

# Trastornos neuropsiquiátricos asociados al Covid persistente

Mario Díaz S.<sup>(1)</sup>, Gustavo Moreira G.<sup>(2)</sup>, Felipe Núñez A.<sup>(2)</sup>, Felipe Ahumada M.<sup>(2)</sup>, Emilia Durán R.<sup>(3)</sup>, Antonella Regular S.<sup>(2)</sup>, Constanza Martínez M.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile

<sup>(2)</sup>Estudiante de Medicina, Universidad de Santiago de Chile

## SUMMARY

Persistent COVID (PC) is the term used to describe a multisystemic and multifactorial entity, which follows acute SARS-CoV-2 infection. Symptoms must persist for three months or more to define this disorder. The clinical manifestations are variable and nonspecific, but have a great impact on the quality of life of patients. Neuropsychiatric symptoms are commonly reported in CP, mostly chronic fatigue, cognitive disorders, attention disorders, among others. The pathophysiological mechanisms are not fully known, but the most described are hypoxia related neuronal damage, microvascular lesions, a persistent proinflammatory state, activation of latent viral infections, and alteration of the blood-brain barrier. There are no specific complementary tests to confirm the diagnosis of CP. There is also no specific treatment to date and most therapies are aimed at relieving symptoms and improving quality of life. This article provides a comprehensive bibliographic review of the most common neuropsychiatric manifestations of CP, including its probable pathophysiological mechanisms and the therapies proposed to date.

**Keywords:** persistent Covid, long Covid, post-acute Covid, SARS-CoV-2, neuropsychiatric disorders

**Fecha recepción: 25 octubre 2024 | Fecha aceptación: 18 noviembre 2024**

## INTRODUCCIÓN

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a la fecha cerca de 770 millones de personas han sido infectadas por el virus SARS-CoV-2 y se estima que alrededor de 7 millones de personas han fallecido a consecuencia de la enfermedad.

En la fase aguda de la infección por Covid-19, la afección característica es una neumonía con distintos grados de severidad clínica; sin embargo, el virus también induce una respuesta inflamatoria sistémica que genera una serie de complicaciones extrapulmonares, entre las que se incluyen afecciones al sistema nervioso.

El rápido desarrollo de terapias más efectivas, en conjunto con el inicio de campañas de vacunación, permitió disminuir las tasas de mortalidad y morbilidad en un lapso de pocos años; sin embargo, con el curso del tiempo también se comenzaron a identificar pacientes con síntomas persistentes después de haber superado la fase aguda de la infección.

A la fecha no existe un consenso para definir esta condición post-Covid-19. La OMS sugiere que el diagnóstico debe establecerse al menos tres meses posteriores al inicio de la infección y los síntomas deben persistir al menos dos meses. Además, dichos síntomas no pueden ser explicados por alguna otra condición médica. Al igual que en la fase aguda, es una afección multisistémica que daña seriamente la calidad de vida de los pacientes<sup>(1)</sup>.

Por otra parte, se utilizan distintos términos en la literatura médica para referirse a esta condición. Los más comunes son “long-Covid”, “síndrome postagudo del Covid-19” y “Covid persistente” (CP). Esta última es la que ocuparemos en la siguiente revisión<sup>(2)</sup>.

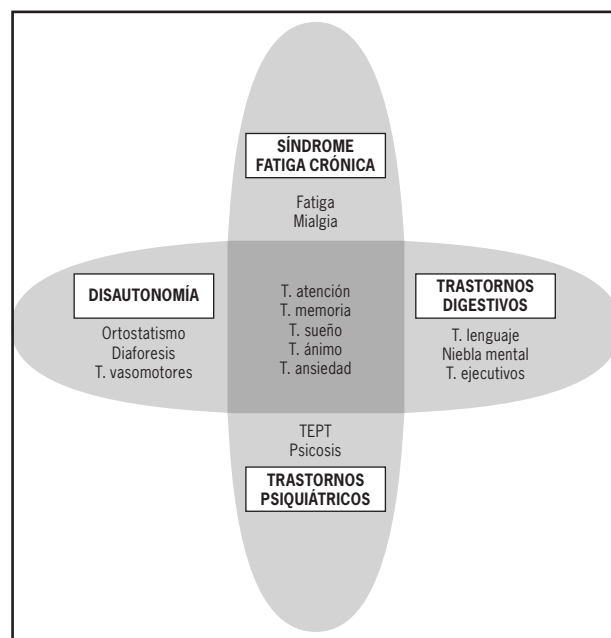
Los síntomas neuropsiquiátricos relacionados al Covid persistente (SNP-CP) son probablemente los más comúnmente referidos. Es importante señalar que el haber tenido un cuadro agudo de carácter leve o el haber sido vacunado previamente, no excluye la posibilidad de desarrollar SNP-CP<sup>(3)</sup>.

La prevalencia de SNP-CP es muy variable debido a una alta heterogeneidad, tanto en el tiempo de seguimiento como en las características demográficas de los pacientes estudiados<sup>(4,5)</sup>.

Premraj y cols, en un metanálisis de 19 estudios, con un total de 11.324 pacientes con más de 12 semanas de evolución, muestran una alta prevalencia de estos síntomas en pacientes con CP (fatiga

37%, “niebla mental” 32%, trastorno de la atención 22%, mialgia 18%, anosmia 12%, disgeusia 11%, cefalea 10%, trastornos del sueño 31%, ansiedad 23% y depresión 12%)<sup>(6)</sup>. Otro estudio encontró que el 87.4% de los pacientes comunicaban la persistencia de al menos un síntoma neuropsiquiátrico.

En los países latinoamericanos la prevalencia de SNP-CP es alta (31,5% del total de los pacientes). Los trastornos más frecuentes son insomnio (43,07%), alteraciones de la memoria (38,24%), trastorno de estrés postraumático (31,78%), ansiedad (18,72%) y depresión (16,23%)<sup>(7)</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Principales síntomas compartidos en los distintos trastornos relacionados a Covid persistente  
TEPT: trastorno de estrés postraumático

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión descriptiva-narrativa de artículos académicos referidos a los SNP-CP entre enero 2020 y mayo 2024. El objetivo principal de la revisión es describir, con fines principalmente docentes, el estado de conocimiento médico actual

respecto a este tipo de trastorno. Los autores realizaron una búsqueda bibliográfica en PUBMED de artículos publicados en inglés, utilizando las siguientes palabras claves: “long-Covid”, “post-Covid” “post acute Covid syndrome”. Se realiza posteriormente una selección de los artículos que se refieren a los SNP-CP en adultos. Se incluyen ensayos clínicos, revisiones narrativas, descripción de casos y revisiones sistemáticas. Sólo se considerarán aquellos artículos en los que fue posible conseguir el texto *in extenso*.

## RESULTADOS

Se encontraron un total de 239 artículos, de los cuales 64 fueron escogidos por los autores para la presente revisión (máximo permitido en esta editorial). Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisiones narrativas y artículos de investigación. Los artículos que se referían a los SNP-CP se dividieron en los siguientes temas: manifestaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos, exámenes complementarios y tratamiento.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS A CP

#### Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM)

Corresponde a un trastorno crónico que cursa con una sensación prolongada de cansancio y falta de energía que no alivia con el reposo. La prevalencia estimada dentro de los pacientes con SNP-CP está en torno al 63%. La fatiga se asocia a múltiples síntomas sistémicos e inespecíficos como dificultad para concentrarse (81%), mialgias (55%), depresión/ansiedad (47%), trastornos del sueño (33%) y alteraciones de la memoria (32%). Todos estos síntomas son lo suficientemente intensos como para limitar seriamente la calidad de vida de los pacientes<sup>(8,9)</sup>.

Las causas del SFC/EM no se conocen completamente, pero desde antes del inicio de la pandemia por Covid-19 se relacionaba a una enfermedad infecciosa previa, especialmente de origen viral.

Debido a la ausencia de un biomarcador específico, el diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico. La fatiga puede ser objetivada por cuestionarios, así como la aplicación de pruebas de evaluación de rendimiento físico y cognitivo. En el caso de pacientes que han sufrido infección por Covid-19 el diagnóstico puede pasar inadvertido o retrasarse, ya que es frecuente confundirlo con otros trastornos neuropsiquiátricos.

Los factores de riesgo para desarrollar el SFC/EM incluyen el sexo femenino, la presencia de comorbilidad psiquiátrica, obesidad y haber debutado tempranamente con más de 5 síntomas de Covid-19<sup>(10)</sup>.

El tratamiento del SFC/EM es multidimensional, destacando terapias no farmacológicas que incluyen terapia cognitivo-conductual, musicoterapia, yoga y acupuntura. Este tipo de terapias han demostrado beneficios, incluso cuando se realizan en sesiones grupales. Otros tipos de tratamiento indicados incluyen el uso de cámara hiperbárica y la terapia kinésica integral. Fármacos como la fisostigmina y los antidepresivos ISRS pueden aliviar la fatiga<sup>(11)</sup>.

#### Trastornos cognitivos

Los trastornos de la cognición son muy frecuentes en el CP. Los pacientes los mencionan como una “niebla mental”, un término que lleva a confusión al no corresponder a una definición médica formal. El deterioro cognitivo se suele confundir con fatiga, ansiedad y trastornos del ánimo. Los pacientes que padecen formas graves de la infección por Covid-19 tienen un mayor riesgo de cursar con alteraciones cognitivas persistentes. En estos casos

las alteraciones cerebrales secundarias a la hipoxia y al daño vascular explican la mayoría de los síntomas; sin embargo, las quejas cognitivas también son referidas por pacientes que sufrieron una infección leve o asintomática<sup>(12,13)</sup>.

Existen importantes diferencias en la prevalencia de los trastornos cognitivos en pacientes con CP que varían entre un 27% y un 94%. Un bajo porcentaje de pacientes persisten sintomáticos después de un año<sup>(14-16)</sup>.

En pacientes con SNP-CP, el tipo de afecciones cognitivas es variable, sin un patrón específico.

Un estudio de 740 pacientes encontró que el 18% tenían una reducción en la velocidad de procesamiento; 16%, disfunción ejecutiva; 15%, problemas de fluidez fonémica; 24%, problemas de memoria y 23%, dificultades para evocar<sup>(17)</sup>.

Otro metaanálisis de 47 estudios en pacientes evaluados después de las 12 semanas de la infección por Covid-19, encontró que los dominios más afectados fueron atención (45%), memoria episódica (45%), funciones ejecutivas (45,5%) y velocidad de procesamiento (20%)<sup>(18)</sup>.

Algunos estudios relacionan las fallas de memoria en pacientes con CP a una reducción del volumen de áreas cerebrales, especialmente del hipocampo, el que sería más vulnerable a un daño directo por el virus SARS-CoV-2 debido a su estrecha relación anatómica con el bulbo olfatorio. Otros estudios con imágenes funcionales demuestran que en estos pacientes se observan distintas regiones cerebrales con hipometabolismo<sup>(19)</sup>.

También se ha planteado que los trastornos cognitivos persistentes post-Covid-19 aumentan el riesgo de sufrir una enfermedad de Alzheimer, pero es muy difícil demostrar una relación causal<sup>(20)</sup>.

## Cefalea

La cefalea es un síntoma común en la etapa aguda de la infección por Covid-19, especialmente en pacientes jóvenes. Su prevalencia varía entre 6,5% y 71%. Se caracteriza por tener una intensidad moderada a severa, con respuesta parcial o nula a los analgésicos orales, habitualmente asociada a fotofobia y fonofobia. Los movimientos corporales agravan el dolor<sup>(21)</sup>.

Un metaanálisis del año 2021 reportó una prevalencia de cefalea post-Covid entre 8-15% durante los primeros seis meses con una tendencia decreciente en el seguimiento a largo plazo. No se encontraron diferencias significativas entre personas hospitalizadas y no hospitalizadas. Otro estudio estima que en un 19% de los pacientes la cefalea puede persistir hasta los nueve meses de seguimiento.

La similitud de la cefalea descrita en pacientes infectados por Covid-19 con la migraña sugiere un mecanismo fisiopatológico común a través de la liberación de citoquinas inflamatorias. En el ganglio trigeminal se ha encontrado presencia de receptores ACE-2, por lo que, en algunos casos, la cefalea pudiera explicarse por una acción directa del SARS-CoV-2. Los antagonistas de los receptores del PRGC son útiles en el tratamiento de la cefalea crónica en CP.

## Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño están dentro de los problemas frecuentemente referidos por pacientes con CP. En una revisión que incluyó 252.437 personas de 38 países, se encontró una prevalencia de 28,98%. En otro estudio, Seighali y cols. encontraron una prevalencia de 45% de trastornos del sueño en pacientes con CP. Los tipos de alteraciones más frecuentes son mala calidad del sueño (44,7%), somnolencia diurna excesiva (33,5%), insomnio (27,3%) y apneas del sueño (12,6%).

El antecedente de una enfermedad grave por Covid-19 y el sexo femenino son los principales factores de riesgo asociados a los trastornos del sueño en CP<sup>(22)</sup>.

### **Trastornos del gusto y olfato**

La hiposmia y la anosmia son síntomas que se han relacionado a secuelas de otras infecciones virales y durante la pandemia fueron frecuentemente referidos por pacientes en la fase aguda de la infección por Covid-19. Estos trastornos del olfato pueden ir también asociados a alteraciones del gusto y es frecuente que persistan por más de tres meses. Las prevalencias estimadas para cada uno de estos síntomas son anosmia: 12,2%, hiposmia: 29,9%, ageusia: 11,7% e hipogeusia: 31,2%. Otros trastornos referidos por los pacientes son la hiposmia fantasma (alucinaciones olfativas) y la parosmia (percepción distorsionada de un aroma)<sup>(23,24)</sup>.

Las alteraciones del olfato en infección por Covid-19 muy probablemente se deban a una acción directa del SARS-CoV-2 sobre el bulbo olfatorio. No existe un tratamiento específico para estos trastornos. Algunas medidas que pueden ayudar a disminuir los síntomas son las terapias de entrenamiento de reconocimiento de aromas y sabores, el uso de corticoides intranasales y lavados con soluciones salinas. Se estima que un 10% de los afectados puede cursar con una hiposmia o anosmia permanente<sup>(25-27)</sup>.

### **Disautonomía**

Es un trastorno frecuente en CP. Los pacientes refieren muchos síntomas inespecíficos, pero los que orientan al diagnóstico son el ortostatismo (asociado a mareos, taquicardia, cefalea), los trastornos de la sudoración y las alteraciones vasomotoras (*flushing*). Los síntomas pueden presentarse hasta 122 días desde el inicio de la infección por Covid-19 y su duración es variable<sup>(28)</sup>.

Distintos mecanismos fisiopatológicos han sido implicados en la disautonomía de pacientes que sufren CP. Estos incluyen alteración de la función del hipotálamo, daño neurológico por hipoxia y vasculopatía trombótica. También se han comunicado casos con niveles elevados de anticuerpos contra receptores adrenérgicos y muscarínicos que se relacionan a una neuropatía de fibra fina autoinmune<sup>(29)</sup>.

El síndrome de taquicardia postural ortostática es el cuadro más diagnosticado en CP. Afecta principalmente a mujeres y se define como un aumento de la frecuencia cardiaca mayor a 30 lpm al cambiar desde la posición supina a la bipedestación, sin presencia de hipotensión. Los síntomas asociados son fatiga, palpitaciones, dolor torácico, intolerancia ortostática, intolerancia al ejercicio y alteraciones cognitivas<sup>(30)</sup>.

El diagnóstico de disautonomía es principalmente en base a los síntomas del paciente. La mayoría de los estudios publicados incluyen cuestionarios como la COMPASS-31 y el examen más utilizado para confirmar el diagnóstico es el tilt test<sup>(31,32)</sup>.

### **Trastornos psiquiátricos**

La pandemia por Covid-19 generó un impacto muy significativo en la salud mental de la población mundial. Contribuyeron a ello diversos factores, tales como el confinamiento, el miedo a la enfermedad, el miedo a morir, la preocupación por la salud de seres queridos y la pérdida de fuentes laborales. Los cuadros de depresión y ansiedad en la población se convirtieron en una verdadera epidemia paralela.

En un metaanálisis, Seighali y cols encontraron una prevalencia de depresión y ansiedad de 23% en pacientes con CP<sup>(33)</sup>.

La depresión asociada a las etapas aguda y tardía de la infección por Covid-19 puede ser gatillada por los estresores psicológicos comentados previamente. En modelos animales estos estresores provocan alteraciones en la actividad neuroquímica y neuroendocrina. Por otra parte, la respuesta inmunoinflamatoria inducida por la infección de SARS-CoV-2 y la disrupción de la barrera hematoencefálica alteran el metabolismo de neurotransmisores, especialmente en áreas límbicas<sup>(34,35)</sup>.

La psicoterapia y los fármacos antidepresivos ISRS son los pilares del tratamiento de la depresión y la ansiedad, pero su utilidad en CP puede variar. A modo de ejemplo, Dobrodeeva y cols encontraron que la fluvoxamina era útil en el manejo de la depresión en la fase aguda de la infección, pero no en la etapa de CP<sup>(36,37)</sup>.

El trastorno por estrés postraumático es otro de los cuadros frecuentes en CP. Se presenta en personas que han vivido una experiencia vital amenazante o terrorífica (en este caso la infección por Covid-19) y que les genera pensamientos intrusivos que reverberan el trauma, conductas evitativas y pesadillas frecuentes. Su prevalencia varía entre 25,4% y 32,7%.

Se han descrito pacientes con CP que padecieron el síndrome de Cotard, una forma rara de psicosis en la que los pacientes niegan la existencia de partes de su propio cuerpo<sup>(38)</sup>.

#### **Otros trastornos neurológicos asociados al CP**

##### **Síndrome de Guillain Barre (SGB)**

Está descrito en el 0,4% de los pacientes que han padecido la infección por Covid-19. La mayoría debuta durante la fase aguda (8 a 24 días) y se presenta en todas sus variantes clínicas.

El mecanismo fisiopatológico estaría en relación a

la “tormenta de citoquinas” proinflamatorias. Se ha planteado que estos pacientes tienen una recuperación más lenta que la habitual, o bien, tienen mayor probabilidad de quedar con secuelas neurológicas permanentes, cumpliendo así los criterios de temporalidad para el diagnóstico de CP.

Los estudios electrofisiológicos han mostrado tasas más altas de patología desmielinizante, lo que sugiere un fenotipo específico de SGB asociado al Covid-19.

Khan y colaboradores publicaron cinco casos de SGB que debutaron luego de la vacunación contra el SARS-Cov-2, pero no es posible determinar fehacientemente una relación causal<sup>(39,40)</sup>.

##### **Síndrome opsoclono-mioclono**

Es un trastorno raro y se relaciona en adultos a cuadros paraneoplásicos y parainfecciosos. Emamikhah y cols publicaron una serie de pacientes con Covid-19 que cursaron con mioclono gatillado por estímulos, ataxia y opsoclono (movimiento ocular rápido, espontáneo y multidireccional). Los autores atribuyen el cuadro a una etiología autoinmune con una buena tasa de respuesta a inmunoglobulina endovenosa<sup>(41)</sup>.

##### **Mecanismos fisiopatológicos de los trastornos neuropsiquiátricos asociados al CP**

En la bibliografía revisada, los mecanismos fisiopatológicos más frecuentemente descritos son daño neurológico secundario a la hipoxia, daño microvascular asociado al estado de hipercoagulabilidad, persistencia de un estado proinflamatorio, activación de otras infecciones virales latentes, daño de la barrera hematoencefálica y alteración de la flora intestinal<sup>(42-44)</sup>.

Respecto a la hipótesis de un estado inflamatorio persistente en los pacientes con SNP-CP, se ha demostrado que la IL-6 es capaz de atravesar la

barrera hematoencefálica<sup>(45)</sup>. Sin embargo, recientemente se publicó un estudio con 279 pacientes con CP, con una prevalencia de 27% de trastornos cognitivos y 51% con al menos un síntoma neurológico. Luego de 18 meses de seguimiento los autores encontraron una importante disminución en los niveles plasmáticos de citoquinas y otros marcadores inmunológicos, por lo que no fue posible demostrar que dichos síntomas se relacionan a un estado inflamatorio persistente<sup>(46)</sup>.

La melatonina tiene una acción antiviral indirecta, estimulando la síntesis de interferón. En pacientes afectados por la infección por Covid-19 se ha demostrado una disminución en los niveles plasmáticos de triptófano, un aminoácido precursor de la síntesis de melatonina. Estudios en animales muestran que la administración de melatonina previa a una inoculación viral experimental mejora la respuesta inmune. En humanos se han publicado estudios en los que se describe que el uso de melatonina se asocia a una notoria disminución de la morbimortalidad por Covid-19. Esto abre una ventana de investigación a futuro para evaluar su utilidad en el manejo de pacientes con CP<sup>(47)</sup>.

El SARS-CoV-2 induce una desregulación del metabolismo del hierro. Esto favorece la muerte neuronal (ferroptosis) por acumulación de lípido-peróxidos<sup>(48)</sup>.

Otros estudios con imágenes de espectroscopía por RM cerebral en sobrevivientes de Covid-19 muestran alteraciones en las señales de N-acetilaspártato, glutamato y colina en los ganglios basales, explicadas por neuroinflamación y/o hipoperfusión. Estas alteraciones se asociaron con cefalea, vértigo, problemas cognitivos y especialmente fatiga persistente<sup>(49)</sup>.

También se han publicado estudios que sugieren diferencias en la expresión génica en pacientes con

SNP-CP, las que alteran el ciclo celular, la regulación inmune y las síntesis de histonas<sup>(50)</sup>.

## **Exámenes complementarios en SNP-CP**

### **Neuroimágenes**

La TAC cerebral y la RM cerebral permiten corroborar la presencia de secuelas parenquimatosas secundarias a un daño vascular previo en pacientes con SNP-CP. También se han descrito distintas regiones con disminución del volumen cortical y alteraciones de la difusión en la sustancia blanca (especialmente el cuerpo calloso). Todas estas alteraciones son inespecíficas y tienen poca correlación con la presencia de síntomas del CP.

Las imágenes funcionales permiten mostrar alteraciones más específicas relacionadas a la infección por Covid-19. En la RM cerebral funcional se describen alteraciones en las redes neuronales relacionadas al olfato y la cognición. Estudios con PET-FDG cerebral muestran áreas de hipometabolismo, especialmente en regiones fronto-parietales<sup>(51,52)</sup>.

### **Marcadores sanguíneos**

Comeau y cols realizaron una revisión sobre biomarcadores relevantes en SNP-CP. Los resultados son muy variables entre los estudios y existe escasa evidencia para apoyar su uso en un contexto clínico real<sup>(53,54)</sup>.

## **Tratamiento de los SNP-CP**

No existe a la fecha un tratamiento específico dirigido contra los mecanismos fisiopatológicos propuestos como causa de los SNP-CP. La mayoría de las terapias tiene el objetivo de aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida.

Los protocolos propuestos para la evaluación y entrenamiento con ejercicio físico en pacientes con

SNP-CP aprovechan programas ya validados para enfermedades que comparten características clínicas con este trastorno<sup>(55-57)</sup>.

Numerosas publicaciones recomiendan el uso de medicina complementaria. Por ejemplo, una dieta balanceada ayuda a mantener adecuadas reservas de nutrientes y disminuye el estado proinflamatorio. El consumo de curcumina y extractos de pimienta negra han probado disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias. Los compuestos ricos en triptófano estimulan la síntesis de serotonina y melatonina que ayudan a aliviar los síntomas depresivos, los trastornos del sueño y estimulan la respuesta inmune contra el virus<sup>(58,59)</sup>.

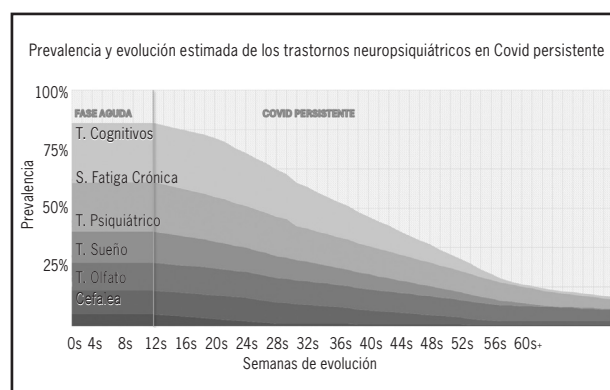
La terapia con oxígeno hiperbárico también ha sido propuesta como una buena alternativa para aliviar los SNP-CP. Sin embargo, la evidencia aún es muy limitada y basada en estudios con pocos pacientes<sup>(60,61)</sup>. La amantadina es un fármaco con acción dopaminérgica y propiedades antivirales. Estudios han demostrado que disminuye significativamente los niveles de fatiga en pacientes con CP<sup>(62)</sup>.

## DISCUSIÓN

Los trastornos neuropsiquiátricos persistentes tienen una alta prevalencia en pacientes que han sufrido una infección por Covid-19, afectando seriamente su calidad de vida. Aunque incluyen una amplia variedad de síntomas, muchos de ellos inespecíficos, no se puede negar su impacto en la salud de un grupo específico de pacientes que en todo el mundo han formado agrupaciones, solicitando una mayor comprensión y apoyo de la comunidad médica respecto a su condición<sup>(63)</sup> (Tabla 1).

Los síntomas neuropsiquiátricos más relevantes del CP son las alteraciones cognitivas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, depresión y ansiedad. No es infrecuente que un mismo paciente se vea afectado por más de uno de estos trastornos. La inespecificidad de muchos síntomas dificulta y retrasa un diagnóstico definitivo. Sin embargo, estos síntomas no son muy distintos a los que se observan en otros síndromes posvirales, por lo que es plausible plantear que comparten un mecanismo fisiopatológico común.

Los trastornos neuropsiquiátricos post-Covid 19 pueden persistir en el tiempo, pero en la mayoría de los casos su prevalencia disminuye progresivamente y rara vez llegan a ser permanentes<sup>(64)</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Evolución temporal y prevalencia de los principales trastornos neuropsiquiátricos relacionados a Covid persistente.

La intensidad y el impacto biopsicosocial de los SNP-CP no se relacionan a la gravedad de la infección aguda por Covid-19.

A la fecha, no se cuenta con biomarcadores de uso clínico rutinario que permitan un mejor apoyo al diagnóstico. Tampoco se cuenta con un tratamiento específico; sin embargo, los tratamientos sintomáticos pueden prestar una valiosa ayuda en mejorar la calidad de vida de los pacientes.



## CONCLUSIONES

Los SNP-CP deben ser considerados dentro de las posibles complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2. El diagnóstico requiere una alta

sospecha clínica y un manejo multidisciplinario. El retraso en el diagnóstico puede alterar seriamente la calidad de vida de los pacientes y sobrecargar los sistemas de atención de salud.

**Tabla 1. Resumen de las características demográficas, clínicas y fisiopatológicas de los principales trastornos neuropsiquiátricos relacionados a Covid persistente**

	SFC/EM <sup>(*)</sup>	Trastornos cognitivos	Cefalea	Trastornos del sueño	Trastornos gusto y olfato	Disautonomía	Trastornos psiquiátricos
<b>Prevalencia estimada</b>	63%	27- 94%	8-15%	29-45%	12-31%	20-30% (POTS)	23-32,7%
<b>Clínica</b>	Dificultad de concentración Mialgias Depresión, ansiedad Trastornos del sueño Alteraciones de la memoria	Disminución en la velocidad de procesamiento  Disfunción ejecutiva  Dificultades para evocar	Intensidad moderada a severa  Mala respuesta a analgésicos  Fotofobia y fonofobia	Mala calidad del sueño  Somnolencia diurna excesiva  Insomnio  Apneas del sueño	Anosmia Hiposmia Ageusia Hipogeusia Hiposmia fantasma Parosmia	Ortotastismo Taquicardia Cefalea Diaforesis Alteraciones vasomotoras	Crisis de pánico TEPT (**) Conductas evitativas Aislamiento Trastorno del ánimo Insomnio
<b>Fisiopatología</b>	No se conoce	Hipoxia  Daño vascular  Reducción de volumen cerebral	Liberación de citoquinas inflamatorias  Acción directa del SARS-CoV-2	No se conoce con exactitud	Acción directa del SARS-CoV-2	Alteraciones de la función del hipotálamo  Hipoxia Vasculopatía trombótica Neuropatía fibra fina	Estresores psicológicos Alteraciones neuroquímicas y neuroendocrinas  Respuesta inflamatoria prolongada
<b>Tratamiento</b>	Fisioterapia Fisostigmina ISRS (***)	ISRS	Antagonistas de cafeína y tabaco receptores del PRGC (****)	Higiene del sueño  Disminuir Estilos de vida saludables Psicoterapia Hipnóticos	Terapias entrenamiento  Corticoides intranasales  Lavados con soluciones salinas	Entrenamiento físico Hidratación Evitar cafeína y alcohol Evitar factores ambientales Inhibidores de la receptación de noradrenalina	Psicoterapia ISRS

(\*) Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica

(\*\*) Trastorno de estrés postraumático

(\*\*\*) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

(\*\*\*\*) Péptido relacionado al gen de la calcitonina

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (Covid-19): Post Covid-19 condition [Internet]. [citado 1 Jul 2024]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(Covid-19\)-post-Covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(Covid-19)-post-Covid-19-condition)
2. Nuzzo D, Vasto S, Scalisi L, Cottone S, Cambula G, Rizzo M *et al.* Post-acute Covid-19 neurological syndrome: a new medical challenge. *J Clin Med* 2021;10:1947.
3. Giussani G, Westenber E, Garcia-Azorin D, Bianchi E, Yusof Khan AHK, Allegrì RF *et al.* Global Covid-19 Neuro Research Coalition. Prevalence and trajectories of post-Covid-19 neurological manifestations: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2024;58:120-33.
4. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of Covid-19. *Neurol Int* 2021;13:102-19.
5. Li D, Wang Q, Jia C, Lv Z, Yang J. An overview of neurological and psychiatric complications during post-covid period: A narrative review. *J Inflamm Res* 2022;15:4199-215.
6. Premraj L, Kannapadi NV, 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. *J Neurol Sci* 2022;434:120162.
7. Perea-Flórez F, Javier-Murillo N, Lapeyre-Rivera A, Gamonal B, Cabanillas-Lazo M, Velásquez-Rimachi V *et al.* Prevalence and incidence of neuropsychiatric disorders in post hospitalized Covid-19 patients in South America: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* 2023;14:1163989.
8. Campos MC, Nery T, Starke AC, de Bem Alves AC, Speck AE, S Aguiar A. Post-viral fatigue in Covid-19: A review of symptom assessment methods, mental, cognitive, and physical impairment. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;142:104902.
9. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-Covid-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry* 2022;13:947973.
10. Carrillo Uguña ME, Orellana Romero PM. Encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica como complicación del síndrome post-agudo de Covid-19 en adultos. Revisión bibliográfica. *Vertex* 2024;34:106-13.
11. Fowler-Davis S, Platts K, Thelwell M, Woodward A, Harrop D. A mixed-methods systematic review of post-viral fatigue interventions: Are there lessons for long Covid? *PLoS One* 2021;16:e0259533.
12. Möller M, Borg K, Janson C, Lerm M, Normark J, Niward K. Cognitive dysfunction in post-Covid-19 condition: Mechanisms, management and rehabilitation. *J Intern Med* 2023;294:563-81.
13. Garmoe W, Rao K, Gorter B, Kantor R. Neurocognitive impairment in post-Covid-19 condition in adults: Narrative review of the current literature. *Arch Clin Neuropsychol* 2024;39:276-89.
14. Cipolli GC, Alonso V, Yasuda CL, Assumpção D, Cachioni M, Melo RC *et al.* Cognitive impairment in post-acute Covid-19 syndrome: a scoping review. *Arq Neuropsiquiatr* 2023;81:1053-69.
15. Wesselingh R. Prevalence, pathogenesis and spectrum of neurological symptoms in Covid-19 and post-Covid-19 syndrome: a narrative review. *Med J Aust* 2023;219:230-6.
16. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB *et al.* Fatigue and cognitive impairment in post-Covid-19

- syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022;101:93-135.
17. Fanshawe JB, Sargent BF, Badenoch JB, Saini A, Watson CJ, Pokrovskaya A *et al.* Cognitive domains affected post-Covid-19; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2024:e16181.
  18. Perrottelli A, Sansone N, Giordano GM, Caporusso E, Giuliani L, Melillo A *et al.* Cognitive impairment after post-acute Covid-19 infection: A systematic review of the literature. *J Pers Med* 2022;12:2070.
  19. Shan D, Li S, Xu R, Nie G, Xie Y, Han J *et al.* Post-Covid-19 human memory impairment: A PRISMA-based systematic review of evidence from brain imaging studies. *Front Aging Neurosci* 2022;14:1077384.
  20. Vandersteen C, Plonka A, Manera V, Sawchuk K, Lafontaine C, Galery K, Rouaud O *et al.* Alzheimer's early detection in post-acute Covid-19 syndrome: a systematic review and expert consensus on preclinical assessments. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1206123.
  21. Fernández C, Navarro M, Gómez V, Cuadrado ML, García D, Arendt L *et al.* Headache as an acute and post-Covid-19 symptom in Covid-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol* 2021;28:3820-5.
  22. Seighali N, Abdollahi A, Shafiee A, Amini MJ, Teymouri Athar MM, Safari O *et al.* The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with post Covid-19 syndrome (long Covid): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2024;24:105.
  23. Trott M, Driscoll R, Pardhan S. The prevalence of sensory changes in post-Covid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:980253.
  24. Webster KE, O'Byrne L, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Intervenciones para la prevención de la disfunción olfativa persistente posterior a la Covid-19. *Base de datos Cochrane Syst Rev* 2022;9:CD013877
  25. Lee JC, Nallani R, Cass L, Bhalla V, Chiu AG, Villwock JA. A systematic review of the neuropathologic findings of post-viral olfactory dysfunction: Implications and novel insight for the Covid-19 pandemic. *Am J Rhinol Allergy* 2021;35:323-33.
  26. Kim S, Finlay JB, Ko T, Goldstein BJ. Long-term olfactory loss post-Covid-19: Pathobiology and potential therapeutic strategies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2024;10:148-55.
  27. Asvapoositkul V, Samuthpongton J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Chusakul S, Sere-sirikachorn K *et al.* Therapeutic options of post-Covid-19 related olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology* 2023;61:2-11.
  28. Abrams RMC, Zhou L, Shin SC. Persistent post-Covid-19 neuromuscular symptoms. *Muscle Nerve* 2023;68:350-5.
  29. Jammoul M, Naddour J, Madi A, Reslan MA, Hatoum F, Zeineddine J *et al.* Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-Covid-19. *Auton Neurosci* 2023;245:103071.
  30. Amekran Y, Damoun N, El Hangouche AJ. Postural orthostatic tachycardia syndrome and post-acute Covid-19. *Glob Cardiol Sci Pract* 2022;2022:e202213.
  31. Goldstein DS. Post-Covid dysautonomias: what we know and (mainly) what we don't know. *Nat Rev Neurol* 2024;20:99-113.
  32. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA *et al.* Post-acute sequelae of Covid-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: what do we know? *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:156.

33. Seighali N, Abdollahi A, Shafiee A, Amini MJ, Teymouri Athar MM, Safari O *et al.* The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with post Covid-19 syndrome (long Covid): a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2024;24:105.
34. Łaskawiec D, Grajek M, Szlacheta P, Korzonek-Szlacheta I. Post-pandemic stress disorder as an effect of the epidemiological situation related to the Covid-19 pandemic. *Healthcare (Basel)* 2022;10:975.
35. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-Covid-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS Drugs* 2022;36:681-702.
36. Dobrodeeva V, Abdyrahmanova A, Astafeva D, Smirnova D, Cumming P, De Sousa A *et al.* Pharmacogenetic aspects of Covid-19 management and post-Covid-19 depression treatment with fluvoxamine. *Psychiatr Danub* 2022;34(Suppl 8):25-30.
37. Farahani RH, Ajam A, Naeini AR. Effect of fluvoxamine on preventing neuropsychiatric symptoms of post Covid syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *BMC Infect Dis* 2023;23:197.
38. Ignatova D, Krasteva K, Akabalieva K, Alexiev S. Post-Covid-19 psychosis: Cotard's syndrome and potentially high risk of harm and self-harm in a first-onset acute and transient psychotic disorder after resolution of Covid-19 pneumonia. *Early Interv Psychiatry* 2022;16:1159-62.
39. Khan Z, Ahmad U, Ualiyeva D, Amissah OB, Khan A, Noor Z *et al.* Guillain-Barre syndrome: An autoimmune disorder post-Covid-19 vaccination? *Clin Immunol Commun* 2022;2:1-5
40. Mahmoud H, Alhathla A, El-Fiky A, Alghamdi MS, Alwafi R, El-Sayed MS *et al.* Incidence of Guillain-Barré Syndrome post Covid-19: a systematic review of case reports and case series. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27:2152-64.
41. Emamikhah M, Babadi M, Mehrabani M, Jalili M, Pouranian M, Daraie P *et al.* Opsoclonus-mycoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of Covid-19: case series and review of literature. *J Neurovirol* 2021;27:26-34.
42. Ong IZ, Kolson DL, Schindler MK. Mechanisms, effects and management of neurological complications of post-acute sequelae of Covid-19 (NC-PASC). *Biomedicines* 2023;11:377.
43. Müller L., Di Benedetto S. Aged brain and neuroimmune responses to Covid-19: post-acute sequelae and modulatory effects of behavioral and nutritional interventions. *Immun Ageing* 2023;20:17 .
44. Proal AD, VanElzakker MB. Long Covid or Post-acute sequelae of Covid-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol* 2021;12:698169.
45. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-Covid syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines* 2021;9:497.
46. Frontera JA, Betensky RA, Pirofski LA, Wisniewski T, Yoon H, Ortigoza MB. Trajectories of inflammatory markers and post-Covid-19 cognitive symptoms: a secondary analysis of the CONTAIN Covid-19 randomized trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2024;11:e200227.
47. Loh D, Reiter RJ. Melatonin: Regulation of viral phase separation and epitranscriptomics in post-acute sequelae of Covid-19. *Int J Mol Sci* 2022;23:8122.

48. Sousa RAL, Yehia A, Abulseoud OA. Attenuation of ferroptosis as a potential therapeutic target for neuropsychiatric manifestations of post-Covid syndrome. *Front Neurosci* 2023;17:1237153.
49. Rudroff, T. Decoding post-viral fatigue: the basal ganglia's complex role in long-Covid. *Neurol Int* 2024;16:380–93.
50. Rusu EC, Monfort-Lanzas P, Bertran L, Barrientos-Riosalido A, Solé E, Mahmoudian R, *et al.* Towards understanding post-Covid-19 condition: A systematic meta-analysis of transcriptomic alterations with sex-specific insights. *Comput Biol Med* 2024;175:108507.
51. Okrzeja J, Garkowski A, Kubas B, Moniuszko-Malinowska A. Imaging and neuropathological findings in patients with post Covid-19 neurological syndrome. A review. *Frontiers in Neurology* 2023;14:1136348.
52. Mohammadi S, Ghaderi S. Post-Covid-19 conditions: a systematic review on advanced magnetic resonance neuroimaging findings. *Neurol Sci* 2024;45:1815-33.
53. Comeau D, Martin M, Robichaud GA, Chamard-Witkowski L. Neurological manifestations of post-acute sequelae of Covid-19: which liquid biomarker should we use? *Front Neurol* 2023;14:1233192.
54. Lorkiewicz P, Waszkiewicz N. Biomarkers of post-Covid depression. *J Clin Med* 2021;10:4142.
55. Sakai T, Hoshino C, Hirao M, Nakano M, Takashina Y, Okawa A. Rehabilitation of patients with post-Covid-19 syndrome: A narrative review. *Prog Rehabil Med* 2023;8:20230017.
56. Marshall-Andon T, Walsh S, Berger-Gillam T, Pari AAA. Systematic review of post-Covid-19 syndrome rehabilitation guidelines. *Integr Healthc J* 2023;4:e000100.
57. Pouliopoulou DV, Macdermid JC, Saunders E, Peters S, Brunton L, Miller E *et al.* Rehabilitation interventions for physical capacity and quality of life in adults with post-Covid-19 condition: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2333838.
58. Motti ML, Tafuri D, Donini L, Masucci MT, de Falco V, Mazzeo F. The Role of nutrients in prevention, treatment and post-coronavirus disease-2019 (Covid-19). *Nutrients* 2022;14:1000.
59. Ng CYJ, Bun HH, Zhao Y, Zhong LLD. TCM “medicine and food homology” in the management of post-Covid disorders. *Front Immunol* 2023;14:1234307.
60. Basharat S, Spry C. Hyperbaric oxygen therapy: An emerging therapy for post–Covid-19 condition. [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Aug [citado 1 Jul 2024]. Disponible en: <https://tinyurl.com/26qk2d8y>
61. Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Parag Y, Zilberman-Itskovich S, Efrati S. Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-Covid-19 condition patients: a randomized, sham-controlled trial. *Neuroimage Clin* 2022;36:103218.
62. Harandi AA, Pakdaman H, Medghalchi A, Kimia N, Kazemian A, Siavoshi F *et al.* A randomized open-label clinical trial on the effect of Amantadine on post Covid 19 fatigue. *Sci Rep* 2024;14:1343.
63. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, Bime C, Quinlan E *et al.* RECOVER mechanistic pathways task force. Immune mechanisms underlying Covid-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife* 2023;12:e86014.

64. Giussani G, Westenberg E, Garcia-Azorin D, Bianchi E, Yusof Khan AHK, Allegri RF *et al.* Global Covid-19 neuro research coalition. Prevalence and trajectories of post-Covid-19

neurological manifestations: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2024;58:120-33.

**CORRESPONDENCIA**



Dr. Mario Díaz Sepúlveda  
Escuela de Medicina  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de Santiago de Chile  
Av. Libertador Bernardo O'Higgins 3363,  
Estación Central, Santiago  
E-mail: mario.diaz.s@usach.cl  
Fono: 569 4256 4235