



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra

ESPECIALIDAD EN:
Medicina de Rehabilitación

***Complicaciones neurológicas secundarias a SARS-CoV-2, en
pacientes ambulatorios atendidos en el Instituto Nacional de
Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra".***

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE REHABILITACIÓN.

P R E S E N T A:
Diana Yolatl Barrios Calyecac

PROFESOR TITULAR
Dr. Roberto Coronado Zarco

DIRECTOR DE TESIS
Dra. Marlene Alejandra Rodriguez Barragan



Ciudad de México

Junio 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. ROBERTO CORONADO ZARCO
PROFESOR TITULAR

DRA. MARLENE ALEJANDRA RODRÍGUEZ BARRAGÁN
DIRECTOR DE TESIS

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

A Gloria, mi madre, por apoyarme en todo momento y enseñarme el amor por la ciencia

A Benjamin, mi padre, por estar siempre presente y ser un ejemplo de resiliencia

A mis hermanos Fer, Emi y Gonzalo, por ser una constante fuente de motivación

A Marco, mi LM, por alegrar mis días, cuidarme y quererme

A la Dra. Marlene, por apoyarme y ser una fuente de sabiduría y paciencia

A los amigos que hice durante este trayecto

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	1
<i>Introducción</i>	2
<i>Objetivos</i>	3
<i>Hipótesis</i>	3
<i>Marco Teórico</i>	4
ANTECEDENTES	21
<i>Justificación</i>	39
<i>Planteamiento del Problema</i>	40
<i>Material y Métodos</i>	40
Periodo y sitio de estudio:	40
Universo de trabajo	40
Unidad de observación	41
Tipo de estudio	41
Criterios de selección	41
<i>Metodología</i>	42
Tamaño de muestra	42
Análisis estadístico propuesto	47
Descripción de los procedimientos	47
<i>Resultados</i>	49
<i>Discusión</i>	55
<i>Conclusión</i>	59
<i>Bibliografía</i>	61
<i>Anexos</i>	69

RESUMEN

Antecedentes: A pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la enfermedad por COVID-19, sigue siendo una preocupación global. En particular, se ha prestado atención a la condición post-COVID, en la cual los pacientes experimentan manifestaciones y secuelas a pesar de haber superado la infección aguda. Entre estas, las afecciones neurológicas han ganado importancia, por lo que es crucial comprender sus características clínicas y sociodemográficas. **Objetivo:** Describir las manifestaciones neurológicas a largo plazo de la infección por COVID-19 en pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”. **Material y Métodos:** Estudio transversal, observacional y descriptivo. Uso de cuestionario vía remota. **Resultados:** Número total de pacientes: 192, media de 39.45 años, 130 femeninos y 62 masculinos. Comorbilidades más frecuentes: hipertensión arterial sistémica (HAS) (26.36%) y diabetes mellitus tipo 2 (DM) (15.21%). Síntomas del sistema nervioso central (SNC): fatiga (62.5%), alteraciones en memoria (48.96%), trastornos del sueño (45.31%), alteraciones del estado de ánimo (43.75%), neblina mental (43.23%), cefalea (39.94%), ansiedad (36.9%) y depresión (26.4%). Síntomas del sistema nervioso periférico (SNP): intolerancia al ejercicio (38.74%), mialgias (34.3%), alteraciones en olfato (27.08%), alteraciones en gusto (22.51%) y alteraciones visuales (7.69%). Relación estadísticamente significativa entre manifestaciones neurológicas y sexo femenino. Edad de 45.55 ± 10.6 años estadísticamente significativa con manifestaciones neurológicas ($p= 0.001$). Asociación entre alteraciones visuales con HAS (20.1%) ($p= 0.007$) y con DM (7.8%) ($p= 0.007$). Correlación significativa ($p= 0.025$) de cefalea con HAS y DM2. **Discusión:** Se encontró que el sexo femenino y una edad promedio de 45 años se asociaron con una mayor presentación de manifestaciones neurológicas. Las manifestaciones en SNC y SNP son similares a las reportadas en la literatura actual. La HAS y la DM se asociaron con alteraciones visuales y cefalea post-COVID-19. **Conclusiones:** La infección por el virus SARS-CoV-2 ha demostrado tener repercusiones a largo plazo en la salud de los pacientes. Las

manifestaciones neurológicas representan un aspecto significativo y preocupante del COVID-19 prolongado. La identificación temprana y el manejo adecuado de estas complicaciones son cruciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Palabras claves: Condición post-COVID-19, COVID prolongado, síndrome Post-COVID-19, Neuro-COVID-19, manifestaciones neurológicas.

Introducción

Este estudio tiene el propósito de conocer cuales son las manifestaciones neurológicas a largo plazo de la infección por COVID-19 en pacientes ambulatorios y sus posibles asociaciones con factores sociodemográficos y comorbilidades. La importancia de este estudio radica en investigar y comprender este tipo de complicaciones en pacientes con COVID prolongado, lo que posteriormente puede ayudar a desarrollar estrategias de identificación, seguimiento e intervención temprana, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Al tratarse de un estudio descriptivo no se consideró una hipótesis. El objetivo general de este estudio es investigar y describir las manifestaciones neurológicas en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico a largo plazo de la infección por COVID-19 en pacientes ambulatorios y establecer una asociación entre la gravedad de la infección por COVID-19, variables clínicas y sociodemográficas, y el desarrollo de estas complicaciones neurológicas. Este estudio fue realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” de noviembre de 2021 a octubre de 2022. Es un subproyecto que forma parte del proyecto principal titulado “Características clínicas y factores pronósticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el INRLGII. Estudio de cohorte” (Registro: 43/20 SP-6).

Objetivos

Objetivo general

Investigar y describir las manifestaciones neurológicas a largo plazo de la infección por COVID-19 en pacientes ambulatorios del Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra".

Objetivos específicos

- Describir las complicaciones en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes post-COVID-19.
- Describir las complicaciones en el sistema nervioso periférico (SNP) en pacientes post-COVID-19.
- Establecer una asociación entre la gravedad de la infección por COVID-19, variables clínicas y sociodemográficas, y el desarrollo de complicaciones neurológicas en pacientes post-COVID-19.

Hipótesis

Al tratarse de un estudio descriptivo no se consideró una hipótesis.

Marco Teórico

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), también conocido como el nuevo coronavirus (2019-nCoV). En diciembre de 2019 se reportó por primera vez en la provincia de Hubei en Wuhan, China. Para el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una pandemia mundial, en donde se han visto afectados más de 220 países, teniendo un efecto devastador en la salud y economía. Debido a su magnitud se realizaron diversas medidas como vacunas, agentes curativos y medidas de apoyo con diversos grados de éxito (1, 2).

El virus SARS-CoV-2 es un patógeno altamente contagioso que continúa afectando la salud humana en todo el mundo, siendo responsable de una de las peores pandemias en la historia humana registrada. Al día 21 de junio de 2023 se reportan 768,187,096 casos de COVID-19 y 6,945,714 de muertes en todo el mundo. En México existen 7,630,407 casos confirmados y 334,276 muertes acumuladas por COVID-19 (3) (OMS, COVID-19 Weekly Epidemiological Update).

Alrededor del 80% de los casos de COVID-19 son leves, la mayoría de los pacientes se recuperan en 2 a 4 semanas. Sin embargo, la neumonía grave y la falla multiorgánica crítica pueden ocurrir en el 15 y el 5% de los casos. No obstante se han observado pacientes con persistencia de síntomas posterior a padecer la infección aguda, estos tienen una serie de afecciones heterogéneas y en múltiples sistemas, con un grado variable de repercusiones en su salud y vida diaria (2).

La fase aguda de la infección por COVID-19 se define por los síntomas que ocurren las primeras 4 semanas después del inicio de los síntomas. Si bien la evidencia sobre las etapas

más allá de la fase aguda aún está evolucionando, algunos sugieren que la presencia de síntomas más allá de las 12 semanas desde el inicio de la enfermedad comprende el síndrome post-agudo de COVID-19 como un grupo (1)

Ha sido propuesta una categorización simplificada para la condición post-COVID basada en el curso de los síntomas de COVID-19:

- **Síndrome post-agudo de COVID-19** (PACS de acuerdo a sus siglas en inglés): definido como síntomas que continúan más allá de las 4 semanas de infección aguda, hasta las 12 semanas.
- **Síndrome post-COVID (PCS), condición post-COVID (PCC), COVID-largo (long-COVID) o síndrome long-haulers:** definidos como síntomas crónicos continuos de COVID-19 más allá de las 12 semanas desde la infección aguda (1).

Se ha reportado que hasta más del 70% de los sobrevivientes tenían deficiencias en uno o más órganos 4 meses después de los síntomas iniciales (4). En una revisión sistemática y un metaanálisis que analizan el efecto a largo plazo de COVID-19 (con persistencia de síntomas más allá de las 4 semanas), los cinco síntomas más comunes son fatiga (58%), dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), pérdida de cabello (25%) y disnea (24%). Estos síntomas pueden tardar meses en resolverse, incluso entre personas no hospitalizadas con un curso leve de la enfermedad en la fase aguda (5).

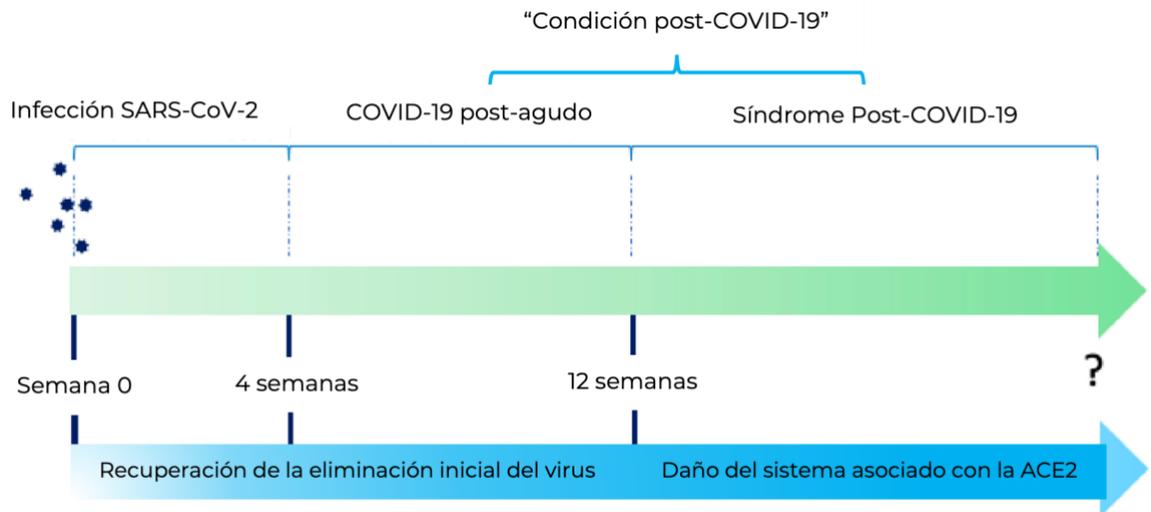


Figura 1. La línea de tiempo del síndrome post-agudo de COVID-19 se define como de 4 a 12 semanas entre la confirmación inicial de la infección por SARS-CoV-2, mientras que el síndrome post-COVID-19 se define como 12 semanas después de la infección inicial. La progresión/persistencia subyacente de los síntomas está asociada con la recuperación de la eliminación inicial del virus y el daño del sistema asociado con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Modificado de Yan, Z, *Biomedicine* 2021, 9, 966 (4).

A pesar de los programas globales de vacunación contra la COVID-19, la tasa de infección sigue siendo alta, por lo que es importante comprender los efectos a largo plazo de esta infección y manejar sus posibles complicaciones en pacientes recuperados de COVID-19 (4).

Mecanismos fisiopatológicos

Los principales mecanismos de la COVID-19 aguda incluyen toxicidad viral directa, daño endotelial, lesión microvascular e hipercoagulabilidad que produce trombosis y microtrombosis, desregulación del sistema inmunitario, estimulación de un estado proinflamatorio y mala adaptación de la vía de la enzima convertidora de angiotensina 2

(ACE-2) (1). El SARS-CoV-2 tiene una alta afinidad al receptor de la ACE-2 e ingresa a la célula a través de dicho receptor con la proteína en forma de espiga (proteína S) (1).

Aunque la afección respiratoria es la presentación más común e importante, se ha reportado la capacidad de SARS-CoV-2 para ocasionar complicaciones sistémicas y daño extra pulmonar, esto debido a que el receptor ACE-2 se encuentra distribuido en diferentes tejidos corporales, incluidos pulmones, corazón, hígado, riñones, sistema gastrointestinal y sistema nervioso (4, 6).

Los virus como el SARS-CoV-2 también parecen utilizar mecanismos de transporte mediados por exosomas y vesículas en la proliferación viral sistémica. Usando estas diversas estrategias para la propagación viral y los medios de translocación, el SARS-CoV-2 tiene un enorme potencial para infectar, dañar y/o destruir casi todas las células, tipos de tejidos y sistemas de órganos dentro del huésped humano. Así mismo, para inducir una falla multiorgánica grave con complicaciones respiratorias, cardiovasculares, dermatológicas, endocrinas, gastrointestinales, hematológicas, inmunológicas, pulmonares, renales y/o neuro-oftálmicas, neurológicas o psiquiátricas (3).

Fisiopatología en COVID-19 prolongado

La estimación más reciente de personas que viven con una condición post COVID-19 (COVID prolongado) en todo el mundo ha superado los 65 millones y, sin opciones claras de diagnóstico o tratamiento disponibles, esta cifra aumenta constantemente. Hay más de 200 síntomas informados asociados con el COVID de larga duración, que afectan prácticamente a todos los sistemas de órganos (7).

Se sabe poco sobre la fisiopatología de la COVID-19 post aguda, pero se cree que es multifactorial ya que están involucrados múltiples órganos. Los mecanismos que

potencialmente contribuyen a la fisiopatología de la COVID-19 post aguda incluyen cambios fisiopatológicos específicos del virus, aberraciones inmunológicas e inflamación en respuesta a la infección aguda (1).

Las principales hipótesis para las causas del COVID prolongado incluyen la persistencia viral (virus infeccioso, ARN viral o proteínas virales), autoinmunidad provocada por la infección, reactivación de virus latentes y cambios crónicos provocados por la inflamación que conducen a disfunción y daño tisular (7).

Hay evidencia creciente y convincente de que el SARS-CoV-2 infecta y produce su ARN y proteínas en una amplia gama de tipos de células en los tejidos. Aunque la presencia de ARN y proteínas virales no necesariamente indican una infección persistente, el ARN viral puede desencadenar respuestas inmunitarias innatas y las proteínas virales pueden causar daño tisular y estimular la activación persistente de linfocitos, lo que conduce a inflamación crónica. Los autoanticuerpos contra antígenos intracelulares o las células T autorreactivas podrían tener un papel en el COVID prolongado (7).

Más allá de estas posibles causas fundamentales, se han observado muchos cambios patológicos secundarios en personas con COVID prolongado, incluida la formación de microcoágulos y activación plaquetaria, cortisol disminuido y disfunción mitocondrial (7).

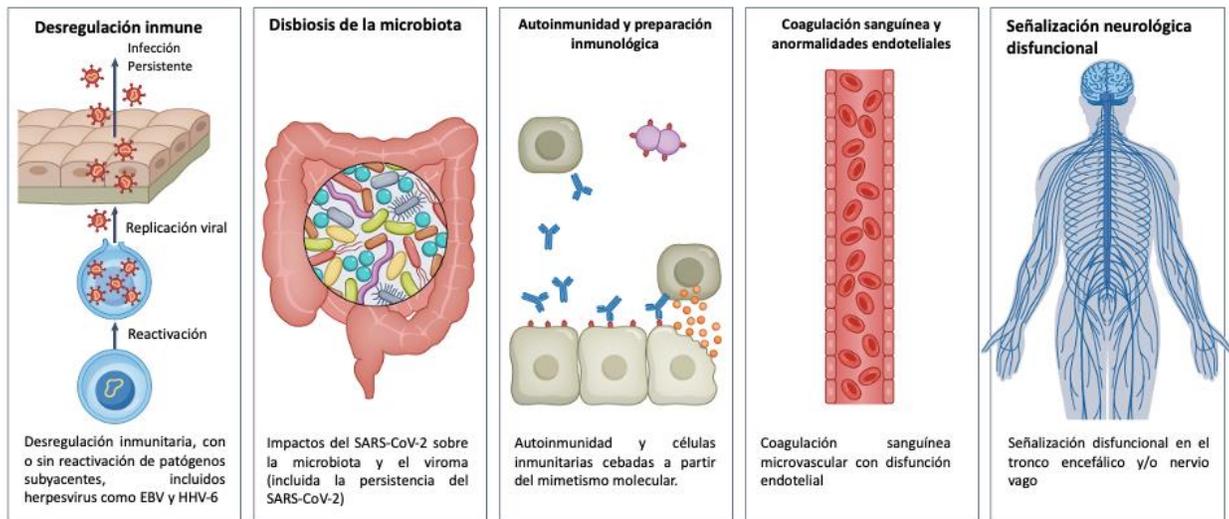


Figura 2. Mecanismos hipotéticos de la patogénesis prolongada de COVID. Hay varios mecanismos hipotéticos para la patogénesis prolongada de COVID, que incluyen la desregulación inmune, la interrupción de la microbiota, la autoinmunidad, la coagulación y anomalía endotelial, y la señalización neurológica disfuncional. VEB, virus de Epstein-Barr; HHV-6, herpesvirus humano 6; SARS-CoV-2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. Modificado de Davis, H.E., Nat Rev Microbiol 21, 133–146 (2023) (8).

Fisiopatología en el sistema nervioso

El receptor de ACE-2 se detecta abundantemente en todos los tipos de células de todo el cerebro, se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), neurovasculatura, plexo coroideo y las vías visuales (3).

La expresión más alta del receptor descrita hasta ahora en el SNC humano, se ha localizado en las neuronas del bulbo raquídeo y la protuberancia en el tronco encefálico, que contienen el complejo neuronal de Botzinger y los centros respiratorios medulares del cerebro, y esto puede explicar en parte la vulnerabilidad de pacientes infectados con SARS-CoV-2 hasta la dificultad respiratoria grave. Además de la ubicuidad y la presencia del

receptor de ACE2 en cada tipo de célula huésped humana, todos los sistemas de células y tejidos neurales están unidos por un sincitio neural, un sistema de red intercelular continuo a lo largo del cual los virus pueden translocarse (3).

La COVID-19 puede causar compromiso neurológico a través de lesión directa o indirecta. La primera se debe a la replicación viral directa en el sistema nervioso y la segunda por consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria, las alteraciones tóxicometabólicas, o desregulación inmunológica o mecanismos inmunomediados (9).

Dentro de los mecanismos propuestos para la neuroinvasión del SARS-CoV-2 se encuentran los siguientes:

- **Ruta neural:** SARS-CoV-2 puede infectar a través del nervio trigémino (células nociceptivas nasales o epitelio de conjuntiva), nervio vago o directamente al nervio olfativo y diseminarse con transporte axonal retrógrado a través de la lámina cribosa del hueso etmoides hacia el SNC. Siendo capaz de infectar cultivos primarios de células neurales humanas, astrocitos, microglia y oligodendrocitos.
- **Ruta hematológica:** pueden alterar la barrera epitelial alveolar, gastrointestinal y de la barrera hematoencefálica (BHE) que expresan ACE-2 para invadir el torrente sanguíneo, la circulación sistémica podría distribuir y permitir que el virus ingrese al flujo sanguíneo cerebral, puede atravesar la BHE al inducir inflamación o hipoxemia a través de la liberación de quimiocinas y citocinas proinflamatorias “tormenta de citocinas”.
- **Ruta linfática:** Los leucocitos infectados también pueden infiltrarse en los tejidos cerebrales a través del sistema glial-linfático y servir como reservorio para la entrega viral en el SNC (10).

La respuesta inflamatoria local al SARS-CoV-2 en un órgano puede causar alteraciones duraderas en tejidos y órganos distantes. En un modelo de ratón, se descubrió que incluso el COVID-19 con restricción pulmonar leve (en el que el virus infeccioso se volvió indetectable en una semana) induce cambios prolongados en el SNC, que incluyen activación microglial, pérdida de oligodendrocitos y mielinización reducida, hasta 7 semanas después de la infección (7).

Los posibles mecanismos para estas neuropatologías incluyen neuroinflamación, daño a los vasos sanguíneos por coagulopatía y disfunción endotelial, y daño a las neuronas (8). Las lesiones en SNC, parecen estar relacionadas con la neurovirulencia y la expresión cerebral de receptores de ACE-2 en células gliales y neuronas, facilitando la ruptura endotelial de los capilares cerebrales ocasionando áreas de hemorragia, isquemia e inflamación parenquimatosa (11).

Los daños neurológicos multifocales en pacientes con COVID-19 resultan del daño indirecto de las células T y la microglía en el cerebro, similar a los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades neuroinflamatorias. También se ha demostrado que las citoquinas IL-4 e IL-6 están persistentemente elevadas en individuos con síntomas neurológicos. Los marcadores de proteínas relacionados con la disfunción neuronal también aumentan (amiloide beta, neurofilamento ligero, neurogranina, tau total y p-T181-tau) (4).

Se han encontrado niveles anormales de proteínas mitocondriales, así como proteínas de pico y nucleocápside del SARS-CoV-2 en el SNC. Las deficiencias de tetrahidrobiopterina y el estrés oxidativo también se encuentran en COVID prolongado (8).

Se conoce poco sobre los mecanismos responsables de las manifestaciones en el sistema nervioso periférico (SNP), todo apunta a una neuropatía inmunomediada y daño viral directo de las células del asta anterior en la médula espinal (12).

El daño dentro del SNC o SNP parece ser una combinación de los efectos directos del virus sobre los órganos ya mencionados, complicaciones inespecíficas de un estado proinflamatorio sistémico y manifestaciones para-infecciosas generadas por una reacción cruzada autoinmune (13).

Secuelas neurológicas

El perfil de síntomas neurológicos asociados con COVID-19 involucra al SNC, SNP, sistema nervioso autónomo (SNA) y trastornos neuromusculares (1,14).

Los síntomas neurológicos no están necesariamente correlacionados con la gravedad de la infección por COVID-19, lo que implica que pueden estar involucrados diferentes mecanismos o tiempos de los mecanismos (15). Más del 80% de los pacientes hospitalizados presentan síntomas neurológicos durante su enfermedad (1).

En cuanto a manifestaciones neurológicas, en un inicio se describieron las agudas, sin embargo, debido a la aparición de manifestaciones neurológicas a largo plazo, a lo que se le llama "Condición post-COVID-19", han aumentado los manuscritos sobre la misma. Los primeros estudios describieron manifestaciones neurológicas en SNC y SNP, siendo los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 más susceptibles a desarrollar complicaciones neurológicas.

Aunque los síntomas generalmente desaparecen en pocas semanas, alrededor de un tercio de los pacientes continúan sufriendo uno o más síntomas persistentes durante mucho tiempo después de la resolución de la infección (16).

El primer estudio de vigilancia de especialidades cruzadas a nivel nacional sobre complicaciones neurológicas y psiquiátricas agudas en COVID-19 se realizó en el Reino Unido con una incidencia de 36.4%, de 214 pacientes con COVID-19, 78 (36,4%) pacientes tenían manifestaciones neurológicas, como mareos, cefalea, alteración de estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular, ataxia, convulsiones, pérdida del gusto, anosmia, alteraciones visuales, dolor neuropático y mialgias (9).

Estos síntomas pueden persistir después de que se haya resuelto la enfermedad aguda; se ha encontrado que los pacientes experimentan meningitis, encefalopatía hipóxica (por disminución de la función cardíaca/pulmonar), enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica o hemorrágica (por trastornos de la coagulación o función cardíaca deprimida), convulsiones o debilidad neuromuscular. Los procesos autoinmunes/parainfecciosos pueden provocar Guillain-Barre, mielitis transversa, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda y encefalitis autoinmune. Puede haber trastornos del movimiento, como parkinsonismo, mioclonías y ataxia. Los síntomas más comunes son dolor de cabeza y mareos (1).

Si bien muchos pacientes con COVID-19 pueden presentar síntomas neurológicos leves, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar trastornos neurológicos graves. Los médicos comenzaron a informar delirio y encefalitis en pacientes con enfermedad aguda con infección confirmada, y los primeros estudios retrospectivos realizados en China y Francia indicaron que proporciones significativas de pacientes estaban experimentando complicaciones neurológicas durante la hospitalización por COVID-19. Una gran red de atención médica en los EE. UU. informó manifestaciones neurológicas en el 82,3 % de los pacientes hospitalizados y ambulatorios con COVID-19 (17).

Se pueden clasificar a las complicaciones neurológicas secundarias a COVID-19, en manifestaciones del SNC (mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, enfermedad

cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del SNP (alteraciones del gusto, del olfato, de la visión, neuropatías y dolor neuropático), manifestaciones neuromusculares y alteraciones sobre el SNA (neuropatía de fibra delgada, alteraciones en la variabilidad y respuesta adaptativa cardiaca y disfunción ecrina) (18, 19, 20).

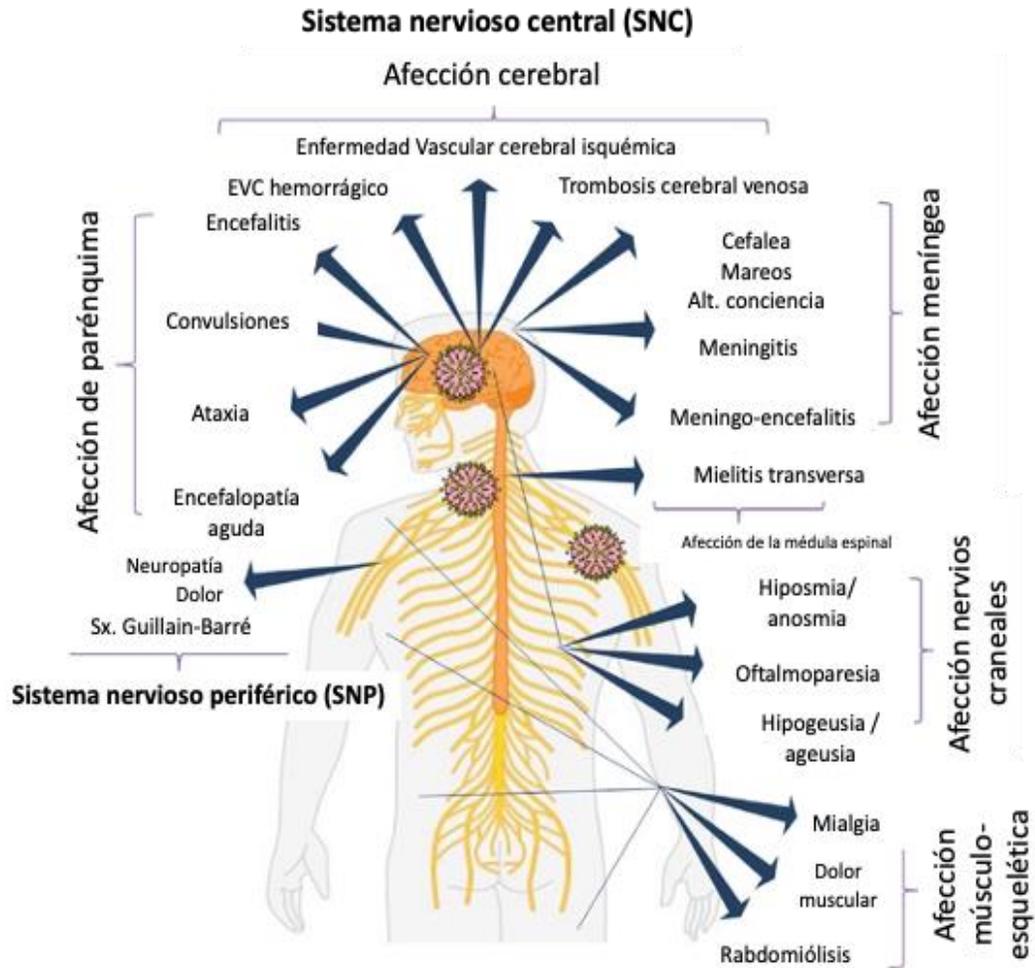


Figura 3. Diferentes manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. Modificado de Dewanjee, S., Mol Neurobiol 58, 4694–4715 (2021) (21).

Manifestaciones en el sistema nervioso central

Dependiendo de los escenarios epidemiológicos, ya sean pacientes hospitalizados o en cuarentena, la frecuencia de deterioro cognitivo a los 4 meses del inicio se ha reportado hasta en un 38% y 18% de los pacientes, respectivamente (22).

El SARS-CoV-2 puede causar encefalitis y encefalopatía leve a grave hasta en un 45% y en casi 70% de los pacientes de la UCI secundario a señalización inflamatoria elevada y/o autoinmunidad antineural, a veces denominada "síndrome de tormenta de citoquinas" (3) También puede causar enfermedad cerebrovascular o encefalopatía tóxico-metabólica y presentarse con trastornos del estado de conciencia (9).

La disfunción cognitiva ocurre en aproximadamente el 88% de los pacientes con PASC (1).

La "neblina mental de COVID" o "niebla cerebral de COVID", incluye lentitud mental, dificultades de memoria, falta de atención, fatiga mental, ansiedad y falta de concentración o desorientación (22,23). Se han reportado a la disautonomía, el desacondicionamiento y el trastorno de estrés postraumático como posibles causas de la neblina mental (1).

Se han informado trastornos psiquiátricos, como psicosis, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastornos del sueño, en el 30-40% de los sobrevivientes de COVID-19 (1).

Los marcadores inflamatorios aumentados pueden ser responsables de algunas psicopatologías, como la ansiedad y la depresión, en los sobrevivientes de COVID-19. Más del 40% de los sobrevivientes sin afecciones psiquiátricas previas viven con depresión dentro de los 90 días posteriores a la recuperación de una insuficiencia respiratoria grave asociada con la COVID-19 (4).

Se ha descrito cefalea asociada a COVID-19 en un 8-16% y en otros reportes entre 14-43% de los pacientes (1,9).

La fatiga es el síntoma más comúnmente descrito tanto en la fase aguda como en el COVID prolongado, según diversos estudios y metanálisis (5,24). Esta se define como una disminución del rendimiento físico y/o mental debido a cambios en factores centrales, psicológicos y periféricos relacionados con la enfermedad. La fatiga post-COVID-19 es persistente e independiente de la gravedad de la enfermedad aguda. Estudios muestran altos porcentajes de pacientes con fatiga continua incluso después de 79 días desde el inicio de la enfermedad. La fatiga crónica es el síntoma más frecuente después de la recuperación del COVID-19 agudo, y no se ha encontrado asociación entre la gravedad del COVID-19 y la fatiga a largo plazo (24, 25).

Varios factores y mecanismos pueden contribuir al desarrollo de la fatiga post-COVID-19, incluyendo factores centrales, periféricos y psicológicos. La inflamación crónica en el cerebro y las uniones neuromusculares puede desencadenar fatiga a largo plazo. En el músculo esquelético, el daño del sarcolema, la atrofia y el daño de las fibras pueden influir en la fatiga, al igual que los factores psicológicos y sociales. La fatiga también se ve afectada por factores de dependencia condicional, condiciones ambientales y cambios interactivos en factores centrales, psicológicos y periféricos que contribuyen a su aparición (24, 25).

Así mismo, la enfermedad vascular cerebral (EVC) tanto isquémica como hemorrágica se han descrito en un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19, en el 5,5 y 0,5%, respectivamente. La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a trombosis arterial y venosa y probablemente sea resultado del estado de hipercoagulabilidad secundario a la cascada inflamatoria y a la disfunción endotelial, encontrado en pacientes graves y con factores de riesgo cardiovasculares (9).

En una serie retrospectiva de 214 pacientes se presentaron convulsiones solamente en 0,5% de los pacientes, y no se ha encontrado una asociación entre epilepsia y COVID-19 (9).

Los estudios han encontrado señales similares a las de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con COVID prolongado, péptidos que se autoensamblan en grupos amiloides que son tóxicos para las neuronas, neuroinflamación generalizada, hipometabolismo cerebral y del tronco encefálico correlacionado con síntomas específicos y hallazgos anormales en el líquido cefalorraquídeo en personas no hospitalizadas con COVID prolongado asociado a menor edad y un inicio tardío de los síntomas neurológicos (8).

Se realizó un estudio del Biobanco del Reino Unido que incluyó imágenes cerebrales en los pacientes antes y después de COVID-19, así como en individuos de control, se encontró una reducción en el grosor de la materia gris en la corteza orbitofrontal y la circunvolución parahipocampal (marcadores de daño tisular en áreas conectadas con la corteza olfativa primaria), una reducción general del tamaño del cerebro y un mayor deterioro cognitivo en pacientes después de COVID-19 en comparación con los controles, incluso en pacientes no hospitalizados (8).

Manifestaciones en el sistema nervioso periférico

Además de las manifestaciones del SNC, se ha descrito un amplio espectro de manifestaciones del SNP, entre las que se incluyen: deterioro del gusto, deterioro del olfato, deterioro de la visión, dolor nervioso y lesión del músculo esquelético. El virus SARS-CoV-2 podría desencadenar una respuesta inmune contra el SNP (9, 19, 26).

La pérdida total o parcial de las sensaciones del olfato y del gusto es la manifestación neurológica más frecuente de la COVID-19. Su aparición puede explicarse como la expresión de receptores de entrada del SARS-CoV-2 en el epitelio olfativo. Luego, el SARS-CoV-2 a través del nervio olfativo puede propagarse al bulbo olfativo (27, 28).

El sello distintivo de la participación del SNP en la infección por SARS-CoV-2 es el síndrome de Guillain Barré (GBS) con sus subtipos más comunes: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), neuropatía axonal motora aguda (AMAN), neuropatía axonal sensorial motora aguda (AMSAN) y síndrome de Miller Fisher (MFS) (26).

La mayoría de los pacientes que desarrollaron SGB secundario a COVID-19 siguen el patrón clásico de este síndrome (23, 26).

Se informaron varios pacientes con mononeuritis o mononeuritis múltiple, que generalmente afectan la parte motora del nervio ciático. Otros tipos de compromiso de los nervios periféricos fueron raros (26).

La mayoría de los pacientes con manifestaciones del SNP presentaron una forma no grave de COVID-19 y tuvieron un buen resultado neurológico, aunque la mayoría permaneció con secuelas leves a moderadas (26).

Los nervios craneales (NC) se vieron afectados de forma aislada o asociados a nervios periféricos. Se han notificado neuropatías craneales aisladas o múltiples no asociadas con polineuropatía u otros trastornos neurológicos. Algunas de estas son la neuropatía olfatoria bilateral, neuropatía óptica, neuropatía oculomotora ya sea aislada o asociada con neuropatías craneales múltiples, parálisis del nervio facial unilateral o bilateral, pérdida auditiva neurosensorial y alteración de nervios craneales bajos (22, 26).

La disfunción olfativa (es decir, anosmia o hiposmia) es un síntoma temprano y frecuente de COVID-19, informado por hasta el 80% de los pacientes dentro de los primeros 5 días de la enfermedad. Asimismo están fuertemente asociados con la disfunción gustativa (ageusia o disgeusia). Aunque la anosmia y la disgeusia son síntomas tempranos que pueden ser transitorios en la mayoría de los pacientes, pueden persistir en hasta el 27 % de los

pacientes después de la fase aguda, lo que posiblemente sugiera un daño irreversible en las terminales nerviosas o en las células receptoras sensoriales (22).

Se han descrito complicaciones auditivas en pacientes con COVID-19, con informes de aparición repentina de pérdida auditiva neurosensorial unilateral o bilateral (22).

Dentro de la fisopatología se deduce que sea invasión nerviosa directa, o también es el resultado de una respuesta inflamatoria (26).

El nervio facial (VII) fue el más frecuentemente afectado (27,3 %), seguido del nervio vestibulococlear VIII (25,4 %) y el olfativo I (16,1 %). El menos afectado por la COVID-19 fue el nervio hipogloso XII (1,1%) (26).

La mialgia y la elevación asintomática de creatincinasa (CK) son hallazgos comunes entre los pacientes con COVID-19, pero no se correlacionan con evidencia clínica, electrodiagnóstica o histológica de daño muscular ni con la gravedad de la infección subyacente, y no predicen el desarrollo posterior de miopatía. Sin embargo, la rabdomiolisis puede ser más común en pacientes con COVID-19 grave; puede ser un síntoma de presentación que predice peores resultados (22).

Se informó un diagnóstico clínico y de laboratorio de miopatía en el 0,5 % al 3,1 % de los pacientes con COVID-19, según una cohorte, siendo su aparición predicha por una estancia más prolongada en la UCI (22).

El dolor es uno de los síntomas del SNP a largo plazo más comunes después de la COVID-19, notificado por hasta el 30 % de los pacientes, según las cohortes. Hay un número creciente de informes sobre un dolor más difuso y mal definido entre síndrome post covid, frecuentemente asociado con descriptores como fatiga, mialgia y parestesia. Una hipótesis

es que la liberación de citoquinas proinflamatorias durante la infección aguda puede causar hipersensibilización de los nociceptores periféricos seguida de cambios plásticos y sensibilización central durante la etapa crónica (22).

Manifestaciones en el sistema nervioso autónomo

Se ha reportado que los pacientes con COVID-19 tienen una mayor actividad parasimpática y desequilibrio autónomo (23).

Los pacientes con disfunción del SNA pueden presentar una amplia gama de síntomas que incluyen anomalías en la frecuencia cardíaca, presión arterial, termorregulación, funciones sexuales y funciones de los intestinos y la vejiga (29).

La disautonomía, presente en al menos el 2,5 % de los pacientes con COVID-19, es clínicamente similar a la disautonomía secundaria a otras infecciones virales. La prevalencia de la disautonomía post-COVID podría aumentar hasta el 25% en pacientes con antecedente de hospitalización, síntomas con duración mayor a 12 semanas o dolor torácico con cambios electrocardiográficos en la fase aguda (2).

La afectación disautonómica secundaria a la COVID-19 puede ser aguda-subaguda, provocada por fármacos y/o ingreso en UCI, y crónica, como en la condición Post-COVID-19, por síndromes de intolerancia ortostática de origen autoinmune (2).

El síndrome de taquicardia ortostática postural y la taquicardia sinusal inapropiada son los fenotipos más prevalentes, que se encuentran en 30 % de los pacientes muy sintomáticos con PASC (30).

La fatiga parece ser una presentación muy común de la enfermedad tanto en la fase aguda como en la postinfecciosa de la COVID-19. Se informó que estaba directamente relacionada con la disfunción autonómica en algunos estudios (29).

La actividad elevada del sistema nervioso simpático acompaña a las enfermedades cardiovasculares y endocrinas crónicas, como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia renal crónica, contribuye a la progresión de estas enfermedades, así como a la presencia de complicaciones y una mayor morbilidad y mortalidad (23, 29).

Los posibles mecanismos de deterioro autonómico causados por el SARS-CoV2 se basan en el daño tisular directo, la desregulación inmunitaria, los trastornos hormonales, los niveles elevados de citoquinas debido a la reacción inmunitaria que conduce a la inflamación crónica y la infección persistente de bajo grado (2).

Los síntomas de disfunción sudomotora, pupilomotora y urinaria pueden surgir en etapas posteriores, lo que podría complicar la fase de recuperación del paciente y podrían formar parte del llamado espectro "COVID largo"(29).

ANTECEDENTES

Manifestaciones Neurológicas en condición post-COVID

Cada vez hay más evidencia que indica que las manifestaciones neurológicas ocurren en pacientes como secuelas de COVID-19 (31). Aproximadamente un tercio de los pacientes positivos desarrollan síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos (25).

Los síntomas neurológicos y cognitivos son una característica importante de la COVID prolongada, incluidos los síntomas sensoriomotores, la pérdida de memoria, el deterioro cognitivo, parestesias, mareos y problemas de equilibrio, sensibilidad a la luz y ruido, pérdida del olfato o el gusto y la disfunción autonómica, las cuales tienen un impacto en las actividades de la vida diaria (8).

Se ha reportado que un número cada vez mayor de pacientes con COVID-19 continúan experimentando estos síntomas durante meses, incluso después de recuperarse de casos leves de COVID-19 (32, 33).

La investigación en curso y los estudios a largo plazo de las secuelas de la infección por SARSCoV-2 han indicado que la recuperación posterior a la infección de COVID-19 y/o las secuelas de COVID-19 están asociadas con déficits fisiológicos y neurológicos a largo plazo conocidos genéricamente como "long COVID" (3).

Un estudio reportó que al menos 65 millones de personas en todo el mundo tienen COVID de larga duración, lo que representa el 10 % de las personas infectadas, es probable que el número sea mucho mayor debido a muchos casos no documentados. La incidencia se estima en un 10-30% de los casos no hospitalizados, un 50-70% de los casos hospitalizados y un 10-12% de los casos vacunados (8).

Otro estudio documentó que de 600 millones de personas que se han infectado de COVID-19, aproximadamente la mitad presentan la sintomatología de "long COVID " y muchos experimentan algún tipo de complicaciones neurológicas persistentes que incluyen, de manera destacada, "niebla mental", confusión, deterioro de la conciencia, déficits en la cognición y memoria, encefalopatía, encefalitis y/o déficits cerebrovasculares (3).

El síndrome de COVID-19 largo del sistema neurológico se asocia con cambios de humor, dificultades cognitivas, dolor de cabeza, fatiga, mareos, pérdida de memoria, confusión y déficit de atención. Estudios previos sobre coronavirus SARS-CoV-1 y MERS-CoV muestran que los sobrevivientes pueden vivir con síntomas neurológicos, como pérdida de memoria, déficit de atención y velocidad de procesamiento lenta. Una proporción significativa de sobrevivientes de COVID-19 se queja de pérdida de memoria más de 100 días después del alta hospitalaria (4).

La condición post-COVID se asocia con todas las edades y gravedades de la enfermedad en fase aguda, con el mayor porcentaje de diagnósticos entre las edades de 36 y 50 años, y la mayoría de los casos en pacientes no hospitalizados con una enfermedad aguda leve, ya que esta población representa la mayoría del total de casos de COVID-19. La COVID prolongada abarca múltiples resultados adversos, con afecciones comunes de nueva aparición que incluyen enfermedades cardiovasculares, trombóticas y cerebrovasculares, diabetes tipo 2, encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/SFC) y disautonomía, especialmente síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS). Los síntomas pueden durar años y, en particular, en los casos de ME/SFC de nueva aparición y disautonomía, se espera que duren toda la vida. Con proporciones significativas de personas con COVID prolongado que no pueden regresar al trabajo, la escala de personas con discapacidad reciente está contribuyendo a la escasez de mano de obra. Actualmente no existen tratamientos efectivos validados (8).

Se han sugerido varias hipótesis para su patogénesis, incluidos los reservorios persistentes de SARS-CoV-2 en los tejidos; desregulación inmunitaria con o sin reactivación de patógenos subyacentes, incluidos los virus del herpes como el virus de Epstein-Barr (EBV) y herpesvirus humano 6 (HHV-6) entre otros; impactos del SARSCoV-2 en la microbiota, autoinmunidad y preparación del sistema inmunitario a partir del mimetismo molecular, coagulación

sanguínea microvascular con disfunción endotelial y señalización disfuncional en el tronco encefálico y/o el nervio vago (8).

Anatómicamente, las alteraciones cognitivas y la pérdida de memoria pueden estar asociadas con daños isquémicos en la sustancia blanca cerebral. La razón subyacente del daño neurológico relacionado con COVID-19 puede estar relacionado con el daño de los vasos sanguíneos, el suministro deficiente de oxígeno, la infiltración viral en el SNC y el daño celular mediado por citocinas inflamatorias. Se han observado lesiones hipóxicas, microhemorragias e inflamaciones neuronales en diferentes áreas del cerebro en varios informes. Uno de los sitios notables es el tronco encefálico. Como las neuronas no se regeneran fácilmente, la disfunción del tronco encefálico puede ser duradera y contribuir al síndrome de COVID-19 prolongado (4).

Los factores de riesgo incluyen el sexo femenino, la diabetes tipo 2, la reactivación del EBV, autoanticuerpos específicos, trastornos del tejido conectivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, urticaria crónica y rinitis alérgica, aunque un tercio de las personas con COVID no tiene condiciones preexistentes identificadas. Se ha informado una mayor prevalencia de covid prolongado en ciertas etnias, incluidas las personas de ascendencia hispana o latina. Los factores de riesgo socioeconómicos incluyen ingresos más bajos y la incapacidad de descansar adecuadamente en las primeras semanas después de desarrollar COVID-19. Antes de la aparición del SARS CoV-2, se sabía que múltiples infecciones virales y bacterianas causaban enfermedades posinfecciosas como EM/SFC y hay indicios de que la COVID prolongada comparte sus características mecánicas y fenotípicas. Además, se ha observado disautonomía en otras enfermedades posvirales y se observa con frecuencia en casos prolongados de COVID (8).

Radiológicamente, se ha observado hipometabolismo en varias áreas del cerebro en pacientes post-COVID-19, lo que indica un neurotropismo subyacente relacionado con el

SARS-COV-2. Se están observando inflamaciones mitocondriales secundarias al daño hipóxico en pacientes con long COVID-19. Las neuronas con alta demanda metabólica de oxígeno, por lo tanto, se vuelven disfuncionales, lo que conduce a alteraciones de las funciones cognitivas. El hipometabolismo en la circunvolución parahipocampal, el tálamo y parte de la sustancia blanca puede ser un resultado secundario del daño hipóxico en estas áreas, lo que lleva a la pérdida de memoria y disfunciones cognitivas (4).

Múltiples estudios epidemiológicos y clínicos independientes indican además que la infección por SARS-CoV-2 y el "long COVID" se correlacionan fuertemente con la aparición de trastornos neurológicos progresivos que incluyen la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad priónica (PrD) y otros trastornos neurodegenerativos. Estos son evidentes: especialmente en pacientes ancianos y/o seniles con COVID-19; en pacientes que experimentan enfermedades superpuestas o intercurrentes que incluyen enfermedades cardíacas, diabetes, hipertensión, trastornos neuropsiquiátricos y otros trastornos neurológicos relacionados con la edad; y en aquellos pacientes con COVID-19 que han experimentado un episodio particularmente virulento y/o casi fatal de infección por SARS-CoV-2 (3).

Actualmente no hay un consenso sobre la variedad de afecciones neurológicas que se reconocen formalmente como asociadas con COVID-19, así como escasez de conocimientos sobre qué manifestaciones y discapacidades neurológicas es probable que persistan en la fase post-aguda de la infección y más allá, por lo que se necesita una caracterización objetiva de las complicaciones neurológicas de COVID-19 para facilitar la vigilancia así como la selección de candidatos a tratamiento (17).

A continuación se presenta una tabla que sintetiza algunos estudios de manifestaciones neurológicas en condición post COVID:

Autor	Tipo de estudio	Tamaño de muestra (n)	Edad (años)	Sexo	Tiempo de medición de síntomas / seguimiento	Ambulatorios/Hospitalizados/Mixto	Factores de riesgo	Manifestaciones SNC	Manifestaciones SNP	Manifestaciones SNA
Anaya et al. 2021(34)	Serie de casos	n=100	Media 49 años	F 53.0% M 47.0%	219 días post COVID-19	M	HAS 17,0% DM2 15,0% EPOC 1,0% Cáncer 1,0% Dislipidemia 12,0% ER 3,0% Hipotiroidismo 12,0%	Cefalea 45.0% Trastornos de la atención 36,0% Trastornos de la memoria 36,0% Fatiga 34,0% Depresión 32,0% Mareos 31,0% Convulsiones 1,0% Insomnio 1,0%	Mialgia 42,0% Parestesia 38,0% Alteraciones de la visión 21,0% Ageusia 15,0% Anosmia 11,0%	NR
Andrews et al. 2020(35)	Longitudinal multicéntrico	n=114	Rango 23-65 años Media 38 años	M 24.6% F 75.4%	Media 52 días	A	NR	NR	Disfunción olfativa 73.1% Disfunción del gusto 69,2%	NR
Balleri et al. 2023(36)	Cohorte observacional prospectivo	n=4231	Media 52.4 años	M 34.3% F 65.7%	Tiempo máximo de seguimiento 484 días después del diagnóstico (mediana de 101 días)	A	NR	Cefalea 8.5%	Ageusia o anosmia 8.1% Dolor muscular 13.5% Hormigueo en extremidades 5.0%	NR

Boesl et al. 2021(37)	Estudio prospectivo	n=100	Media 45,8 años Rango 20-79 años	F 67% M 33%	12 semanas después de fase aguda	100 M 89 A	NR	Deterioro cognitivo 72% Fatiga 67% Cefalea 36% Hiposmia 36% Mialgia 21% Vértigo 20% Dolor en extremidades 9%	NR	NR
Carfi A, et al. 2020(38)	Series de casos	n=143	Media 56.5 años Rango 19-84 años	F 37% M 63%	60.3 días tras primer síntoma	H	Cardiopatía crónica 4.9% Fibrilación auricular 2.8% Insuficiencia cardiaca 2.8% HAS 35% DM 7% Insuficiencia renal 2.1% Enfermedad tiroidea 18.2% Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 9.1% Cáncer activo 3.5% Trastornos inmunológicos 11.2%	Fatiga 53.1%	NR	NR
Davis et al. 2021(39)	Cohorte	n=3762	18-80+ años	F 78.9% M 19.1%	Semana 1/ 7º mes	A	Alergias estacionales 36.3% Alergias ambientales 24.1% Migrañas 18.7% Asma 17.1% Reflujo ácido 12.2% Síndrome del intestino irritable 12.9% Deficiencia de vitamina D 11.8%	Fatiga 98.3% Malestar postesfuerzo 89.0% Cefalea 77.0% Cambios en emociones y estado de ánimo 88.3% Ansiedad 57.9% Disfunción cognitiva, general (niebla cerebral) 85.14% Dificultad para resolver problemas 0	Pérdida del olfato 35.94% Pérdida del gusto 33.68% Sentido del olfato alterado 19.8% Sentido del gusto alterado 25.07% Dolor articular 52.15% Dolores musculares 69.14%	NR

							Obesidad 10.7% HAS 9.1% Hiperlipidemia 7.4%	tomar decisiones 54.07% Insomnio 68.63%		
Fronte ra JA et al. 2021(40)	Pros pect ivo	n=1 96	Media 68 años Rango 55-77 años	M 65% F 35%	6 meses post egreso	H	Demencia 14% Enfermedad psiquiátrica 16% EVC (isquémico o hemorrágico) 20% Convulsión 16% Trastorno del movimiento 3% ERC 17% HAS 40% DM 32% Enfermedad arterial coronaria 18% EPOC/Asma 9% Fibrilación Auricular 14% Tromboembo lismo venoso 11%	Fatiga 36% Ansiedad 46% Déficit cognitivo 50% Trastornos del sueño 38% Depresión 25% Limitación en AVD 56%	NR	NR

Graham et al. 2021(41)	Estudio prospectivo	n=50	Media 43.7 años	M 34% F 66%	Más de 6 semanas desde el inicio de los síntomas	A	Depresión/ansiedad 52% Enfermedad autoinmune 14% Insomnio 20% Enfermedad pulmonar 18% Cefalea 10% Dislipidemia 12% Enfermedad cardiovascular 12% Lesión cerebral traumática 6% Cáncer 10% Disautonomía 6% DM 2%	Cefalea 16% Niebla mental 20,5% Mareos 10% Fatiga 21% Movimiento anormal 1% Disartria 1% Disfagia 0,5% Déficit de memoria a corto plazo 2,5 % Déficit de atención 6% Disfunción motora 1,5% Disfunción de la marcha 1,5% Disfunción cerebelosa 0,5%	Visión borrosa 4,5% Mialgia 15% Disgeusia 16% Anosmia 18,5% Disfunción sensorial 1,5% Disfunción de nervios craneales 2,5% Entumecimiento/hormigueo 14,5 %	NR
Kanberg et al. 2021(42)	Estudio prospectivo	n=97	Media 55 años	M 57%	6 meses de seguimiento	M	HAS 38% Sobrepeso/Obesidad 42% DM 16% Enfermedad coronaria 6%	Fatiga 41% Niebla mental 30% Cambios en la cognición 26%	Hiposmia 4% Disgeusia 5%	NR

Kayaa slan et al. 2021(43)	Estu dio pros pect ivo	n=1 007	Media 45,0 ± 16,4 Rango 18-88 años	M 54.4 %	3 meses despu és de la infec ción	M	HAS 20,3% DM 15,4% Enfermedad de arterias coronarias 7,0% Enfermedad de tiroides 2,1% Enfermedad reumatológica 1,9% Insuficiencia renal 1,0% EPOC 5,0% Malignidad 0,8%	Fatiga o fatigabilidad fácil 24,3% Déficit de concentración o memoria 16,2% Insomnio 9,6% Dolor de cabeza 5,7% Hipersomnia 3,6% Pesadillas 0.8% Depresión, antes de COVID-19 8,9% Depresión de nuevo inicio después de COVID-19 1,1% Ansiedad, ante COVID-19 8,1% Ansiedad de nueva aparición después de COVID-19 1,5%	Mialgia 13,1% Pérdida del olfato 3,1% Pérdida del gusto 2,1%	NR
Mao et al. 2020(19)	Seri e de caso s obs erva cion al, retr osp ecti vo	n=2 14	Media 52.7 años	F 59% M 41%	1-30 días	H	HAS 23.8 % DM 14.0 % Enfermedades cardíacas o cerebrovascu lares 7.0 % Neoplasias malignas 6.1 %	SNC 24.8% Mareos 16.8% Cefalea 13.1% Alteración de la conciencia 7.5% Enfermedad cerebrovascula r aguda 2.8% Ataxia 0.5% Convulsión 0.5%	SNP 8.9% Deficiencia Gusto 5.6% Olor 5.1% Visión 1.4% Neuralgia 2.3% Lesión músculo esquelética 10.7%	NR

Orru et al. 2021(44)	Estudio retrospectivo	n=507	Rango 18-70+ años	M 18% F 82%	Tres visitas de seguimiento (1 mes, 2 meses, 3 meses)	M	NR	<p>1 mes</p> <p>Cefalea 54,05%</p> <p>Fatiga 79,73%</p> <p>Deterioro cognitivo (niebla mental, pérdida de concentración) 59,46%</p> <p>Síntomas depresivos 27,03%</p> <p>Síntomas de ansiedad 37,84%</p> <p>2 meses</p> <p>Cefalea 49,35%</p> <p>Fatiga 78,57%</p> <p>Deterioro cognitivo (niebla mental, pérdida de concentración) 47,40%</p> <p>Síntomas depresivos 29,87%</p> <p>Síntomas de ansiedad 40,26%</p> <p>3 meses</p> <p>Cefalea 46,71%</p> <p>Fatiga 74,34%</p> <p>Deterioro cognitivo (niebla mental, pérdida de concentración) 48,68%</p> <p>Síntomas depresivos 25,66%</p> <p>Síntomas de ansiedad 34,21%</p>	<p>1 mes</p> <p>Mialgia 59,46%</p> <p>Pérdida del gusto 28,38%</p> <p>Pérdida del olfato 32,43%</p> <p>2 meses</p> <p>Mialgia 52,60%</p> <p>Pérdida del gusto 25,32%</p> <p>Pérdida del olfato 27,27%</p> <p>3 meses</p> <p>Pérdida del gusto 26,97%</p> <p>Pérdida del olfato 30,92%</p> <p>Mialgia 61,18%</p>
----------------------	-----------------------	-------	-------------------	-------------	---	---	----	--	---

Pilotto et al. 2021(45)	Estudio prospectivo	n=165	64.8 ± 12.6 años	F 30.3 %	Seguimiento a los 6 meses	H	NR	Fatiga 33,9% Problemas de memoria/concentración 31,5% Confusión 13,3% Alteración de la marcha 10,9% Movimientos anormales 10,3% Dolor de cabeza 9,7% Inestabilidad postural o caídas 8,5% Dificultades para tragar 6,1%	Mialgia 30,3% Visión borrosa/pérdida de visión 19,5% Parestesia 18,8% Hiposmia/hipogeusia 16,4%	Hipotesión 12,2%
Rass et al. 2022(46)	Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, longitudinal	n=135 n=81	Media 54 años	M 59%	3 meses y 1 año	M	Enfermedad cardiovascular 40% HAS 32% Enfermedad pulmonar 20% Enfermedad endocrinológica 38% Hipercolesterolemia 20% DM 15% ERC 5% Hepatopatía crónica 5% Malignidad 10% Deficiencia inmunológica 4%	3 meses Deterioro cognitivo 23% 1 año Deterioro cognitivo 18% Fatiga 38% Dificultades de concentración 25% Olvidos 25% Trastornos del sueño 22% Cefalea 16 % Depresión 6% Ansiedad 29% TEPT 10% Vértigo/mareo 12% Dificultades para caminar/caídas 7%	3 meses Hiposmia/anosmia 45% Neuropatía/miopatía 12% Debilidad muscular adquirida en UCI 6% Neuropatía axonal distal simétrica 5% Neuropatía por compresión 2% GBS 1% 1 año Hiposmia/anosmia, 51% Neuropatía/miopatía 9% Debilidad muscular adquirida en UCI 1% Neuropatía axonal distal simétrica 4% Neuropatía por	NR

								compresión 4% Mialgia 17% Debilidad de las extremidades 17% Sensibilidad alterada 16% Hiposmia 15% Hipoguesia 9% Tinnitus 5%		
Rivera - Izquierdo et al. 2022 (47)	Estudio de cohorte prospectivo	n=453	Media 61.2 años	M 57.4 % F 42.6 %	12 meses después de hospitalización	H	NR	Fatiga 8,2% Cefalea 2,9% Confusión, pérdida de memoria 3,5% Síntomas depresivos 4,9% Síntomas de ansiedad 7,3% Alteraciones del sueño 3,8%	Trastornos de sensibilidad 2,0% Trastornos del movimiento 1,1%	NR

Romero-Duarte et al. 2021(48)	Observación retrospectivo	n=797	Media 63,0 años	M 53.7 %	6 meses del alta	H	HAS 51,3% DM 20,8% Enfermedad cardiovascular 20,6% Neuropatía 13,4% EPOC 5,0% Asma 7,4% ERC 8,7% Enfermedad autoinmune 7,7% Inmunosupresión 4,5% Neoplasia activa 4,0%	Fatiga 22,1% Cefalea 5.3% Alteraciones del movimiento 3,4% Desorientación o confusión 2,6% Síntomas depresivos 4,4% Síntomas de ansiedad 6,8% Trastornos del sueño 4,9%	Polineuropatía relacionada con la UCI 3,1% Parestesia 3,4% Anosmia o disgeusia persistente 7,2%	Debilidad muscular 3,8% Dolor musculoesquelético 15,3%
Taque et al. 2022(49)	Cohorte, retrospectivo	n=1487712	Media 42.5 años	F 57.8 % M 42.2 %	Seguimiento máximo de 27 meses	M	Sobrepeso u obesidad 21.5% HAS 31.6% DM 16.0% Asma 12.8% Trastornos de ansiedad 22.7% Trastornos por uso de sustancias 14.0% Trastornos del estado de ánimo 17.5% Cardiopatías isquémicas 10.1% ERC 7.6% Neoplasias (benignas o malignas) 20.3%	Mayor riesgo de tener un primer diagnóstico neurológico o psiquiátrico, y de ser diagnosticado con un trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, trastorno psicótico, insomnio, déficit cognitivo, demencia, epilepsia o convulsiones, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia intracraneal.	Mayor riesgo de tener una unión mioneural o enfermedad muscular.	NR

Wong-Chew et al. 2022(50)	Estudio observacional longitudinal	n=928	Media 48 años	F 50.5%	90 días después del alta	H	DM 21,2% HAS 23,1% Sobrepeso 38,7% Obesos 37,5%	Fatiga 25% Cefalea 17% Falta de concentración 9,8% Pérdida de memoria 8.4% Bradifrenia 5% Desorientación 2.1% Mareos 6.5% Caminar despacio 4%	Anosmia 3.4% Disgeusia 2.7% Parestesia 10.5%	
Zhang et al. 2021(51)	Retrospectivo, cohorte multicéntrica	n=2433	Media 60,0 años	M 49.5% F 50.5%	Al año de seguimiento	H	HAS 29,3% DM 13,9% Enfermedades cardiovasculares 9,2% Hepatopatías crónicas 5,0% Enfermedades cerebrovasculares 3,4% ERC 2,4% Tumores 1,8%	Fatiga 27,7% Ansiedad 10,4% Mareos 3,3% Dolor de cabeza 2,3%	Cambio de gusto 1,4% Deterioro del olfato 1,3% Mialgia 7,9%	NR

Tabla 1. Características resumidas de estudios sobre manifestaciones neurológicas en condición post COVID. M: masculino, F: femenino, NR: no reportado, H: hospitalizados, A: ambulatorios, M: mixto (ambulatorios + hospitalizados), HAS: hipertensión arterial sistémica, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, TEPT: trastorno de estrés postraumático, UCI: unidad de cuidados intensivos, AVD: actividades de la vida diaria.

Los datos sobre los efectos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 se publican actualmente a un ritmo elevado e incluyen una multitud de síntomas. Estos síntomas a largo plazo se denominan colectivamente "COVID prolongado"(52) y es evidente que tales secuelas tendrán graves consecuencias personales y socioeconómicas (53).

Las manifestaciones neurológicas son una de las múltiples facetas del COVID prolongado. Es importante distinguir las secuelas neurológicas a largo plazo o tardías de COVID-19 de las manifestaciones neurológicas agudas. En la revisión de Stefanou et al. se analizaron 147 estudios, en donde reportaron que las manifestaciones neurológicas más comunes fueron la fatiga, la 'niebla mental', cefalea, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, cambios en el estado de ánimo, alteraciones del olfato o el gusto, mialgias, déficits sensoriomotores y disautonomía (54).

Según el curso de la enfermedad de COVID-19 y la gravedad posterior a la infección, varios estudios epidemiológicos indican que alrededor del 30% al 35% de todos los pacientes con COVID-19 experimentan síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos duraderos que van desde efectos relativamente menores como "niebla mental" hasta complicaciones neurológicas más graves. Premraj et al reportaron síntomas neurológicos en aproximadamente un tercio de los pacientes tres meses después del inicio de la enfermedad aguda por COVID-19 (3,55). Para los profesionales de la salud y los científicos, el impacto neurológico prolongado es un nuevo desafío (14).

En una revisión sistemática y metanálisis se recopilieron más de 50 posibles efectos a largo plazo de la infección por coronavirus. De todos los pacientes con COVID-19 incluidos en el estudio, el 80% experimentó al menos un síntoma persistente. La fatiga fue el síntoma más común, afectando al 58% de los pacientes (5). Estos resultados son consistentes con estudios de cohortes realizados en Italia, Inglaterra y China. La cefalea también se destacó como una queja crónica frecuente, presente en casi el 45% de los pacientes. Otros síntomas

neuropsiquiátricos fueron la anosmia (21%), trastornos de atención (27%), depresión (12%) y ansiedad (13%). Estudios anteriores han establecido una correlación entre la COVID-19 y trastornos como la depresión, ansiedad, confusión y trastorno de estrés postraumático (TEPT) (56).

Korchut et al. llevaron a cabo una revisión sistemática que abarcó 45 estudios y contó con la participación de 9.746 pacientes. En cuanto a las consecuencias neurológicas, se observó que la fatiga y los problemas cognitivos fueron los más frecuentes. Además, la parestesia y la alteración del olfato/gusto se clasificaron como síntomas "más frecuentes", mientras que la cefalea y los mareos se identificaron como síntomas neurológicos "frecuentes". Por otro lado, la mialgia y la visión borrosa se consideraron "posibles consecuencias neurológicas significativas". Se han reportado numerosos estudios que han informado una alta incidencia de fatiga después de la COVID-19 (57,58). De hecho, más del 40% de los más de 6000 pacientes estudiados en 15 artículos diferentes manifestaron experimentar fatiga (14).

En la revisión de Premraj et al. se analizaron 18 estudios con diferentes tipos de diseños, y se analizaron un total de 10.530 pacientes, con 59% de mujeres y una edad promedio de 52 años. Se observó que los pacientes hospitalizados eran mayores que los de la comunidad. Más del 50% de los pacientes fueron hospitalizados durante la fase aguda de la infección, y un 13% requirió cuidados intensivos. Las comorbilidades más comunes fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. La fatiga fue el síntoma más prevalente en el síndrome neurológico posterior a la COVID-19, seguido de la niebla mental, los trastornos del sueño y los problemas de memoria (55).

La prevalencia de malestar psicológico es alta en la fase inicial tras el egreso. Un estudio de 126 sobrevivientes de pacientes con COVID-19 mostró que el 31,0 %, el 22,2 % y el 38,1 % de ellos sufrían estrés, ansiedad y depresión, respectivamente, lo que sugiere que la tasa de angustia psicológica es alta al principio de la convalecencia. Los pacientes gravemente

enfermos que reciben procedimientos complicados, como intubaciones o aquellos que experimentaron complicaciones graves, pueden considerarse de alto riesgo de TEPT (4).

Se ha suscitado una creciente preocupación sobre la función cognitiva en personas recuperadas de la COVID-19. Un estudio de Hampshire et al. evaluó el rendimiento cognitivo de 81,337 participantes, revelando que los deterioros cognitivos eran más pronunciados en aquellos que habían sido hospitalizados. Sin embargo, también se encontraron problemas cognitivos en pacientes no hospitalizados sin dificultades respiratorias informadas (59).

Estela et al. estudiaron una muestra amplia de pacientes con "COVID prolongado", encontrando que los dominios más afectados del SNA en estos pacientes eran la intolerancia ortostática, la disfunción sudomotora, gastrointestinal y pupilomotora (29).

Justificación

A pesar de los avances en los programas globales de vacunación contra el COVID-19, es evidente que todavía nos enfrentamos a la necesidad de convivir con esta enfermedad durante un período de tiempo considerable antes de que se alcance la inmunidad colectiva. A medida que aumenta la literatura científica, se ha observado un mayor enfoque en las manifestaciones neurológicas a largo plazo del COVID-19, principalmente en pacientes hospitalizados. Sin embargo, se ha prestado poca atención a los pacientes ambulatorios y a la población mexicana en particular, y no se han realizado estudios específicos sobre estas manifestaciones en dichos grupos.

La importancia de este estudio radica en conocer cuales son las manifestaciones neurológicas a largo plazo de la infección por COVID-19 y su posible asociación con factores sociodemográficos y comorbilidades. Comprender estas manifestaciones es crucial, ya que pueden generar diferentes grados de restricción funcional en los pacientes que han sobrevivido al SARS-CoV-2.

Al obtener una comprensión más completa de las manifestaciones neurológicas a largo plazo del COVID-19 y su relación con los factores mencionados, este estudio tiene como objetivo brindar información valiosa que contribuya a una mejor atención y manejo de los pacientes afectados. Además, al enfocarse específicamente en la población mexicana y abordar la falta de investigaciones anteriores en este contexto, se espera que los resultados obtenidos sean especialmente relevantes para el sistema de salud local y puedan proporcionar una base para futuras investigaciones y mejoras en la atención médica.

Planteamiento del Problema

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa afectando de manera global a pesar de los avances que se han realizado en su prevención y tratamiento. Recientemente el interés se ha enfocado hacia la condición post-COVID o long-COVID, ya que a pesar de la resolución de la infección aguda los pacientes presentan secuelas y diversas manifestaciones, entre ellas se destacan las afecciones neurológicas del sistema nervioso central, periférico y autónomo, las cuales repercuten en la salud de los pacientes, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las complicaciones neurológicas a largo plazo secundarias a SARS-CoV-2, en pacientes ambulatorios atendidos en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” en el período 2021-2022 y cuál es su asociación con las variables clínicas y sociodemográficas?

Material y Métodos

Periodo y sitio de estudio

De noviembre de 2021 a octubre de 2022 en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Universo de trabajo

Pacientes ambulatorios con antecedente de infección por SARS-CoV-2 demostrada mediante la prueba de RT-PCR, que forman parte del proyecto amplio “Perfil clínico y factores pronósticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el INRLGII”.

Unidad de observación

La fuente de información fue un cuestionario vía remota aplicado a los pacientes ambulatorios de la base de datos que forman parte del proyecto amplio “Perfil clínico y factores pronósticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el INRLGII” del periodo comprendido de noviembre de 2021 a octubre de 2022.

Tipo de estudio

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el INRLGII.

Criterios de selección**Criterios de inclusión:**

- Pacientes ambulatorios con antecedente de infección por SARS-Cov-2 demostrado con RT-PCR que forman parte del proyecto amplio.
- Edad mayor a 18 años.
- Cualquier sexo.
- Aceptación de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Retiro voluntario del protocolo.
- Que el paciente conteste menos del 80% del cuestionario.

Metodología

Tamaño de muestra

Se incluyeron todos los pacientes ambulatorios con antecedente de infección por SARS-CoV-2 demostrado con RT-PCR que entre enero 2021 a octubre 2022 se hayan presentado en el área de atención para pacientes sospechosos de infección por SARS-CoV-2 del servicio de Infectología del INR-LGII.

Tabla 2. Descripción de las variables de estudio y sus escalas de medición

Variable independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad/ Valores	Tipo de variable
Prueba RT-PCR SARS-CoV-2	Determinación de presencia de infección por SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.	Determinación de presencia de infección por SARS-CoV-2 en todo aquel paciente que llegue con sospecha de infección o contacto directo con paciente confirmado o sospechoso	Nominal	Positivo/negativo	Desenlace
Variables clínicas y demográficas	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad/ Valores	Tipo de variable
Edad del paciente	Años que transcurren a partir de la fecha de nacimiento	Años cumplidos al momento de la aplicación del cuestionario	Cuantitativa discreta	Años	Agrupación
Sexo del paciente	Características biológicas y fisiológicas que definen a	Femenino: hembra humana que posee un aparato	Nominal	Femenino/Masculino	Agrupación

	hombres y mujeres.	reproductor especializado. Masculino: seres que producen espermatozoides a raíz del tipo de órganos reproductivos que poseen.			
Hospitalización	Es todo ingreso en un hospital para recibir asistencia médica o médico quirúrgica que suponga, al menos, pasar una noche en el mismo o tener una cama asignada.	Si: Ingresó a hospitalización debido a infección por SARS-CoV-2. No: No ingresó a hospitalización debido a infección por SARS-CoV-2.	Nominal dicotómica	Si/No	Agrupación
Unidad de Terapia Intensiva (UTI)	Es una sección de un hospital o centro de atención médica que proporciona atención a pacientes con problemas de salud potencialmente mortales.	Si: Ingresó a UTI debido a infección por SARS-CoV-2. No: No ingresó a UTI debido a infección por SARS-CoV-2.	Nominal dicotómica	Si/No	Agrupación
Ventilación mecánica asistida (VMA)	Es una medida de soporte vital que se instaura cuando el sistema respiratorio no puede suplir	Si: Requirió VMA debido a infección por SARS-CoV-2. No: No requirió VMA debido a infección por SARS-CoV-2.	Nominal dicotómica	Si/No	Agrupación

	las demandas metabólicas del organismo.				
--	---	--	--	--	--

Signos y síntomas neurológicos	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de una enfermedad	<p>Si (4 a 12 semanas posterior a infección por SARS-Cov-2): Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de una enfermedad que apareció después de las 4 hasta las 12 semanas de padecer infección por SARS-CoV-2.</p> <p>Si (más de 12 semanas posterior a infección por SARS-Cov-2): Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de una enfermedad que apareció después de 12 semanas de padecer infección por SARS-CoV-2.</p> <p>No</p>	Nominal	Mialgias Cefalea Hiposmia/anosmia Ageusia/Disgeusia Convulsiones Desórdenes del sueño (insomnio/somnolencia) Neblina mental Alteraciones en la memoria Cambios en el estado de ánimo (irritabilidad/lanto fácil, decaimiento) Depresión Ansiedad Fatiga Intolerancia al ejercicio Evento Vascular Cerebral Isquémico. Evento Vascular Cerebral Hemorrágico.	Agrupación
--------------------------------	---	--	---------	---	------------

Otras Manifestaciones Neurológicas Post Covid.	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de afectación en sistema nervioso posterior a diagnóstico de COVID 19.	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de afectación en sistema nervioso posterior a diagnóstico de COVID 19, agrupado según cuestionario de la asociación de neurólogos británicos del registro para la determinación y reclutamiento de enfermedades raras (Rare Diseases Ascertainment and Recruitment; RaDAR).	Nominal	Síndromes de tronco encefálico. Desmielinización central. Síndrome Cerebeloso. Vasculitis Cerebral. Encefalitis. Encefalopatía o Delirium. Síndrome Guillain-Barre o variantes. Meningitis. Trastornos de movimiento. Mielitis. Miositis. Síndromes de placa motora. Neuropatía periférica sensitiva. Neuropatía periférica motora. Neuropatía periférica mixta. Radiculitis. Hemorragia subaracnoidea. Cambios visuales. Ninguna.	Agrupación
--	--	---	---------	--	------------

Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	Determinación de enfermedades asociadas además de la enfermedad primaria.	Nominal	Hipertensión Diabetes Obesidad Sobrepeso Hipotiroidismo Rinitis Asma Dislipidemia Síndrome de Cardiopatía Fibromialgia Lupus Artritis reumatoide Arritmia Ninguna	Agrupación
----------------	---	---	---------	---	------------

Análisis estadístico propuesto

Se utilizó estadística descriptiva con promedios y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y frecuencias y proporciones para las variables cualitativas.

Se buscaron asociaciones para las variables cuantitativas mediante la prueba t de Student y Chi Cuadrada para las cualitativas. El análisis estadístico se realizó mediante el empleo del programa SPSS/PC v20. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para una $p < 0.05$.

Descripción de los procedimientos

1. El paciente acudió por primera vez al servicio de infectología para la toma de muestra a través de hisopado nasofaríngeo para detección de infección por SARS-CoV-2. Una vez que se encontró en la base datos del proyecto principal con resultado positivo, se agregó a la base de datos del subproyecto.

2. Se envió el cuestionario vía remota a través de los datos de contacto del paciente, el cuestionario se realizó en la plataforma SurveyMonkey, la cual es un portal seguro con aviso de privacidad y que permitió incorporar la aceptación de consentimiento informado. Este cuestionario se encuentra basado en el realizado por el único estudio de vigilancia epidemiológica de manifestaciones neurológicas del Reino Unido en la plataforma de Rare Diseases Ascertainment and Recruitment (RaDAR). Se realizó de una manera accesible y amigable. Consta de una carta de consentimiento informado específico del subproyecto y 31 preguntas en total. Se realizó el envío vía e-mail o vía telefónica para acceder mediante un enlace o código QR, posteriormente el participante lo contestó vía remota (ver anexos 1 y 2).

3. Al finalizar el cuestionario se realizó el registro de los resultados por el investigador a cargo en una base de datos.

Resultados

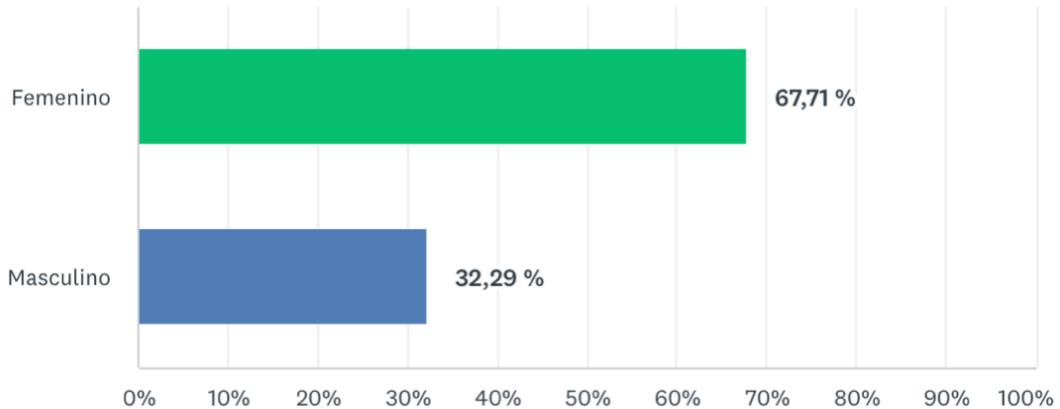
De noviembre de 2021 a octubre de 2022 se envió vía remota el link del cuestionario de manifestaciones neurológicas a los pacientes con prueba RT-PCR positiva (del periodo de enero 2021 a diciembre de 2022) de la base de datos del proyecto amplio “Perfil clínico y factores pronósticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el INRLGII”. De los 2065 cuestionarios enviados vía remota, 192 pacientes completaron el cuestionario.

- **Descripción de variables socio-demográficas:**

Se encontraron edades en un rango de 18-75 años, con una media de 39.45 (Tabla 1). En cuanto a sexo la distribución fue de 130 pacientes del sexo femenino y 62 del masculino (Gráfica 1).

Características clínicas	
Edad, media (rango)	39.45 (18-75) años
Sexo, % (n)	
Femenino	67.71 (130)
Masculino	32.29 (62)

Tabla 1. Características clínicas



Gráfica 1. Distribución de acuerdo con el sexo

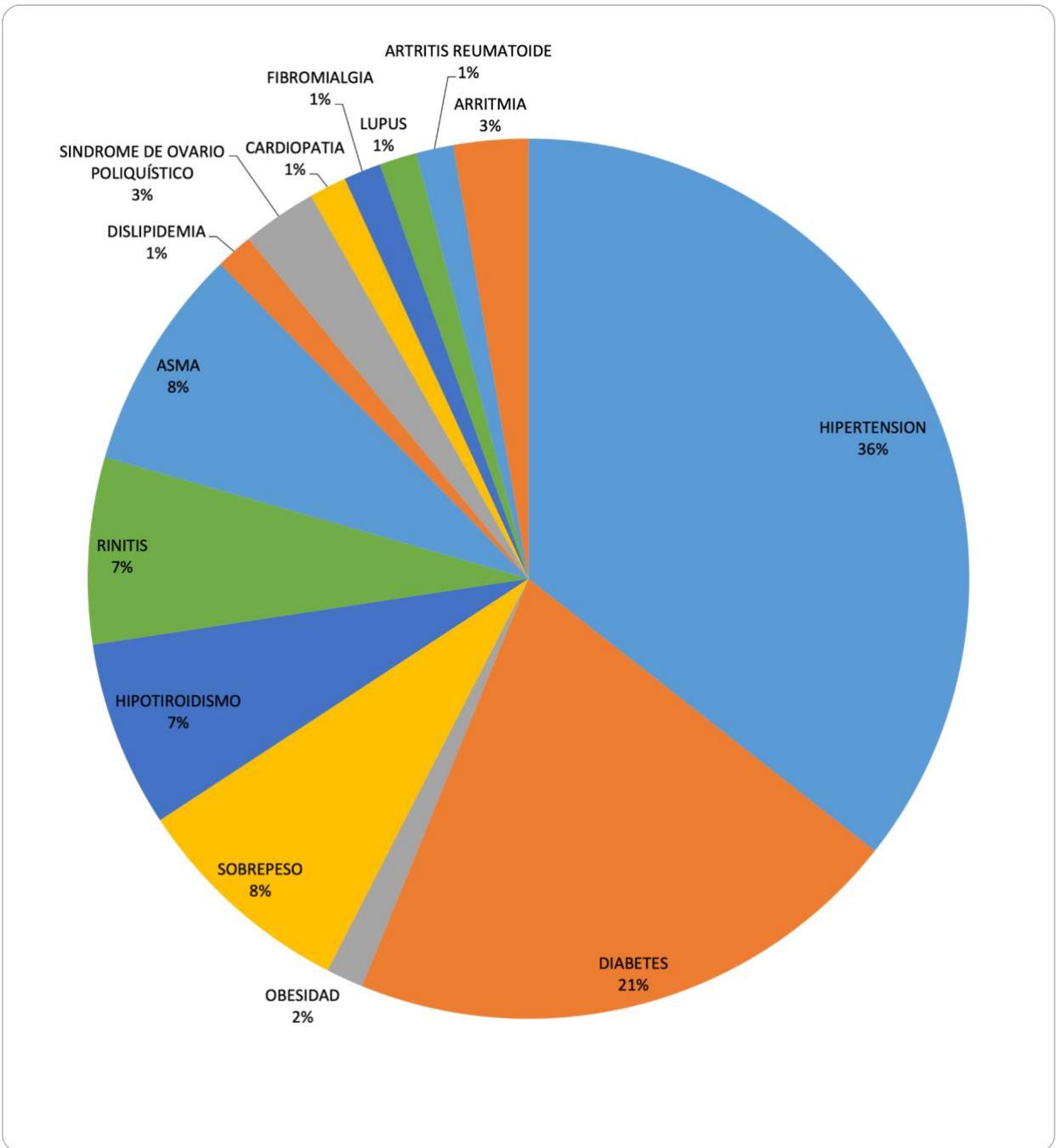
- **Descripción de variables clínicas:**

Respecto a la gravedad de la infección, 4 pacientes requirieron hospitalización, 1 paciente requirió estancia en la Unidad de Terapia Intensiva y un paciente requirió Ventilación Mecánica Asistida (Tabla 2).

Características clínicas	
Requirió hospitalización, % (n)	2.09 (4)
Días de hospitalización, media (rango)	22.6 (6-41)
Requirió estancia en Unidad de Terapia Intensiva (UTI), % (n)	0.52% (1)
Días de estancia UTI	26
Requirió Ventilación Mecánica Asistida (VMA), % (n)	0.52% (1)
Días de VMA	20

Tabla 2. Características clínicas

Con relación a la presencia de comorbilidades, solo 73 pacientes reportaron alguna. Las patologías más frecuentes fueron la hipertensión arterial sistémica con un 36 % y la diabetes mellitus con 21% (Gráfica 2).



Gráfica 2. Distribución de acuerdo con comorbilidades

- **Descripción de manifestaciones neurológicas en condición post-COVID-19:**

En cuanto a los síntomas del SNC se encontró en primer lugar a la fatiga con un total de 120 pacientes (62.5%), seguido en orden de frecuencia descendente de alteraciones en la memoria (48.96%), trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo, neblina mental, cefalea, ansiedad y depresión (Tabla 3).

Síntomas neurológicos de SNC en condición Post-COVID-19	%	n= 192
Fatiga	62.5	120
Alteraciones en la memoria	48.96	94
Trastornos del sueño	45.31	86.99
Alteraciones en el estado de ánimo	43.75	84
“Neblina mental”	43.23	83
Cefalea	39.94	76.68
Ansiedad	36.9	70.84
Depresión	26.4	50.68

Tabla 3. Síntomas neurológicos en el sistema nervioso central (SNC) de condición Post-COVID-19

Por otra parte en los síntomas del SNP se encontró un 38.74% con intolerancia al ejercicio, seguido de la presencia de mialgias 34.3%, alteraciones en el olfato (27.08%), alteraciones en el gusto, alteraciones visuales, neuropatía sensitiva, neuropatía mixta, neuropatía motora, radiculopatía, vértigo y herpes (Tabla 4).

Síntomas neurológicos en SNP de condición Post-COVID-19	%	n= 192
Intolerancia al ejercicio	38.74	74.38
Mialgias	34.3	65.85
Alteraciones en el olfato	27.08	51.99
Alteraciones en el gusto	22.51	43.21
Alteraciones visuales	7.69	14.76
Neuropatía sensitiva	2.2	4.22
Neuropatía mixta	2.2	4.22
Neuropatía motora	1.65	3.168
Radiculopatía, vértigo y herpes	0.55	1.056

Tabla 4. Síntomas neurológicos en el sistema nervioso periférico (SNP) de condición Post-COVID-19

Se buscaron asociaciones entre la gravedad de la infección por COVID-19, variables clínicas y sociodemográficas, y el desarrollo de complicaciones neurológicas. Para las variables cuantitativas mediante la prueba T de Student y Chi Cuadrada para las cualitativas

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el sexo femenino y la presentación de mialgias, cefalea, alteraciones en el sueño, alteraciones en la memoria, cambios en el estado de ánimo, ansiedad, fatiga e intolerancia al ejercicio (ver Tabla 5).

Sexo:			1 mes a 3 meses	> 3 meses	Ausente	Total	n (%) casos sintomáticos totales	p
Sexo:	Masculino	Mialgias	8	3	51	62	11 (17.7)	0.003
	Femenino		31	24	75	130	55 (42.3)	
	N		39	27	126	192		
Sexo:	Masculino	Cefalea	6	4	52	62	10 (16.1)	0.001
	Femenino		38	19	73	130	57 (43.8)	
	N		44	23	125	192		
Sexo:	Masculino	Alteraciones en el sueño	5	12	45	62	17 (27.4)	0.003
	Femenino		31	37	62	130	68 (52.3)	
	N		36	49	107	192		
Sexo:	Masculino	Alteraciones en la memoria	11	10	41	62	21 (33.8)	0.020
	Femenino		35	37	58	130	72 (55.3)	
	N		46	47	99	192		
Sexo:	Masculino	Cambios en el estado de ánimo	5	11	46	62	16 (25.8)	0.002
	Femenino		33	33	64	130	66 (50.7)	
	N		38	44	110	192		
Sexo:	Masculino	Ansiedad	5	9	48	62	14 (22.5)	0.007
	Femenino		32	26	72	130	58 (44.6)	
	N		37	35	120	192		
Sexo:	Masculino	Fatiga	14	17	31	62	31 (50)	0.043
	Femenino		50	37	43	130	87 (66.9)	
	N		64	54	74	192		
Sexo:	Masculino	Intolerancia al ejercicio	10	3	49	62	13 (20.9)	0.001
	Femenino							
	N							

Tabla 5. Asociaciones entre las manifestaciones neurológicas y el sexo.

No se encontró asociación entre el sexo y el resto de manifestaciones neurológicas, aunque se encontró una tendencia del sexo femenino a tener mayor depresión ($p= 0.086$).

Se encontró que individuos con edad de 45.55 ± 10.6 años tienen una presentación estadísticamente significativa de manifestaciones neurológicas ($p= 0.001$), en comparación con los asintomáticos (38.19 ± 11.8 años de edad).

Se buscó asociación entre las comorbilidades y la presentación de manifestaciones neurológicas con la prueba de Pearson, encontrando una asociación significativa entre las alteraciones visuales con la hipertensión arterial sistémica (HAS) en un 20.1% ($p= 0.007$) y con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en un 7.8% ($p= 0.007$). Asimismo se encontró una correlación significativa ($p= 0.025$) de la cefalea con la HAS y la DM2.

Debido a que sólo 4 pacientes requirieron hospitalización y uno estancia en UTI, no se encontraron asociaciones significativas de esta variable con las manifestaciones neurológicas ni con el sexo.

Discusión

En este estudio transversal, observacional y descriptivo, se analizaron las manifestaciones neurológicas presentes en pacientes ambulatorios atendidos en el INRLGII.

En relación a los datos sociodemográficos, se observó que las manifestaciones neurológicas en la condición post-COVID-19 fueron más frecuentes en el sexo femenino (67.71%), similar a lo reportado en un estudio prospectivo realizado en pacientes ambulatorios con síndrome post-COVID-19 (67%) (37). Esto contrasta con lo reportado en otro estudio transversal de manifestaciones neurológicas a largo plazo de COVID-19 en pacientes que fueron hospitalizados, en donde la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino y solo 30.3% del femenino (45).

En el grupo de pacientes ambulatorios estudiados, se observó una mayor presentación de manifestaciones neurológicas en individuos de 45.55 ± 10.6 años de edad en comparación con los asintomáticos (38.19 ± 11.8 años) ($p=0.001$). Por otro lado, un estudio señaló que la edad promedio de los pacientes con antecedentes de hospitalización que presentaron

manifestaciones neurológicas fue de 67.3 ± 12.3 años para enfermedad moderada y de 63.2 ± 11.2 años para enfermedad severa (45).

Además, se identificó una correlación estadísticamente significativa entre las manifestaciones neurológicas (mialgias, cefalea, alteraciones en el sueño, alteraciones en la memoria, cambios en el estado de ánimo, ansiedad, fatiga e intolerancia al ejercicio) y el sexo femenino. Estos resultados concuerdan con los hallazgos reportados en estudios previos (51, 53, 60, 61).

Por otra parte no se encontraron asociaciones significativas entre la hospitalización o estancia en UCI con las manifestaciones neurológicas ni con el sexo, esto es atribuido a que la mayoría de los pacientes analizados no requirieron hospitalización. De acuerdo con la literatura, en diversos estudios describen en sus antecedentes y desenlaces una mayor prevalencia de manifestaciones neurológicas post-covid en pacientes que requirieron de hospitalización, no obstante en otros estudios se presentan estas manifestaciones en un porcentaje similar en pacientes ambulatorios (34, 43, 62).

Nuestros resultados pueden deberse a que los pacientes con COVID-19 en la comunidad generalmente son más jóvenes que los que se encuentran en los hospitales, sin embargo en armonía con nuestros hallazgos, un metaanálisis publicado en 2022 sobre manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas a mediano y largo plazo, reportó que la hospitalización no aumentó la frecuencia de manifestaciones neurológicas en condición post-COVID-19 en relación con pacientes no hospitalizados (4, 55, 62, 63).

Referente a la presencia de comorbilidades, los hallazgos son similares a lo reportado por la literatura, encontrando mayor prevalencia de pacientes con hipertensión arterial sistémica en un 26.36% (comparado con un rango reportado en la literatura de 17 a 51.3%) y de diabetes mellitus 15.21% (comparado con un rango de 7 a 32%)

(19,34,38,40,42,43,46,48–51) Se observó una asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones visuales ($p = 0.007$), así como en la presentación de cefalea ($p = 0.025$) y la presencia de hipertensión y diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a las manifestaciones en el SNC encontramos en primer lugar a la fatiga con un 62.5%, similar a lo reportado en la mayoría de la literatura, seguido en orden de frecuencia descendente de alteraciones en la memoria con 48.96%, trastornos del sueño 45.31%, alteraciones del estado de ánimo 43.75%, neblina mental 43.23%, cefalea 36.94%, ansiedad 36.9% y depresión 26.4%, estos hallazgos son consistentes con los últimos metaanálisis realizados sobre estas manifestaciones (5, 14, 54–56).

En un estudio realizado en UK reportaron la presencia de manifestaciones neurológicas en >70% de sobrevivientes 4 meses post-COVID, siendo la más relevante la fatiga con un 58%, después la cefalea con 44% y los trastornos de la atención con un 27% (53). En un metaanálisis publicado en 2022 encontraron los siguientes datos: Fatiga 37%, neblina mental 32%, trastornos del sueño 31%, alteraciones en la memoria 28%, alteraciones de la atención 21.84% (55).

La fatiga por COVID-19 a largo plazo se relaciona con la inflamación crónica cerebral y de las uniones neuromusculares, también se ha asociado a una serie de factores psicológicos y sociales, con una mayor prevalencia en el sexo femenino y con el diagnóstico preexistente de depresión y/o ansiedad. Además, la fatiga ha sido identificada como la manifestación neurológica más frecuentemente reportada en diversas revisiones sistemáticas (24, 51, 53, 60).

Con respecto a las alteraciones en la memoria encontramos su presencia en 48.96% de los pacientes, siendo esta una presentación mayor a la reportada por la literatura (2.5-36%) (53). Anatómicamente, las alteraciones cognitivas y la pérdida de memoria se asocia con

hipometabolismo en la circunvolución parahipocampal, el tálamo y parte de la sustancia blanca por daño hipóxico en estas áreas, a la infiltración viral en el SNC y el daño celular mediado por citocinas inflamatorias (4).

Se ha reportado que de los 30 días a 100 días de seguimiento hay mejoría de la memoria post-COVID-19 (64) sin asociaciones a género, enfermedad psiquiátrica previa o duración de hospitalización (65). En nuestro estudio se encontraron estas alteraciones en 55.3% de los pacientes femeninos ($p=0.020$) y en 40.3% de masculinos.

Respecto a las alteraciones del sueño, en la literatura se reporta que la severidad en la fase aguda es un predictor para alteraciones del sueño (49,58,66). En esta investigación encontramos al 99.48% de pacientes con severidad leve. Se ha reportado también mejoría del insomnio 3 meses Post-COVID (64, 67).

En esta revisión se encontró una prevalencia de 45.31% para alteraciones del sueño, por lo que en promedio tiene la misma presentación que a nivel internacional (31%). Se ha reportado que el sexo femenino es un factor de riesgo para alteraciones del sueño (51), lo que coincide con nuestros hallazgos, reportando esta manifestación en 52.3% de pacientes femeninos ($p= 0.003$) y en 27.4% de masculinos. Sin embargo es importante evaluar los efectos directos de la pandemia y la contingencia que han incrementado por sí solas las alteraciones en el sueño, con presencia de insomnio en 20% de la población.

Con relación a los síntomas neurológicos en el SNP los más prevalentes fueron la intolerancia al ejercicio con 38.74%, mialgias 34.3%, alteraciones en el olfato 27.08%, y alteraciones en el gusto 22.51%. Las alteraciones en el olfato y gusto se han reportado como síntomas persistentes en hasta 27 % de los pacientes después de la fase aguda, los porcentajes hallados en este estudio son similares a los reportados en un metaanálisis de

2022, en donde se reportaron mialgias en 18%, anosmia en el 12% y disgeusia en 10% de los pacientes (22, 55).

Conclusión

En conclusión, las complicaciones neurológicas derivadas del COVID-19 no se limitan a efectos agudos, sino que también pueden tener consecuencias sostenidas en el sistema nervioso, afectando la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes. Se encontró que el sexo femenino y una edad promedio de 45 años se asociaron con una mayor presentación de manifestaciones neurológicas. Además, se observó que la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus tipo 2 se correlacionaron con alteraciones visuales y cefalea en el periodo post-COVID-19.

La infección por SARS-CoV-2 ha demostrado tener efectos a largo plazo en la salud de los pacientes, con manifestaciones neurológicas persistentes. En este estudio las manifestaciones más frecuentes en el SNC fueron la fatiga (62.5%), alteraciones en la memoria (48.96%) y trastornos del sueño (45.31%); mientras que en el SNP destacan la intolerancia al ejercicio (38.74%), mialgias (34.3%) y alteraciones en el olfato (27.08%).

La infección por COVID-19 provoca deficiencias en múltiples órganos, y un número considerable de pacientes experimentan el síndrome de COVID-19 prolongado. La detección temprana de estos síntomas y una intervención oportuna pueden desempeñar un papel crucial en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Los resultados obtenidos plantean preocupaciones tanto para los pacientes como para los proveedores de servicios y las políticas de salud, ya que es probable que muchos pacientes desarrollen la condición post-COVID-19 y puedan requerir apoyo y tratamiento a largo plazo.

El proceso de rehabilitación en estos pacientes supone un desafío, dado que la condición post-COVID-19 debe ser evaluada de manera personalizada, en función de la lesión de los órganos diana.

Limitaciones y perspectivas

Debido a que este estudio se realizó en un Hospital de Alta especialidad, existe una restricción en las características de la población. Otra limitación de este estudio es que es de tipo descriptivo y se obtuvieron los datos a través de un cuestionario, por lo que son necesarios estudios prospectivos multicéntricos de sujetos con condición post-COVID-19 con grupos de comparación apropiados para identificar factores de riesgo y realizar modelos predictivos de acuerdo a la presentación de la enfermedad. Lo anterior permitirá evaluar el impacto de intervenciones específicas así como el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía

1. Munipalli B, Seim L, Dawson NL, Knight D, Dabrh AMA. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): a meta-narrative review of pathophysiology, prevalence, and management. *SN Compr Clin Med*. 2022 Apr 4;4(1).
2. Carmona-Torre F, Mínguez-Olaondo A, López-Bravo A, Tijero B, Grozeva V, Walcker M, et al. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies. Vol. 13, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
3. Zhao Yuhai, Jaber Vivian R., Lukiw Walter J. SARS-CoV-2, long COVID, prion disease and neurodegeneration [Internet]. Available from: <https://www>.
4. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long covid-19 syndrome: A comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. Vol. 9, *Biomedicines*. MDPI AG; 2021.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis *Correspondence to*. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
6. Siordia JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jun 1;127:104357.
7. Iwasaki Akiko, Putrino David. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis*. 2022 Apr 1;
8. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Vol. 21, *Nature Reviews Microbiology*. Nature Research; 2023. p. 133–46.
9. Arriola Torres LF, Palomino Taype KR. Neurological manifestations of COVID-19: A literature review. Vol. 12, *Neurologia Argentina*. Ediciones Doyma, S.L.; 2020. p. 271–4.

10. Gasmi A, Tippairote T, Kumar Mujawdiya P, Asma &, Benahmed G, Menzel A, et al. Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection. 2035; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02070-6>
11. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 552–5.
12. Chu H, Chan JFW, Yuen TTT, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020 May;1(1):e14–23.
13. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. Vol. 19, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 767–83.
14. Korchut A, Rejdak K. Late neurological consequences of SARS-CoV-2 infection: New challenges for the neurologist.
15. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul 1;7(7):611–27.
16. De Luca P, Di Stadio A, Colacurcio V, Marra P, Scarpa A, Ricciardiello F, et al. Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2022;42:S87–93.
17. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-19. Vol. 21, *Journal of Integrative Neuroscience*. IMR Press Limited; 2022.
18. Pergolizzi J V., Raffa RB, Varrassi G, Magnusson P, LeQuang JA, Paladini A, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19: a narrative review. Vol. 134, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 395–405.

19. 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 Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683–90.
20. Goldstein JR, Lee RD. Demographic perspectives on the mortality of COVID-19 and other epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 8;117(36):22035–41.
21. Dewanjee S, Vallamkondu J, Kalra RS, Puvvada N, Kandimalla R, Reddy PH. Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. Vol. 58, *Molecular Neurobiology.* Springer; 2021. p. 4694–715.
22. Taga A, Lauria G. COVID-19 and the peripheral nervous system. A 2-year review from the pandemic to the vaccine era. Vol. 27, *Journal of the Peripheral Nervous System.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 4–30.
23. Hassani M, Fathi Jouzdani A, Motarjem S, Ranjbar A, Khansari N. How COVID-19 can cause autonomic dysfunctions and postural orthostatic syndrome? A Review of mechanisms and evidence. *Neurol Clin Neurosci.* 2021 Nov;9(6):434–42.
24. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. Vol. 374, *The BMJ.* BMJ Publishing Group; 2021.
25. Rudroff T, Kamholz J, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD. Post-covid-19 fatigue: Potential contributing factors. *Brain Sci.* 2020 Dec 1;10(12):1–7.
26. Hanganu AR, Constantin A, Moise ES, Niculae CM, Olaru ID, Băicuș C, et al. Peripheral nervous system involvement associated with COVID-19. A systematic review of literature. *PLoS One.* 2023 Apr 1;18(4):e0283827.
27. Beltrán-Corbellini, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020 Sep 1;27(9):1738–41.

28. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoïn A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Vol. 12, *Viruses*. MDPI AG; 2019.
29. Erdal Y, Atalar AC, Gunes T, Okluoglu T, Yavuz N, Emre U. Autonomic dysfunction in patients with COVID-19. *Acta Neurol Belg*. 2022 Aug 1;122(4):885–91.
30. Fedorowski A, Sutton R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2023.
31. Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19. Vol. 97, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E2269–81.
32. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Vol. 26, *CNS Neuroscience and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 499–501.
33. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. Vol. 419, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2020.
34. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2021.
35. Andrews PJ, Pendolino AL, Ottaviano G, Scarpa B, Grant J, Gaudio P, et al. Olfactory and taste dysfunction among mild-to-moderate symptomatic COVID-19 positive health care workers: An international survey. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Dec 1;5(6):1019–28.
36. Ballering A V., van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *The Lancet*. 2022 Aug 6;400(10350):452–61.

37. Boesl F, Audebert H, Endres M, Prüss H, Franke C. A Neurological Outpatient Clinic for Patients With Post-COVID-19 Syndrome — A Report on the Clinical Presentations of the First 100 Patients. *Front Neurol*. 2021 Sep 16;12.
38. Carfi Angelo, Bernabei Roberto, Landi Francesco. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020. p. 602–3.
39. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug 1;38.
40. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021 Jul 15;426.
41. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers.” *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 May 1;8(5):1073–85.
42. Kanberg N, Simrén J, Edén A, Andersson LM, Nilsson S, Ashton NJ, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine*. 2021 Aug 1;70.
43. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Dec 1;93(12):6566–74.
44. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-covid syndrome? A study on the persistence of neurological, psychological and physiological symptoms. *Healthcare (Switzerland)*. 2021 May 1;9(5).
45. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, Zoppi N, Bonzi G, Sattin D, et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurological Sciences*. 2021 Dec 1;42(12):4903–7.

46. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Lindner A, Kofler M, Ianosi BA, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol*. 2022 Jun 1;29(6):1685–96.
47. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, de Alba IGF, Ortiz-González-Serna R, Serrano-Ortiz Á, Fernández-Martínez NF, et al. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes—a multicentre cohort study. *BMC Med*. 2022 Dec 1;20(1).
48. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021 Dec 1;19(1).
49. Taquet M, Sillett R, Zhu L, Mendel J, Campilison I, Dercon Q, et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry*. 2022 Oct 1;9(10):815–27.
50. Wong-Chew RM, Rodríguez Cabrera EX, Rodríguez Valdez CA, Lomelin-Gascon J, Morales-Juárez L, de la Cerda MLR, et al. Symptom cluster analysis of long COVID-19 in patients discharged from the Temporary COVID-19 Hospital in Mexico City. *Ther Adv Infect Dis*. 2022 Jan 1;9.
51. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B, et al. Symptoms and Health Outcomes among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year after Discharge from Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021 Sep 29;4(9).
52. Yelin Dana, Wirtheim Eytan, Vetter Pauline, Kalil Andre C, Bruchfeld Judith, Runold Michael, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1265–73.

53. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. Vol. 97, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2021. p. 328–48.
54. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. Vol. 13, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. SAGE Publications Ltd; 2022.
55. Premraj L, Kannapadi N V., Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. Vol. 434, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2022.
56. Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. Vol. 21, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2022.
57. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020 Nov 1;15(11 November).
58. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
59. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021 Sep 1;39.
60. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2021 Jul 1;6.
61. Wong MCS, Huang J, Wong YY, Wong GLH, Yip TCF, Chan RNY, et al. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023 Mar 7;9:e42315.

62. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: Retrospective cohort study. *The BMJ*. 2021 May 19;373.
63. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. 2021 Mar 1;82(3):378–83.
64. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021 Apr 1;199(2):113–9.
65. Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2020.
66. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr 1;27(4):626–31.
67. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021 May 1;94:138–47.

Anexos

Anexo 1. Carta de consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la Investigación: Complicaciones neurológicas secundarias a SARS-CoV-2, en pacientes ambulatorios atendidos en el Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”

Nombre del Investigador Principal: **Marlene A. Rodríguez Barragán**

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación?

Servicio de **rehabilitación neurológica** ubicado en el tercer piso de Medicina de Rehabilitación del INRLGII.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Describir las manifestaciones en el sistema nervioso de las personas que han tenido infección por coronavirus en el INRLGII.

3. ¿Por qué es importante esta investigación?

Actualmente no existe evidencia suficiente que demuestre las secuelas secundarias a la infección por coronavirus en el sistema nervioso, durante y posterior a la enfermedad.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación?

-Mayor a 18 años

-Prueba RT-PCR para coronavirus positiva o

-Prueba RT-PCR negativa, con síntomas y signos médicos sugestivos de la enfermedad.

5. ¿Estoy obligado a participar?

Su participación es **voluntaria, anónima y confidencial**; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y **no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención** en el INRLGII

6. ¿En qué consistirá mi participación y cuánto durará?

Se aplicará una entrevista vía remota, con un tiempo aproximado de 15 minutos.

7. ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte de esta investigación?

El principal beneficio es que contribuirá en mejorar el conocimiento de la enfermedad, con lo cual se podrán establecer estrategias de evaluación y manejo para pacientes con manifestaciones neurológicas secundarias a infección por coronavirus.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio de lo que me propone esta investigación?

Este apartado no aplica al tratarse de un estudio observacional.

9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación?

Las pruebas efectuadas no le confieren un mayor riesgo que el de una consulta habitual.

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación?

No tendrá molestia durante o posterior a su participación.

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación?

No recibirá compensación monetaria alguna por su participación.

12. ¿Tendrá algún costo para mí participar en esta investigación?

No tendrá ningún costo adicional.

13. Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación, de dejar de participar en la investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención en el INRLGII.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la Investigación? Se eliminará su participación en caso de no continuar con el seguimiento por los servicios Medicina de Rehabilitación.

15. ¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o ser presentados en congresos.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación?

Puede contactar a los investigadores principales: ni

- Dra. Marlene A. Rodríguez Barragán – Tel 5559991000 ext. 13405
- Dra. Jimena Quinzanos Fresnedo – Tel. 55 59991000, ext. 13410

Aclaraciones: Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del INRLGII

Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.

En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma.

Accedo a compartir mi información por vía de la tecnológica establecida, con un profesional que será el receptor de la misma.

Entiendo que excepcionalmente puede verse vulnerada la información otorgada en cuanto a su privacidad o confidencialidad.

Al inicio de la entrevista vía remota el médico me consultará si estoy de acuerdo o no con los términos del presente protocolo de consentimiento, el cual quedará registrado.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO

Yo manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción.

Anexo 2. Cuestionario en la plataforma SurveyMonkey

*** 1. ACEPTA PARTICIPAR EN EL CUESTIONARIO COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS COVID-19?**

SI ACEPTO PARTICIPAR

NO ACEPTO PARTICIPAR

0 de 31 respondidas

CUESTIONARIO COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS COVID-19

*** 2. NOMBRE COMPLETO**

M

Aceptar

1 de 31 respondidas

*** 3. Edad:**

2 de 31 respondidas

*** 4. Género:**

Femenino

Masculino

3 de 31 respondidas

* 5. Contacto (número de teléfono y/o correo electrónico): 

4 de 31 respondidas

* 6. Fecha de diagnóstico de infección por COVID 19 (DD/MM/AAAA) Ejemplo: 31/10/2020. Si no recuerda fecha de diagnóstico colocar mes y/o año 

5 de 31 respondidas

7. ¿Requirió hospitalización? 

Si

No

6 de 31 respondidas

8. Escriba el número de días de hospitalización. Si no estuvo hospitalizado escriba NA (no aplica) 

7 de 31 respondidas

9. ¿Requirió admisión a UTI?
(Unidad de Terapia Intensiva)? 

Si

No

8 de 31 respondidas

10. Escriba el número de días de estancia en UTI. Si no estuvo en UTI escriba NA (no aplica) 

9 de 31 respondidas

11. ¿Requirió ventilación mecánica invasiva (estar intubado)? 

Si

No

10 de 31 respondidas

12. Escriba el número de días con uso de ventilación mecánica invasiva. Si no requirió ventilación mecánica, escriba NA (no aplica). 

11 de 31 respondidas

* 13. ¿Cuenta con alguna manifestación neurológica **antes** del diagnóstico de COVID 19? (pérdida del olfato o gusto, dolor de cabeza, vértigo, temblor, alteración en la visión, alteraciones en memoria) 

- Si
- No

12 de 31 respondidas

14. Si contesto "SI", especifique cuál es la manifestación neurológica? Si contestó "NO" escriba NA (no aplica) 

13 de 31 respondidas

Presentó o continua presentando alguna de las siguientes complicaciones neurológicas POSTERIOR a la infección por COVID-19? 

Aceptar

14 de 31 respondidas

15. Dolor muscular (Mialgias) 

- Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)
- Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)
- No

14 de 31 respondidas

16. Dolor de cabeza (cefalea) 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

15 de 31 respondidas

17. Pérdida o disminución del olfato 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

16 de 31 respondidas

18. Pérdida o disminución del gusto 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

17 de 31 respondidas

19. Convulsiones 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

18 de 31 respondidas

* 20. Desórdenes del sueño.
(insomnio, somnolencia) 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

19 de 31 respondidas

21. Lentitud de pensamiento 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

20 de 31 respondidas

22. Alteraciones en la memoria
(fallas de memoria) 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

21 de 31 respondidas

* 23. Cambios en el estado de ánimo (irritabilidad, llanto fácil, decaimiento) 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

22 de 31 respondidas

24. Depresión 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

23 de 31 respondidas

25. Ansiedad 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

24 de 31 respondidas

26. Fatiga. 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

25 de 31 respondidas

27. Intolerancia al ejercicio 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

26 de 31 respondidas

* 28. Evento Vascular Cerebral Isquémico (EVC, "infarto cerebral") 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

27 de 31 respondidas

* 29. Evento Vascular Cerebral Hemorrágico (EVC, "derrame cerebral") 

Si (1 mes a 3 meses después del inicio de síntomas)

Si (más de 3 meses después del inicio de síntomas)

No

28 de 31 respondidas

30. Ha sido diagnosticado con alguna de las siguientes enfermedades posterior a padecer infección por COVID-19? 

Síndromes de tronco encefálico.

Desmielinización central.

Síndrome Cerebeloso.

Vasculitis Cerebral.

Encefalitis

29 de 31 respondidas

31. Si seleccionó "OTRA" especifique que diagnóstico recibió. Si no selecciono esa casilla escriba NA (no aplica). 

29 de 31 respondidas

Encefalopatía o Delirium.

Síndrome Guillain-Barre o variantes.

Meningitis.

Trastornos de movimiento.

Mielitis.

Miositis.

Síndromes de placa motora.

Neuropatía periférica sensitiva (alteración en sensibilidad de

29 de 31 respondidas

Neuropatía periférica motora (alteración en fuerza de brazos y/o piernas)

Neuropatía periférica mixta (alteración en sensibilidad y fuerza de brazos y/o piernas)

Radiculitis.

Hemorragia subaracnoidea.

Cambios visuales

Ninguna

Otra

29 de 31 respondidas