que afecta su funcionamiento diario.

Los mecanismos que subyacen a los síntomas neurológicos persistentes en la COVID persistente no se comprenden todavía. Las posibilidades de la cronicidad incluyen existencia de reservorio viral, respuestas autoinmunes o inflamación continua que afecta el sistema nervioso.

Respecto al impacto en la vida diaria, los síntomas neurológicos durante la fase aguda pueden afectar temporalmente la vida diaria, pero normalmente no provocan un deterioro a largo plazo. Mientras que los síntomas neurológicos persistentes en pacientes con síndrome de COVID persistente pueden afectar significativamente el funcionamiento diario, el trabajo y la calidad de vida en general, lo que genera desafíos en las tareas cognitivas y el bienestar emocional.

En resumen, si bien los síntomas neurológicos no son infrecuentes durante la fase aguda de COVID-19, los pacientes con COVID persistente experimentan un conjunto distinto y más prolongado de manifestaciones neurológicas. La persistencia, la variedad y el impacto en la vida diaria distinguen al COVID prolongado de los efectos neurológicos típicos observados en pacientes sin síntomas persistentes. Comprender estas diferencias es crucial para desarrollar intervenciones específicas y apoyo a las personas que experimentan los efectos prolongados de la COVID-19.

7. CONCLUSIONES

Los casos de COVID 19 siguen estando presentes en la actualidad, aunque no en tanta medida como en años anteriores, y siguen requiriendo investigación científica . Esta infección se presenta como un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las cuales encontramos que las manifestaciones neurológicas son varias y se presentan hasta en un tercio de los pacientes.

El gran número de personas infectadas en el mundo por el COVID-19 no solo ha aumentado la carga sanitaria y socioeconómica sino que también determina que un mayor número de pacientes puedan desarrollar el síndrome de COVID persistente.

Con este aumento y lo explicado anteriormente, podríamos prever al menos en el presente inmediato, un aumento en la población de manifestaciones neurológicas tales como la cefalea.

Debido a que esta problemática aún se manifiesta, es importante recalcar la necesidad de seguir llevando a cabo investigaciones longitudinales para lograr definir por una parte los mecanismos de implicación neurológica y sus consecuencias a largo plazo tanto en pacientes recuperados de la infección por COVID-19 como en pacientes de COVID persistente, en los que persiste la sintomatología.

Por último, más investigaciones son necesarias para estudiar cómo desarrollar tratamientos, y abordajes terapéuticos por equipos multidisciplinares que permitan prevenir y tratar las secuelas neuropsiquiátricas en este tipo de pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Dabanch, J. (2021). EMERGENCIA DE SARS-COV-2. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE SU ORIGEN, EPIDEMIOLOGÍA, ESTRUCTURA Y PATOGENIA PARA CLÍNICOS. *Revista médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
2. Manta, B., Sarkisian, A. G., García-Fontana, B., & Pereira-Prado, V. (2022). Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontoestomatología*, 24(39). <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>
3. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-22. doi: 10.33588/rn.7009.2020179.
4. Choi, M., Aiello, E. A., Ennis, I. L., & Villa-Abrille, M. C. (2020). El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver [The RAAS and SARS-CoV-2: A riddle to solve]. *Hipertensión y riesgo vascular*, 37(4), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.05.005>
5. Bender del Busto, J., León Castellón, R., Mendieta Pedroso, M., Rodríguez Labrada, R., & Velázquez Pérez, L. (2020). Infección por el SARS-CoV-2: de los mecanismos neuroinvasivos a las manifestaciones neurológicas. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 10(2), e855. Recuperado de <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/855/862>
6. Chertow D, Stein S, Ramelli S, Grazioli A, Chung JY, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain.[preprint]. Posted on Research Square December 20, 2021.
7. Rando HM, Bennett TD, Byard JB, Bramante C, Callahan T, Chute GC, et al. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literatura. Electronic health records and patient-reported information [preprint]. MedRxiv. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.20.21253896>.

8. López-Sampalo, A., Bernal-López, M. R., & Gómez-Huelgas, R. (2022). Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista clínica española*, 222(4), 241–250. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003>
9. Ministerio de Sanidad (2021). ¿Sabes qué es la COVID persistente o “Long COVID”? Gob.es. Recuperado el 7 de noviembre de 2023, de https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID_persistente.pdf
10. Correa, E. M., & Vallespín, G. T. (2022). COVID persistente. Elementos básicos para el médico de atención primaria. *FMC : Formación médica continuada en atención primaria*, 29(9), 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2022.02.015>
11. Cheung CC, Goh D, Lim X, Tien TZ, Lim JC, Lee JN, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut*. 2022;71(1):226-9.
12. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021; 595(7866):283-8.
13. Yong S. J. (2021). Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS chemical neuroscience*, 12(4), 573–580. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00793>
14. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020;370:m3489. doi: 10.1136/bmj.m3489.
15. Yeh, E. A., Collins, A., Cohen, M. E., Duffner, P. K., & Faden, H. (2004). Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*, 113(1 Pt 1), e73–e76. <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>
16. Hung, E. C., Chim, S. S., Chan, P. K., Tong, Y. K., Ng, E. K., Chiu, R. W., Leung, C. B., Sung, J. J., Tam, J. S., & Lo, Y. M. (2003). Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with

- severe acute respiratory syndrome. *Clinical chemistry*, 49(12), 2108–2109. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.025437>
17. Arabi, Y. M., Harthi, A., Hussein, J., Bouchama, A., Johani, S., Hajeer, A. H., Saeed, B. T., Wahbi, A., Saedy, A., AlDabbagh, T., Okaili, R., Sadat, M., & Balkhy, H. (2015). Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*, 43(4), 495–501. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-á>
18. Kim, J. E., Heo, J. H., Kim, H. O., Song, S. H., Park, S. S., Park, T. H., Ahn, J. Y., Kim, M. K., & Choi, J. P. (2017). Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 13(3), 227–233. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
19. 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. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
20. Asadi-Pooya, A. A., & Simani, L. (2020). Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 413, 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>
21. Generoso, J. S., Barichello de Quevedo, J. L., Cattani, M., Lodetti, B. F., Sousa, L., Collodel, A., Diaz, A. P., & Dal-Pizzol, F.. (2021). Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain?. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43(6), 650–664. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1488>
22. Hanie Yavarpour-Bali, Maryam Ghasemi-Kasman, Update on neurological manifestations of COVID-19, *Life Sciences*, Volume 257, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118063>.

23. Matar-Khalil S. (2022). Neurocovid-19: efectos del COVID-19 en el cerebro [Neurocovid-19: effects of COVID-19 on the brain Neurocovid-19: efeitos da COVID-19 no cérebro]. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, 46, e108. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.108>
24. Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H., & Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and vascular neurology*, 5(3), 279–284. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
25. Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreanu, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Geraldès, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., McNamara, P., ... Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain : a journal of neurology*, 143(10), 3104–3120. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>
26. Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S. R., Jolly, A. E., Grant, J. E., Patrick, F., Mazibuko, N., Williams, S. C., Barnby, J. M., Hellyer, P., & Mehta, M. A. (2021). Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*, 39, 101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
27. Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H., & Gunning, F. M. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 46(13), 2235–2240. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
28. Mattioli, F., Stampatori, C., Righetti, F., Sala, E., Tomasi, C., & De Palma, G. (2021). Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a

- four month follow-up. *Journal of neurology*, 268(12), 4422–4428.
<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>
29. Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N. W. S., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., Solomon, T., ... CoroNerve Study Group (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The lancet. Psychiatry*, 7(10), 875–882.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
30. HALABE , J., ROBLEDO, Z., & FAJARDO, G. (2022). Síndrome post-COVID-19. *Certezas e interrogantes* (1.ª ed.). Ciudad de México. Ciudad de México.
31. Ziegler, C. G., Riediger, C., Gruber, M., Kunath, C., Ullrich, M., Pietzsch, J., Nölting, S., Siepmann, T., Bornstein, S. R., Remde, H., & Constantinescu, G. (2022). Case report: Incidentally discovered case of pheochromocytoma as a cause of long COVID-19 syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 13, 967995.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.967995>
32. J.A. Membrilla, E. Caronna, J. Trigo-López, A. González-Martínez, A. Layos-Romero, P. Pozo-Rosich, Á. Guerrero-Peral, A.B. Gago-Veiga, A. Andrés-López, J. Díaz de Terán, Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment, *Neurology Perspectives*, Volume 1, Supplement 1, 2021,
<https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.003>.
33. 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;60:2176–91.
34. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache*. 2020;60:1797–9.

35. Santos-Lasaosa S, et al. Manual de cefaleas de práctica clínica en cefaleas. Ediciones SEN: Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología; 2020.
36. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683–90
37. Mendes Paranhos, A. C., Nazareth Dias, Á. R., Machado da Silva, L. C., Vieira Hennemann Koury, G., de Jesus Sousa, E., Cerasi, A. J., Jr, Souza, G. S., Simões Quaresma, J. A., & Magno Falcão, L. F. (2022). Sociodemographic Characteristics and Comorbidities of Patients With Long COVID and Persistent Olfactory Dysfunction. *JAMA network open*, 5(9), e2230637. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30637>
38. Lucidi, D., Molinari, G., Silvestri, M., De Corso, E., Guaraldi, G., Mussini, C., Presutti, L., & Fernandez, I. J. (2021). Patient-reported olfactory recovery after SARS-CoV-2 infection: A 6-month follow-up study. *International forum of allergy & rhinology*, 11(8), 1249–1252. <https://doi.org/10.1002/alr.22775>
39. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, Hafeez D, Burchill E, Saini A, Thomas L, Cross B, Hunt CK, Conti I, Ralovska S, Hussain Z, Butler M, Pollak TA, Koychev I, Michael BD, Holling H, Nicholson TR, Rogers JP, Rooney AG. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*. 2021 Dec 17;4(1):fcab297
40. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, DiBiase RM, Jia DT, Balabanov R, Ho SU, Batra A, Liotta EM, Korolnik IJ. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 May;8(5):1073-1085.
41. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani

M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M.
Long COVID syndrome-associated brain fog. J Med Virol. 2021 Oct 21

