



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

"REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA INFLUENCIA DEL VIRUS SARS- COV-2 EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER".

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Alejandro Gómez Pertusa

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Jose Ricardo Nalda Molina

AGRADECIMIENTOS

A mis padres,

por enseñarme el significado y ser ejemplo de la palabra esfuerzo. Por darme todo su apoyo, fuerza, cariño y hacer posible que todo esto sea posible. Gracias por darme todo, siempre.

A mi hermano,

por ser un ejemplo y un referente. Por enseñarme y guiarme siempre en el camino desde tu experiencia más reciente. Gracias por acompañarme tan bien en el camino, pronto estaremos juntos en ese camino.

A mis grandes amigos Charly , Paloma y Bostons,

porque sin vosotros la carrera no hubiese sido igual. Por todos aquellos viajes en coche y sobre todo por todas aquellas interminables mañanas y tardes en la biblioteca. Sin vosotros no hubiese sido lo mismo.

A mis amigos de toda la vida,

porque no sé qué hubiese hecho sin la cerveza terapéutica después de los fines en la biblioteca. Gracias por ayudarme a desconectar y a relativizar todas las dificultades durante estos 5 años de carrera.

A todos aquellos que aquellos se olvidaron de la vida antes de dejarla,

por ser mi motivación para hacer esta carrera y realizar este trabajo. Porque no hay nada más triste que olvidarse de todo aquello por lo que merece la pena vivir.

A mí mismo,

por haber elegido esta maravillosa carrera cuando no tenía nada claro. Por aprender que la dificultad hace el camino más largo, pero más satisfactorio el resultado. Por no rendirme y saber disfrutar del proceso. No han sido los 5 años más fáciles, pero sí de los que más he aprendido.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer constituye la causa más frecuente de demencia a nivel mundial y representa uno de los principales retos sanitarios asociados al envejecimiento poblacional. En los últimos años, la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha despertado un creciente interés científico debido a sus posibles efectos sobre el sistema nervioso y su posible relación con enfermedades neurodegenerativas. Diversos estudios han sugerido que la infección por SARS-CoV-2 podría influir en la aparición o progresión de patologías como la enfermedad de Alzheimer mediante mecanismos inflamatorios, inmunológicos o vasculares.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la evidencia científica disponible sobre la influencia de la infección por SARS-CoV-2 en la enfermedad de Alzheimer.

Para ello, se realizó una revisión bibliográfica utilizando la base de datos PubMed. La estrategia de búsqueda se llevó a cabo mediante la ecuación: ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND "Risk"[Mesh]). Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se seleccionaron nueve artículos científicos relevantes para el análisis.

Los resultados muestran que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan una mayor vulnerabilidad frente a la infección por SARS-CoV-2, con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. Asimismo, diversos estudios sugieren que la infección por COVID-19 podría favorecer procesos de neuroinflamación, activación microglial y alteraciones en la barrera hematoencefálica, mecanismos implicados en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Además, factores indirectos derivados de la pandemia, como el aislamiento social y la reducción de la estimulación cognitiva, podrían contribuir al empeoramiento del deterioro cognitivo en estos pacientes.

En conclusión, la evidencia científica actual sugiere que la relación entre SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer podría ser multifactorial. No obstante, se requieren estudios longitudinales adicionales para comprender mejor esta interacción y su impacto a largo plazo.



ANTECEDENTES

Las enfermedades neurodegenerativas representan actualmente uno de los principales retos para los sistemas sanitarios, en gran parte debido al progresivo envejecimiento de la población a nivel mundial. Dentro de este grupo de patologías, la enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, siendo responsable de aproximadamente entre el 60 % y el 70 % de los casos. Esta enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo de las capacidades cognitivas y está asociada a la acumulación en el cerebro de placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares formados por proteína tau.

Tradicionalmente, entre los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se han identificado la edad avanzada, la predisposición genética y diversas comorbilidades de tipo metabólico o cardiovascular. No obstante, en los últimos años ha surgido la hipótesis de que ciertos factores ambientales, como algunas infecciones virales, podrían desempeñar un papel en el desarrollo o en la progresión de procesos neurodegenerativos.

La pandemia de COVID-19, provocada por el virus SARS-CoV-2, ha tenido un gran impacto a nivel global desde su aparición en 2019. Aunque en un principio se consideró fundamentalmente una enfermedad respiratoria, múltiples investigaciones han demostrado que el virus puede afectar a distintos órganos y sistemas del organismo, incluido el sistema nervioso central. Entre las manifestaciones neurológicas descritas se encuentran cefalea, anosmia, encefalopatía, accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo.

Asimismo, diversos estudios han indicado que las personas con enfermedades neurodegenerativas, especialmente aquellas que padecen enfermedad de Alzheimer, presentan un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves e incluso una mayor mortalidad tras la infección por SARS-CoV-2. Paralelamente, algunos trabajos científicos sugieren que la infección por este virus podría desencadenar

procesos inflamatorios y alteraciones del sistema inmunitario que favorezcan el desarrollo o la aceleración de enfermedades neurodegenerativas.

En este contexto, analizar la posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer ha adquirido una gran relevancia en el ámbito científico. Comprender mejor esta interacción podría contribuir al desarrollo de estrategias más eficaces de prevención, diagnóstico y manejo clínico en pacientes con deterioro cognitivo, especialmente ante posibles pandemias futuras.



ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES	5
1.INTRODUCCIÓN.....	8
1.1 ALZHEIMER: CARACTERÍSTICAS, DEFINICIÓN ENFERMEDAD E INCIDENCIA	8
1.2 SARS-COV-2: CARACTERÍSTICAS, DEFINICIÓN ENFERMEDAD, PREVALENCIA E INCIDENCIA	10
1.3 IMPACTO DE LA PANDEMIA DEL VIRUS SARS-COV-2.....	11
1.4 MORTALIDAD DEL VIRUS SARS-COV-2	12
1.5 AUMENTO DE INCIDENCIA DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS POST PANDEMIA	13
2.OBJETIVOS.....	15
2.1OBJETIVO GENERAL	15
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	15
3.MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
3.1ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.2CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
4.RESULTADOS	19
4.1. RESULTADOS DE BÚSQUEDA	19
4.2. ÁRBOL DE DECISIÓN	20
4.3. CUADRO RESUMEN	22
5.DISCUSIÓN	24
5.1 INFLUENCIA DEL VIRUS SARS-COV-2 EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER	24
5.2MECANISMO DE ACCIÓN POR EL CUAL LA INFECCIÓN VIRAL AFECTA A LA PROGRESIÓN DEL ALZHEIMER	26
5.3POSIBLES MEDIDAS PREVENTIVAS	28
6.CONCLUSIONES.....	30
7.BIBLIOGRAFÍA.....	32
8.ANEXOS	34
8.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRAFICA.....	34
8.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	36
Figura 3. Tabla con criterios de inclusión y exclusión	36
8.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	37
8.4. LIMITACIONES DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	38
8.5. ESQUEMA DE LA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	39

1.INTRODUCCIÓN

1.1 ALZHEIMER: CARACTERÍSTICAS, DEFINICIÓN ENFERMEDAD E INCIDENCIA

La enfermedad de Alzheimer constituye la principal causa de demencia a nivel mundial y representa uno de los mayores desafíos para los sistemas sanitarios en el contexto del envejecimiento progresivo de la población. Se trata de un trastorno neurodegenerativo de carácter progresivo que se manifiesta mediante un deterioro gradual de distintas funciones cognitivas. Aunque en las fases iniciales el síntoma más característico suele ser la pérdida de memoria, con el avance de la enfermedad también se ven comprometidas otras capacidades como el lenguaje, el razonamiento y la capacidad para realizar actividades cotidianas. En estadios más avanzados pueden aparecer alteraciones conductuales y una disminución progresiva de la autonomía funcional del paciente (1).

A nivel neuropatológico, esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de placas extracelulares de β -amiloide y por la formación de ovillos neurofibrilares compuestos por proteína tau hiperfosforilada. Estas alteraciones se relacionan con procesos de disfunción sináptica, pérdida neuronal y atrofia cerebral progresiva. Las regiones cerebrales que se ven afectadas con mayor frecuencia son el hipocampo y la corteza cerebral, áreas estrechamente implicadas en los procesos de memoria y aprendizaje (1).

En la actualidad se calcula que más de 55 millones de personas en todo el mundo padecen algún tipo de demencia. Debido al progresivo envejecimiento de la población, se prevé que esta cifra continúe aumentando en las próximas décadas. Dentro de este conjunto de enfermedades, la enfermedad de Alzheimer representa aproximadamente entre el 60 % y el 70 % de los casos, lo que la convierte en una de las principales causas de discapacidad y dependencia en la población de edad avanzada.

Entre los factores de riesgo tradicionalmente asociados al desarrollo de esta enfermedad se encuentran la edad avanzada, la predisposición genética y la presencia de determinadas enfermedades crónicas, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o las patologías cardiovasculares. No obstante, en los últimos años se ha planteado la posibilidad de que determinados factores ambientales puedan influir también en la aparición o progresión de enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, algunos estudios han sugerido que ciertas infecciones virales podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer a través de mecanismos inflamatorios, inmunológicos o incluso neurotóxicos (2).

En relación con esta hipótesis, diversos autores han propuesto la llamada hipótesis infecciosa de la enfermedad de Alzheimer. Según esta teoría, la presencia de determinados patógenos podría inducir procesos inflamatorios persistentes en el sistema nervioso central que, con el tiempo, favorecerían el desarrollo de fenómenos neurodegenerativos. Algunos estudios han señalado la posible implicación de distintos virus con capacidad neurotrópica en la patogénesis de esta enfermedad (2).

1.2 SARS-COV-2: CARACTERÍSTICAS, DEFINICIÓN ENFERMEDAD, PREVALENCIA E INCIDENCIA

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae* y constituye el agente etiológico responsable de la enfermedad denominada COVID-19. Este nuevo coronavirus fue identificado por primera vez a finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, en China. La rápida expansión global de la infección llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar oficialmente el estado de pandemia en marzo de 2020.

La transmisión del virus se produce principalmente a través de gotas respiratorias y aerosoles liberados al hablar, toser o estornudar. La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse con un amplio espectro clínico que abarca desde casos asintomáticos o con síntomas leves hasta cuadros graves caracterizados por neumonía, insuficiencia respiratoria e incluso fallo multiorgánico.

Inicialmente, la COVID-19 fue considerada principalmente una enfermedad respiratoria. Sin embargo, investigaciones posteriores han evidenciado que el virus no solo afecta al sistema respiratorio, sino que también puede comprometer distintos órganos y sistemas, entre ellos el sistema nervioso central. En este sentido, diversos estudios han descrito manifestaciones neurológicas asociadas a la infección, entre las que destacan cefalea, mareos, pérdida del olfato, alteraciones del gusto, encefalopatía, accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo (1).

Uno de los posibles mecanismos que podría explicar estas manifestaciones es la interacción del virus con los receptores ACE2, los cuales se encuentran presentes en diferentes tejidos del organismo, incluido el sistema nervioso. La unión del virus a estos receptores podría facilitar su entrada en determinadas células y desencadenar procesos inflamatorios y neurotóxicos (1).

1.3 IMPACTO DE LA PANDEMIA DEL VIRUS SARS-COV-2

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto sanitario, social y económico sin precedentes en las últimas décadas. Las personas de edad avanzada y los pacientes con enfermedades crónicas han sido especialmente vulnerables frente a la infección por SARS-CoV-2.

Dentro de este contexto, los pacientes con demencia, y especialmente aquellos diagnosticados de enfermedad de Alzheimer, han sido considerados un grupo de alto riesgo. Diversos estudios han señalado que estas personas presentan una mayor probabilidad de hospitalización, así como un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves y fallecer a consecuencia de la infección por COVID-19 (3).

Además de los efectos directos provocados por la infección, la pandemia también generó importantes cambios en la organización de los sistemas sanitarios y en la atención de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Durante los periodos de confinamiento se suspendieron numerosos programas de rehabilitación y se cerraron temporalmente centros de día, lo que afectó tanto a la calidad de vida de los pacientes como a la carga asistencial que soportan sus cuidadores (4).

Asimismo, la reducción de la interacción social y la disminución de actividades de estimulación cognitiva durante este periodo pudieron contribuir al empeoramiento del deterioro cognitivo en algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer. Este hecho pone de manifiesto la importancia que tienen los factores sociales y ambientales en la evolución de este tipo de patologías (5).

1.4 MORTALIDAD DEL VIRUS SARS-COV-2

La mortalidad relacionada con la infección por SARS-CoV-2 ha sido especialmente elevada en personas de edad avanzada y en pacientes con enfermedades crónicas. En particular, distintos estudios han observado que los pacientes con demencia presentan un mayor riesgo de fallecimiento tras contraer COVID-19.

En un estudio observacional realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 se observó que la mortalidad era significativamente mayor en aquellos pacientes que presentaban demencia neurodegenerativa en comparación con los pacientes sin deterioro cognitivo. Estos resultados sugieren que la presencia de demencia podría constituir un factor de riesgo independiente asociado a un peor pronóstico clínico (6).

Este aumento del riesgo podría estar relacionado con diversos factores, entre los que se incluyen la mayor edad de los pacientes con demencia, la presencia frecuente de comorbilidades médicas, la fragilidad asociada al deterioro cognitivo y las dificultades que estos pacientes pueden presentar para reconocer o comunicar los síntomas en las fases iniciales de la infección.

1.5 AUMENTO DE INCIDENCIA DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS POST PANDEMIA

En los últimos años ha aumentado el interés científico por analizar si la infección por SARS-CoV-2 podría influir en el desarrollo o progresión de enfermedades neurodegenerativas. Algunos estudios sugieren que la infección por COVID-19 podría desencadenar procesos inflamatorios sistémicos capaces de afectar al sistema nervioso central.

Entre los mecanismos que se han propuesto para explicar esta posible relación se encuentran la neuroinflamación, la activación de células microgliales, el incremento del estrés oxidativo y las alteraciones de la barrera hematoencefálica. Estos procesos también forman parte de los mecanismos fisiopatológicos descritos en la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere la posible existencia de vías patogénicas compartidas (1).

Por otra parte, algunos estudios genéticos han identificado posibles vínculos moleculares entre la enfermedad de Alzheimer y la gravedad de la infección por COVID-19. En particular, se ha descrito una asociación entre el gen OAS1 y el riesgo tanto de enfermedad de Alzheimer como de COVID-19 grave, lo que sugiere que determinados mecanismos relacionados con la respuesta inmunitaria podrían desempeñar un papel relevante en la interacción entre ambas patologías (7).

En conjunto, estos hallazgos han llevado a plantear la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 podría favorecer o acelerar procesos neurodegenerativos en individuos susceptibles. No obstante, la evidencia científica disponible en la actualidad sigue siendo limitada, por lo que es necesario desarrollar estudios longitudinales que permitan evaluar con mayor precisión el impacto a largo plazo de la infección por COVID-19 en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

En este contexto, resulta relevante analizar de forma sistemática la evidencia científica disponible sobre la posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer, con el fin de comprender mejor los mecanismos implicados y sus posibles implicaciones clínicas.



2.OBJETIVOS

El presente trabajo se plantea como una revisión de la literatura científica publicada en los últimos años sobre las posibles consecuencias neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2. En este contexto, el creciente interés de la comunidad científica ha impulsado el estudio de su posible relación con la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia disponible con el fin de comprender mejor los mecanismos implicados en esta relación, así como las posibles implicaciones clínicas derivadas de la interacción entre la COVID-19 y la enfermedad de Alzheimer.

2.1OBJETIVO GENERAL

Analizar la evidencia científica existente acerca de la posible influencia de la infección por SARS-CoV-2 en el desarrollo, la evolución o la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

-Analizar el impacto clínico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer, evaluando su relación con la gravedad del cuadro clínico, la mortalidad y el pronóstico de la enfermedad.

-Describir los principales mecanismos fisiopatológicos que se han propuesto para explicar la posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y los procesos neurodegenerativos, incluyendo fenómenos como la neuro inflamación, la activación de células microgliales, el estrés oxidativo y las alteraciones de la barrera hematoencefálica.

-Examinar la posible participación de factores genéticos y moleculares comunes en la enfermedad de Alzheimer y en la infección por COVID-19, especialmente

aquellos relacionados con la respuesta inmunitaria y los mecanismos implicados en la neurodegeneración.

- Evaluar las consecuencias indirectas derivadas del contexto de la pandemia de COVID-19 en pacientes con deterioro cognitivo provocada por la enfermedad de Alzheimer, como el aislamiento social, la disminución de la estimulación cognitiva o las dificultades de acceso a los servicios sanitarios.

- Identificar las principales implicaciones clínicas y sociales que pueden derivarse de la interacción entre la COVID-19 y la enfermedad de Alzheimer, con el propósito de contribuir a mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y manejo de los pacientes en situaciones de crisis sanitarias.



3.MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se desarrolló como una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica disponible sobre la posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer.

3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la realización de esta revisión se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed, seleccionada debido a su amplia cobertura de literatura biomédica y a su reconocimiento como una de las principales fuentes de información científica en el ámbito de las ciencias de la salud.

Con el objetivo de localizar estudios relacionados con la posible influencia de la infección por SARS-CoV-2 en la enfermedad de Alzheimer, se utilizaron términos controlados del tesoro Medical Subject Headings (MeSH), lo que permite mejorar la precisión de la búsqueda y facilitar la identificación de artículos relevantes.

La ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente:

((**"Alzheimer Disease"**[Mesh]) AND **"SARS-CoV-2"**[Mesh]) AND **"Risk"**[Mesh]

Mediante esta estrategia se recuperaron artículos centrados específicamente en la relación entre la enfermedad de Alzheimer, la infección por SARS-CoV-2 y el riesgo potencial asociado entre ambas condiciones. La búsqueda se realizó sin aplicar inicialmente restricciones en cuanto al tipo de estudio, con el fin de identificar el mayor número posible de publicaciones científicas relevantes relacionadas con el tema de estudio para luego aplicar los criterios de inclusión y exclusión pertinentes.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

-Criterios de inclusión

En la presente revisión se incluyeron aquellos estudios que cumplían los siguientes criterios:

- Investigaciones que analizaran la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer
- Artículos científicos publicados en revistas indexadas.
- Estudios disponibles en texto completo.
- Publicaciones redactadas en inglés o español.

-Criterios de exclusión

Se excluyeron de la revisión los artículos que presentaban alguna de las siguientes características:

- Estudios que no abordaban de forma específica la relación entre la COVID-19 y las enfermedades neurodegenerativas.
- Publicaciones que no aportaban información relevante o suficiente para los objetivos del estudio.
- Artículos duplicados o versiones del mismo trabajo publicadas en diferentes idiomas.

4.RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en la base de datos PubMed utilizando una ecuación de búsqueda basada en términos controlados MeSH: ("Alzheimer Disease"[Mesh]) AND "SARS-CoV-2"[Mesh] AND "Risk"[Mesh]).

Mediante esta estrategia se identificaron artículos científicos centrados en analizar la posible relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, se seleccionaron finalmente 8 artículos científicos considerados relevantes para su análisis dentro de la presente revisión bibliográfica. Los estudios incluidos presentan diferentes diseños metodológicos, entre los que se encuentran revisiones sistemáticas, estudios observacionales y trabajos de análisis genético. Esta variedad metodológica permitió abordar la temática desde diferentes enfoques, incluyendo aspectos clínicos, fisiopatológicos, genéticos y también sociales.

La mayor parte de los artículos analizados fueron publicados entre 2020 y 2024, periodo que coincide con el desarrollo de la pandemia de COVID-19 y con el incremento del interés científico por estudiar los posibles efectos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2.

En conjunto, los estudios seleccionados aportan evidencia desde diferentes perspectivas metodológicas: clínica, genética y fisiopatológica. Lo que permite abordar la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer desde un enfoque multidimensional.

4.2. ÁRBOL DE DECISIÓN

El proceso de identificación, selección y evaluación de los artículos incluidos en esta revisión se realizó siguiendo las recomendaciones establecidas por la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

En una primera etapa se identificaron los estudios potencialmente relevantes mediante la estrategia de búsqueda aplicada en la base de datos PubMed. Posteriormente se eliminaron los registros duplicados y se llevó a cabo una revisión inicial de los títulos y resúmenes, con el objetivo de seleccionar aquellos trabajos que abordaban de forma específica la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y las enfermedades neurodegenerativas.

En la fase de elegibilidad, los artículos preseleccionados fueron evaluados mediante lectura completa para comprobar que cumplían los criterios de inclusión establecidos para este estudio. Tras este proceso, se incluyeron finalmente 8 artículos científicos que aportaban información relevante para el análisis de la temática estudiada.

El proceso completo de selección de los estudios se presenta en el diagrama PRISMA (Figura 1).

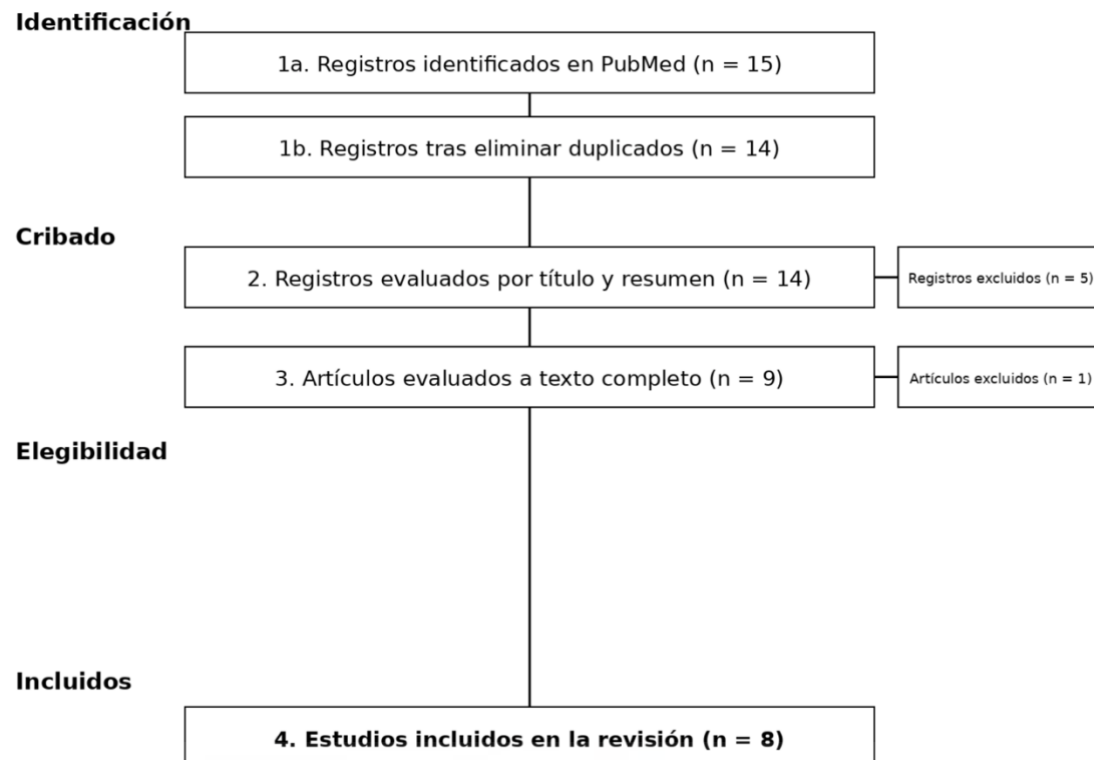


Figura 1. Diagrama PRISMA el proceso de identificación, selección y evaluación de artículos incluidos en la revisión

4.3. CUADRO RESUMEN

Con el fin de organizar y sintetizar la información obtenida a partir de los estudios seleccionados, se elaboró una tabla resumen en la que se recogen las principales características metodológicas de los artículos incluidos, así como los resultados más relevantes descritos en cada uno de ellos.

Esta tabla permite visualizar de manera comparativa los diferentes enfoques de investigación y las principales conclusiones aportadas por los estudios analizados.

Autor	Año	Tipo de estudio	Población de muestra	Objetivo	Principales resultados
Sirin S et al.	2022	Revisión genética	Estudios genómicos	Analizar relación genética entre Alzheimer y COVID-19	Identificación de genes asociados a susceptibilidad a COVID-19 (APOE, APP, BIN1).
Hampel H, Vergallo A	2020	Revisión	Pacientes con deterioro cognitivo	Analizar impacto del confinamiento	El aislamiento social puede acelerar el deterioro cognitivo.
Mok VCT et al.	2020	Revisión clínica	Pacientes con demencia	Analizar manejo de demencias durante pandemia	Mayor vulnerabilidad de pacientes con Alzheimer frente a COVID-19.
Magusali N et al.	2021	Estudio genético	Análisis transcriptómico	Evaluar relación entre gen OAS1, Alzheimer y COVID-19	Asociación genética entre riesgo de Alzheimer y COVID-19 grave.
Reyes-Bueno JA et al.	2020	Estudio caso-control	Pacientes hospitalizados	Evaluar mortalidad en pacientes con demencia. Analizar el impacto clínico de COVID-19.	Mayor mortalidad en pacientes con demencia neurodegenerativa.
Brown EE et al.	2020	Revisión	Pacientes con Alzheimer	Analizar impacto de la pandemia en pacientes con demencia	Alteraciones en diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

Furman S et al.	2024	Revisión fisiopatológica	Estudios clínicos y experimentales	Analizar mecanismos entre COVID-19 y Alzheimer	Neuroinflamación, activación microglial y alteración de proteínas β -amiloide y tau.
Rippee-Brooks MD et al.	2024	Revisión	Infecciones virales	Analizar papel de virus en Alzheimer	Infecciones virales podrían contribuir al desarrollo de procesos neurodegenerativos.

Figura 2. Tabla resumen con las características principales de los estudios incluidos en la revisión.



5.DISCUSIÓN

5.1 INFLUENCIA DEL VIRUS SARS-COV-2 EN LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha evidenciado la elevada vulnerabilidad de determinados grupos de población, especialmente las personas de edad avanzada y los pacientes con enfermedades crónicas. Dentro de este contexto, las enfermedades neurodegenerativas, y particularmente la enfermedad de Alzheimer, han sido identificadas como condiciones asociadas a un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad tras la infección por COVID-19.

Diversos estudios han señalado que las personas con demencia presentan una mayor susceptibilidad frente a la infección por SARS-CoV-2, así como una mayor probabilidad de desarrollar formas graves de la enfermedad (3). Esta mayor vulnerabilidad podría explicarse por diferentes factores. Entre ellos destacan la edad avanzada de los pacientes, la elevada prevalencia de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, y la fragilidad fisiológica asociada al deterioro cognitivo.

En este sentido, Reyes-Bueno et al. analizaron la evolución clínica de pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentaban demencia neurodegenerativa. Sus resultados mostraron una mayor tasa de mortalidad en comparación con los pacientes que no presentaban deterioro cognitivo (6). Estos hallazgos sugieren que la demencia podría actuar como un factor asociado a un peor pronóstico clínico en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta relación también podría estar influida por factores de confusión, como la edad o la presencia de enfermedades concomitantes, lo que resalta la necesidad de estudios con mayor control de variables clínicas.

Además de los efectos directos derivados de la infección viral, distintos trabajos han puesto de manifiesto que la pandemia también ha tenido consecuencias

indirectas relevantes para los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Brown et al. describieron que las medidas sanitarias adoptadas durante la pandemia, junto con la reorganización de los sistemas de salud, provocaron importantes interrupciones en la atención clínica de los pacientes con demencia. Entre estas dificultades se incluyen retrasos en el diagnóstico, cancelación de consultas de seguimiento y limitaciones en el acceso a programas de rehabilitación cognitiva (4).

De forma similar, Hampel y Vergallo señalaron que el aislamiento social prolongado durante los periodos de confinamiento pudo contribuir al empeoramiento del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (5). La disminución de la interacción social, la reducción de la actividad física y la interrupción de programas de estimulación cognitiva son factores que previamente han sido relacionados con una progresión más rápida del deterioro cognitivo.

En conjunto, los estudios analizados sugieren que el impacto de la pandemia en los pacientes con enfermedad de Alzheimer debe entenderse desde una perspectiva amplia. En ella intervienen tanto los efectos biológicos directos de la infección viral como los factores sociales y sanitarios derivados del contexto de la pandemia.

5.2 MECANISMO DE ACCIÓN POR EL CUAL LA INFECCIÓN VIRAL AFECTA A LA PROGRESIÓN DEL ALZHEIMER

En los últimos años, diferentes investigaciones han intentado esclarecer los posibles mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la interacción entre la infección por SARS-CoV-2 y los procesos neurodegenerativos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

Uno de los mecanismos más frecuentemente planteados es la neuroinflamación sistémica. La infección por SARS-CoV-2 puede inducir una respuesta inflamatoria sistémica marcada, caracterizada por una liberación elevada de citocinas proinflamatorias, fenómeno conocido como “tormenta de citocinas”. Esta respuesta inflamatoria podría afectar al sistema nervioso central mediante la activación de células microgliales y astrocitos, generando un entorno inflamatorio que favorece el daño neuronal (1).

La activación persistente de las células microgliales se ha asociado de forma significativa con los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad de Alzheimer, ya que contribuye tanto a la acumulación de placas de β -amiloide como a la formación de ovillos neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. En este sentido, la inflamación sistémica inducida por la infección viral podría actuar como un factor capaz de acelerar procesos neurodegenerativos ya existentes (1).

Otro mecanismo potencial implicado es la alteración de la barrera hematoencefálica, estructura encargada de regular el paso de sustancias entre la sangre y el sistema nervioso central. La inflamación sistémica asociada a la infección por SARS-CoV-2 podría comprometer la integridad de esta barrera, facilitando la entrada de mediadores inflamatorios y células inmunitarias al sistema nervioso central y favoreciendo así procesos de neuroinflamación.

Además de estos mecanismos inflamatorios, algunos estudios han identificado posibles factores genéticos compartidos entre la enfermedad de Alzheimer y la

gravedad de la infección por COVID-19. Magusali et al. observaron una asociación entre el gen OAS1, implicado en la respuesta antiviral del sistema inmunitario, y el riesgo tanto de enfermedad de Alzheimer como de COVID-19 grave (7). Este hallazgo sugiere que determinados mecanismos relacionados con la respuesta inmunitaria podrían desempeñar un papel común en ambas patologías.

De forma complementaria, Sirin et al. identificaron varios genes asociados al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, entre ellos APOE, APP y BIN1, que podrían influir en la susceptibilidad frente a la infección por SARS-CoV-2 o en la gravedad de la enfermedad (9). En particular, el alelo APOE- ϵ 4, considerado uno de los principales factores de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer, ha sido relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar formas graves de COVID-19.

Asimismo, Rippee-Brooks et al. sugieren que diversas infecciones virales podrían contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas mediante mecanismos inflamatorios, inmunológicos y neurotóxicos (2). En este contexto, el SARS-CoV-2 podría actuar como un posible desencadenante o acelerador de procesos neurodegenerativos en individuos con predisposición genética.

No obstante, es importante señalar que gran parte de la evidencia disponible presenta limitaciones metodológicas. Muchos de los estudios corresponden a revisiones narrativas o estudios observacionales con tamaños muestrales relativamente reducidos, lo que dificulta establecer relaciones causales definitivas. Por este motivo, aunque los resultados sugieren una posible interacción entre la infección por COVID-19 y la enfermedad de Alzheimer, es necesario desarrollar estudios longitudinales que permitan analizar con mayor precisión el impacto a largo plazo de la infección sobre la función cognitiva.

5.3 POSIBLES MEDIDAS PREVENTIVAS

Los resultados obtenidos a partir de los estudios analizados ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar estrategias preventivas dirigidas a proteger a las personas con enfermedades neurodegenerativas frente a futuras crisis sanitarias.

En primer lugar, resulta fundamental reforzar las medidas de prevención y control de infecciones en entornos donde residen personas con deterioro cognitivo, como residencias de mayores o centros sociosanitarios. Estos entornos han demostrado ser especialmente vulnerables a la propagación de enfermedades infecciosas.

Asimismo, diversos autores han subrayado la importancia de garantizar la continuidad asistencial de los pacientes con enfermedad de Alzheimer incluso durante situaciones de emergencia sanitaria (4). En este sentido, la utilización de herramientas de telemedicina y sistemas de seguimiento remoto puede facilitar el acceso a la atención sanitaria, permitiendo realizar evaluaciones periódicas y ajustar los tratamientos cuando sea necesario.

Otra estrategia preventiva relevante consiste en promover programas de estimulación cognitiva, actividad física e interacción social, factores que han demostrado tener un papel importante en el mantenimiento de la función cognitiva y en la ralentización del deterioro cognitivo (5).

Por último, resulta necesario fomentar nuevas líneas de investigación orientadas a comprender mejor los efectos neurológicos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2. En este sentido, los estudios longitudinales que evalúen la evolución cognitiva de los pacientes tras la infección podrían aportar información valiosa para aclarar la posible relación entre la COVID-19 y las enfermedades neurodegenerativas.

En conjunto, los resultados analizados sugieren que la interacción entre la infección por SARS-CoV-2 y los procesos neurodegenerativos podría representar un área emergente de investigación en neurología y neuro inmunología, con potenciales implicaciones para la prevención y el manejo clínico de la enfermedad de Alzheimer.



6.CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica sugieren que la infección por SARS-CoV-2 podría estar relacionada con la progresión de la enfermedad de Alzheimer, aunque la evidencia científica disponible en la actualidad sigue siendo limitada.

Los estudios analizados indican que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan una mayor vulnerabilidad frente a la infección por COVID-19, así como un mayor riesgo de desarrollar complicaciones clínicas y mortalidad (3,6). Esta mayor susceptibilidad podría explicarse por factores asociados al envejecimiento, la presencia de comorbilidades y la fragilidad fisiológica que caracteriza a los pacientes con deterioro cognitivo.

Asimismo, diversos mecanismos fisiopatológicos podrían contribuir a explicar la interacción entre ambas patologías. Entre ellos destacan la neuroinflamación inducida por la infección viral, la activación microglial, la alteración de la barrera hematoencefálica y la posible existencia de factores genéticos compartidos relacionados con la respuesta inmunitaria (1,7,8).

Además de los efectos biológicos directos de la infección, la pandemia también ha tenido consecuencias indirectas relevantes en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Entre ellas se encuentran el aislamiento social, la interrupción de servicios sanitarios y la disminución de actividades de estimulación cognitiva, factores que pueden influir negativamente en la evolución del deterioro cognitivo (4,5).

En conjunto, los resultados de esta revisión sugieren que la infección por SARS-CoV-2 podría actuar como un factor capaz de acelerar procesos neurodegenerativos en individuos susceptibles. No obstante, son necesarios estudios longitudinales y multidisciplinarios que permitan esclarecer con mayor precisión los mecanismos implicados y evaluar el impacto a largo plazo de la

infección por COVID-19 en el desarrollo y progresión de las enfermedades neurodegenerativas.



7.BIBLIOGRAFÍA

1. Furman S, Green KN, Lane TE. COVID-19 and the impact on Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem.* 2024;168(10):3415-3429. doi:10.1111/jnc.15985.
2. Rippee-Brooks MD, Wu W, Dong J, Pappolla M, Fang X, Bao X. Viral infections: Are they a trigger and risk factor of Alzheimer's disease? *Pathogens.* 2024;13(3):240. doi:10.3390/pathogens13030240.
3. Mok VCT, Pendlebury S, Wong A, Alladi S, Au L, Bath PM, et al. Tackling challenges in care of Alzheimer's disease and other dementias amid the COVID-19 pandemic, now and in the future. *Alzheimers Dement.* 2020;16(11):1571-1581. doi:10.1002/alz.12143.
4. Brown EE, Kumar S, Rajji TK, Pollock BG, Mulsant BH. Anticipating and mitigating the impact of the COVID-19 pandemic on Alzheimer's disease and related dementias. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(7):712-721. doi:10.1016/j.jagp.2020.04.010.
5. Hampel H, Vergallo A. The Sars-Cov-2 pandemic and the brave new digital world of environmental enrichment to prevent brain aging and cognitive decline. *J Prev Alzheimers Dis.* 2020;7(4):294-298. doi:10.14283/jpad.2020.39.
6. Reyes-Bueno JA, Mena-Vázquez N, Ojea-Ortega T, Gonzalez-Sotomayor MM, Cabezudo-Garcia P, Ciano-Petersen NL, et al. Análisis de letalidad por COVID-19 en pacientes con demencia neurodegenerativa. *Neurología.* 2020;35(9):639-645. doi:10.1016/j.nrl.2020.07.005.
7. Magusali N, Graham AC, Piers TM, Panichnantakul P, Yaman U, Shoai M, et al. A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the OAS1 gene. *Brain.* 2021;144(12):3727-3741. doi:10.1093/brain/awab337.

8. Sirin S, Nigdelioglu Dolanbay S, Aslim B. The relationship of early- and late-onset Alzheimer's disease genes with COVID-19. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129:847-859. doi:10.1007/s00702-022-02499-0.



8.ANEXOS

8.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRAFICA

La búsqueda bibliográfica utilizada para la elaboración del presente trabajo se llevó a cabo en la base de datos PubMed, una de las principales plataformas de referencia en el ámbito de la investigación biomédica y de las ciencias de la salud. La elección de esta base de datos se realizó debido a su amplia cobertura de literatura científica y a la posibilidad de emplear términos controlados del tesauro Medical Subject Headings (MeSH), lo que permite optimizar la precisión de las búsquedas.

Con el objetivo de localizar estudios relacionados con la posible influencia de la infección por SARS-CoV-2 en enfermedades neurodegenerativas, y especialmente en la enfermedad de Alzheimer, se seleccionaron los descriptores MeSH “Alzheimer Disease”, “SARS-CoV-2” y “Risk”.

La ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente:

((“Alzheimer Disease”[Mesh]) AND “SARS-CoV-2”[Mesh]) AND “Risk”[Mesh])

Esta estrategia permitió identificar inicialmente 15 publicaciones científicas potencialmente relacionadas con la temática del estudio. Posteriormente, los resultados obtenidos fueron analizados mediante la revisión de títulos y resúmenes con el fin de seleccionar aquellos trabajos que abordaban de forma específica la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer.

Durante el diseño de la búsqueda se evaluó eliminar el descriptor MeSH “Risk”, lo que permitió recuperar un total de 213 artículos. Sin embargo, tras una revisión preliminar, se observó que muchos de estos estudios no abordaban de forma específica la relación de influencia entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer.

Por este motivo, se decidió mantener dicho término en la ecuación final, al considerarse útil para mejorar la especificidad y seleccionar estudios más relevantes. Asimismo, la inclusión de este descriptor se planteó como una estrategia de filtrado de la información, con el objetivo de reducir el volumen de resultados y facilitar la identificación de aquellos trabajos más directamente relacionados con la temática del estudio. No obstante, se reconoce que esta decisión metodológica puede haber implicado la exclusión de algunos artículos potencialmente relevantes, al priorizar la especificidad frente a la sensibilidad de la búsqueda.



8.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS

Con el fin de garantizar la calidad y la relevancia científica de los artículos seleccionados para la revisión, se establecieron previamente una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Tipo	Criterios
Inclusión	Estudios sobre SARS-CoV-2 y enfermedad de Alzheimer
Inclusión	Artículos en revistas científicas indexadas
Inclusión	Texto completo disponible
Inclusión	Publicaciones en inglés o español
Exclusión	Estudios no relacionados directamente con la enfermedad de Alzheimer
Exclusión	Artículos duplicados
Exclusión	Información insuficiente
Exclusión	Estudios no relevantes para los objetivos del trabajo

Figura 3. Tabla con criterios de inclusión y exclusión

8.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

El proceso de selección de los estudios incluidos en la presente revisión se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones metodológicas establecidas por la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

En una primera fase se identificaron 15 artículos mediante la ecuación de búsqueda aplicada en la base de datos PubMed. Posteriormente se procedió a eliminar los registros duplicados, lo que permitió obtener 14 artículos para su evaluación inicial.

A continuación, se realizó una revisión de los títulos y resúmenes de los trabajos identificados con el objetivo de descartar aquellos que no abordaban de forma directa la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer o las enfermedades neurodegenerativas.

Tras esta evaluación inicial se excluyeron 5 artículos, ya que no cumplían los criterios de inclusión establecidos. Los 9 artículos restantes fueron analizados mediante lectura completa con el fin de comprobar su relevancia para los objetivos del estudio.

Finalmente, tras esta evaluación detallada, se seleccionaron 8 artículos científicos, que constituyen la base del análisis realizado en la presente revisión bibliográfica.

El proceso completo de identificación, selección y evaluación de los estudios se presenta de forma esquemática en el diagrama PRISMA incluido en el apartado de resultados.

8.4. LIMITACIONES DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Aunque se intentó realizar una búsqueda bibliográfica lo más completa posible, es importante señalar algunas limitaciones metodológicas que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de esta revisión.

En primer lugar, la búsqueda se realizó únicamente en la base de datos PubMed, por lo que es posible que algunos estudios relevantes publicados en otras bases de datos no hayan sido identificados. Asimismo, la pandemia de COVID-19 es un fenómeno relativamente reciente, lo que implica que todavía existe un número limitado de estudios longitudinales que analicen el impacto a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en la evolución de enfermedades neurodegenerativas.

Por otro lado, muchos de los trabajos disponibles en la literatura científica corresponden a revisiones sistemáticas o estudios observacionales, lo que puede limitar la posibilidad de establecer relaciones causales definitivas entre la infección por SARS-CoV-2 y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

8.5. ESQUEMA DE LA RELACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El esquema que se presenta a continuación pretende sintetizar de forma conjunta los principales mecanismos implicados, así como los factores de riesgo y las consecuencias clínicas relacionadas con la interacción entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer.

En él se incluyen algunos de los procesos más relevantes descritos en la literatura científica, como la alteración de la barrera hematoencefálica, la respuesta inflamatoria sistémica, la activación de la microglía y el daño neuronal.

Estos mecanismos pueden favorecer fenómenos como la acumulación de β -amiloide y proteína tau, el mantenimiento de un estado de neuro inflamación y el progresivo deterioro de las funciones cognitivas.

Por otra parte, también se contemplan distintos factores que pueden aumentar la vulnerabilidad, entre ellos la edad, la predisposición genética y la presencia de otras patologías. A esto se suman las consecuencias derivadas del contexto de la pandemia, como la reducción del contacto social o la menor estimulación cognitiva, que pueden influir en la evolución de la enfermedad.

En conjunto, este esquema busca ofrecer una visión general que facilite la comprensión de la relación entre ambas patologías desde una perspectiva global y multifactorial.

Relación entre la Infección por SARS-CoV-2 y la Progresión de la Enfermedad de Alzheimer

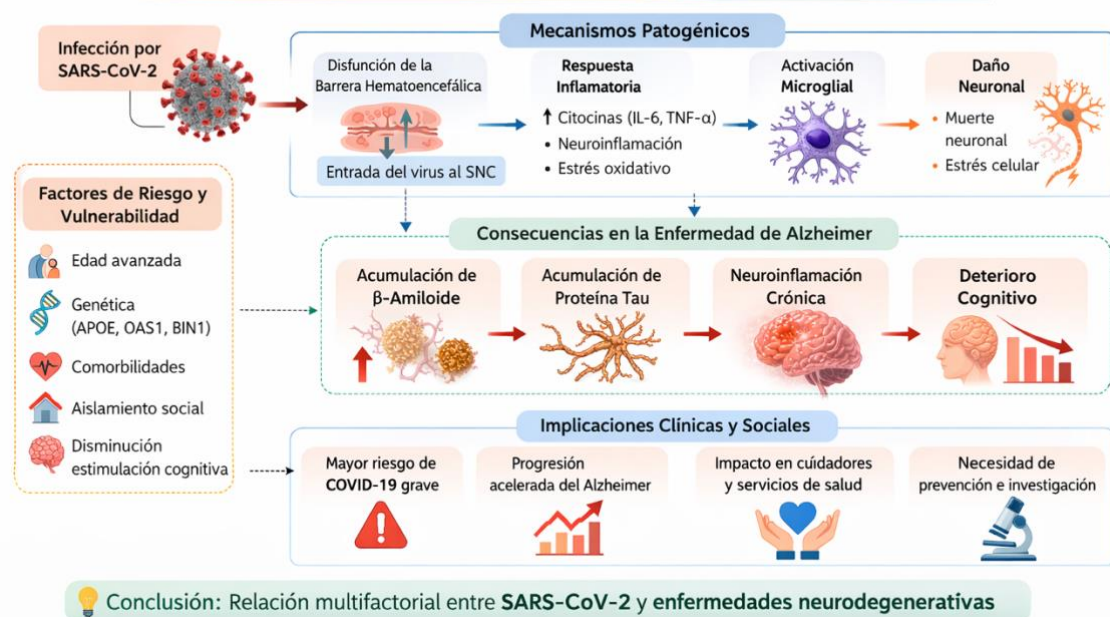


Figura 3. Esquema de la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad de Alzheimer