

Manifestaciones Cognitivas Persistentes Asociadas al COVID-19

Persistent Cognitive Manifestations Related to COVID-19

Elixmahir Dávila-Marrero, Gladiliz Rivera-Delpín, Ashley Rodríguez-Mercado,
Raúl Olivo-Arroyo¹ y Jorge A. Montijo²
Universidad de Puerto Rico

Recibido: 18 de febrero de 2021

Aceptado: 23 de abril de 2021

Publicado: 26 de mayo de 2021

Resumen

El SARS-CoV-2 fue concebido inicialmente como un síndrome principalmente respiratorio. Sin embargo, muy pronto comenzó a acumularse evidencia que revelaba el ataque del virus a otros órganos, incluyendo el sistema nervioso. Estos hallazgos concuerdan con literatura que revela cómo otros coronavirus (SARS-CoV-1 y MERS) han presentado un comportamiento similar. Este artículo procura explicar las distintas vías de entrada del SARS-CoV-2 al cerebro, identificar la sintomatología neurológica, neuropsiquiátrica y neuropsicológica resultante del virus, y sus efectos persistentes en la capacidad funcional de pacientes. Se extiende recomendaciones a pacientes que hayan experimentado el virus, y que en alguna medida procuren realizar una evaluación neurológica, recibir evaluación con medidas de tamizaje, y de ser necesario realizar una evaluación neuropsicológica comprensiva.

Palabras claves: COVID-19, COVID-19 Prolongado, Evaluación Neuropsicológica, NeuroCOVID-19, SARS-CoV-2

Abstract

SARS-CoV-2 is conceived as a respiratory syndrome. However, there is evidence of the presence of the virus in the nervous system. This finding is consistent with literature that shows the same involvement in other coronaviruses (SARS-CoV-1 and MERS). The article intends to explain the different pathways of SARS-CoV-2 to enter the brain, and identify the neurological, neuropsychiatric, and neuropsychological symptoms resulting from the virus and their relationship to the functional capacity of patients. This information may be helpful for patients who

¹ Los/as autores/as están afiliados/as al Departamento de Psicología, Universidad de Puerto Rico, Recinto de Río Piedras. Toda correspondencia debe dirigirse a la Dra. Elixmahir Dávila-Marrero: elixmahir.davila@upr.edu.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3308-1305>

² Neuropsicólogo con práctica privada en San Juan, Puerto Rico.

have experienced the virus and who may need to undergo neurological and neuropsychological assessment.

Key Words: COVID-19, Long COVID-19, NeuroCOVID-19, Neuropsychological Assessment, SARS-CoV-2

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo relacionado al Corona Virus 2, (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés), mejor conocido como el COVID-19, ha provocado la pandemia declarada a principios del año 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020). Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, 2020) los síntomas más comunes del COVID-19 son fiebre, escalofríos, tos seca, fatiga, dificultad respiratoria, dolores musculares, dolor de cabeza, pérdida del olfato o el gusto, dolor de garganta, congestión nasal, náuseas, vómitos y diarrea. Con excepción de la pérdida del olfato o el gusto, los cuales podrían estar relacionados a alguna afección neurológica, no se pensó originalmente en el COVID-19 como una enfermedad que pudiera afectar el cerebro, sino más bien como una condición principalmente del sistema respiratorio. Aunque síntomas neurológicos fueron identificados en los primeros brotes, fue más tarde que se comenzó a divulgar información destacando los impactos neurológicos del COVID-19, no solo en aquellas personas que padecían los síntomas más crónicos y fallecían, sino también en quienes sobrevivían a la enfermedad. Al presente, poco más de un año después, podemos identificar más claramente los trastornos neurológicos que se presentan y discutir su impacto en la salud pública de casi todos los países del mundo. Y es que, aunque en un grado variable, hoy se sabe que las víctimas de COVID-19 tienen mayor probabilidad de experimentar secuelas del virus.

Este artículo se propone explicar las distintas vías del virus para entrar al cerebro e identificar su sintomatología neurológica, neuropsiquiátrica y neuropsicológica, así como sus posibles efectos sobre la capacidad funcional individual a largo plazo. Además, cubre la posible secuela de esos trastornos neurológicos en manifestaciones psicológicas y psiquiátricas, y

esquematiza las fases asociadas a lo que ha venido a denominarse como Neuro-COVID-19 (Talan, 2020).

Al momento de redactar este artículo y basándonos en la revisión de literatura realizada por los autores, se encontraron muy pocos artículos en el idioma español destacando esta línea de investigación. Es por eso que resulta especialmente importante tratar este tema en español y desde la psicología, por el impacto que tendrá el Neuro-COVID-19 al agravarse tanto las condiciones económicas, sociales y personales a consecuencia de la pandemia, así como por la afectación de la salud a nivel mundial. Urge iniciar la conversación con académicos y científicos en países de habla hispana sobre la secuela neurocognitiva del COVID-19 en poblaciones en riesgo de sufrir mayor disparidad en servicios de salud, tales como como adultos mayores, niños, personas con bajos recursos económicos y personas con condiciones médicas preexistentes, entre otros, lo cual aumenta la vulnerabilidad y desigualdad social.

Coronavirus

Según la OMS (OMS, s.f.) los coronavirus son un grupo de virus que pueden causar enfermedades a animales y humanos. Este tipo de virus fue descubierto en el 1960 (Yang et al., 2020). Se les denominó de esa forma ya que al observarse bajo el microscopio sobresalen picos en forma de corona en la superficie del virus. Desde entonces se han identificado siete tipos de coronavirus que pueden afectar a los humanos. Entre las manifestaciones más destacadas de coronavirus se encuentran el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV, por sus siglas en inglés) que fue descubierto en el 2002, y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés) el cual se propagó en el 2012. Se cree que los coronavirus causan alrededor del 15% de los resfriados comunes en adultos, con manifestaciones leves. Otros tipos de coronavirus, como el MERS, y el SARS 1 y 2 provocan distintos tipos de infecciones respiratorias

que pueden llegar a ser letales (Bougakov et al., 2020; Yang et al., 2020). A finales del 2019 se encontró el más contagioso de los distintos tipos de coronavirus hasta el momento, dándosele el nombre de Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2). Este virus es el causante de la enfermedad por coronavirus llamada comúnmente COVID-19. Este último ha sido el tercer y más fuerte brote de coronavirus en 20 años (Yang et al., 2020).

Hay tres principales vías de transmisión del COVID-19: el contacto cercano de persona a persona ya sea sintomática o asintomática; la transmisión por aerosol y la transmisión por contacto con superficies infectadas (Yang et al., 2020). Por la facilidad de contagio el COVID-19 se esparció rápidamente a través de casi todo el mundo, de tal forma que la OMS (OMS, 2020) declaró un estado de pandemia en marzo 2020 (Orsucci et al., 2020). Las autoridades sanitarias no recomendaron inicialmente el uso de mascarillas para la autoprotección, pero sí lo hicieron meses después, a la luz de la evidencia de su eficacia. Recomendaron desde un principio el distanciamiento físico y el aislamiento. Diferentes países tomaron medidas que fueron desde cerrar fronteras hasta decretar cierres de las escuelas, trabajos y comercios con el fin de detener los contagios. Sin embargo, pronto se percataron de que los resultados no eran permanentes después de que se disminuían las medidas de protección ante el contagio, por lo que se volvió a requerir la misma severidad en las restricciones. Mientras tanto, científicos de todo de varios países trabajaban afanosamente en desarrollar una vacuna efectiva. En diciembre del 2020 comenzó el proceso de vacunación en Europa y Estados Unidos. Ya a inicios de año 2021 países como Israel, el cual tiene un sistema de salud avanzado, ha logrado detener el brote mediante la vacunación de la mayoría de su población junto a otras medidas protectivas, lo cual brinda esperanza de que el COVID-19 pueda controlarse efectivamente con acciones salubristas bien concertadas (Mahase, 2021).

El SARS-CoV-2 como Síndrome Neurológico

Al nombrar inicialmente el COVID-19 como SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo) llevaba a pensarlo como un síndrome esencialmente respiratorio. Sin embargo, hay evidencia abundante del ataque del virus al sistema nervioso, tanto central como periférico. Experiencias con las manifestaciones neurológicas en SARS y MERS son consistentes con lo que se conoce del efecto del COVID-19 en el cerebro (Oliveira et al., 2020). Bougakov et al. (2020), plantean la hipótesis de que el SARS-CoV-2 hace su entrada al cerebro a través del epitelio de la cavidad nasal, pasando al nervio y al bulbo olfatorio, lo cual correspondería a una vía directa de infección. Al ocurrir una infección con el SARS-CoV-2 la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que tiene gran afinidad con el virus, se une al SARS-CoV-2. Esta unión constituye un paso crítico en la fisiopatología de pacientes con COVID-19 (Bougakov et al., 2020; Fotuhi et al., 2020). La ACE2 tiene la función de regular la presión arterial y la inflamación. Altos niveles de ACE2 están asociados a vasoconstricción, fallo renal, enfermedades cardíacas, apoptosis y aceleración del proceso oxidativo que lleva al envejecimiento y deterioro del cerebro (Fotuhi et al., 2020). Los autores destacan que ACE2 se puede encontrar en las células de diferentes órganos tales como la nariz, pulmones, riñones, hígado, vasos sanguíneos y el cerebro, entre otros. Por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede unirse con la ACE2 en cualquiera de estos órganos y generar eventos patológicos significativos.

La unión del SARS-CoV-2 con la ACE2 puede provocar otro evento significativo, esta vez de índole inmunitario: la tormenta de citocinas. Las citocinas son un tipo de proteína que son elaboradas por el organismo como una respuesta inmunitaria (Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas [CNICM], s.f.). Altos grados de citocinas aumentan la permeabilidad vascular y provocan aumento en la inflamación, lo cual puede generar una cascada de hipercoagulación

(Fotuhi et al., 2020). La combinación de inflamación e hipercoagulación contribuye de manera muy importante al fallo de distintos órganos, tales como los riñones, hígado y corazón, así como provocar múltiples condiciones neurológicas (Bougakov et al., 2020; Fotuhi et al., 2020). Las investigaciones también destacan que se ha reportado ACE2 en las neuronas de distintas partes del cerebro, tales como el tallo cerebral, la corteza, el cuerpo estriado y el hipotálamo, lo que hace evidente la vulnerabilidad del cerebro ante el virus. La pérdida del sentido del olfato y el gusto que experimentan los pacientes con COVID-19 es distinta a las distorsiones olfativas y gustativas que reportan pacientes con influenza o rinitis. En pacientes con COVID-19 el virus inhibe la función de los receptores sensoriales que facilitan el olfato y el gusto (Fotuhi et al., 2020).

Otras hipótesis que se mencionan sobre el impacto del COVID-19 en el cerebro plantean los efectos secundarios de la condición, como son las repercusiones del estrés sobre el sistema inmunológico. Fotuhi et al. (2020) indican que el aislamiento que viven los pacientes con COVID-19 es similar al estrés por inmovilización, asociado al aumento en sangre de cortisol. El estrés extremo que viven los pacientes con COVID-19 contribuye al aumento en citocinas, lo que a su vez provoca mayor daño a órganos ya debilitados y promueve el desarrollo de sintomatología neuropsiquiátrica (Heffner, 2011).

Battaglini et al. (2020), plantean tres mecanismos mediante los cuales el cerebro se podría afectar por la infección de COVID-19. La primera vía es el contacto directo con las neuronas, o neurotropismo viral. Este contacto puede ser mediante la vía nasal, líquido cefalorraquídeo o por la vía sanguínea. La segunda vía es a través del daño a la barrera hematoencefálica resultante por la inflamación a causa del virus y la subsiguiente formación de coágulos, lo cual se asocia a accidentes cerebrovasculares. La tercera vía de impacto al cerebro es el efecto del ventilador artificial. El ventilador, unido a las dificultades respiratorias que provoca el virus genera el

fenómeno conocido como hipoxia silenciosa (Bougakov et al., 2020). La falta de oxígeno en el cerebro tiende a producir a su vez deterioro cognitivo.

Los mecanismos de daño ya sean por impacto directo o indirecto, afectan el cerebro, generando patología neurológica significativa con el potencial de afectar a largo plazo la salud y la calidad de vida de las personas que sobreviven el COVID-19. Los casos de mayor afectación neurológica son aquellos más comprometidos por efectos generalizados del virus o con condiciones preexistentes de salud que las hacen más vulnerables. Aunque no pretende ser una lista exclusiva de factores de mayor riesgo, vale destacar que la comorbilidad de enfermedades sistémicas como hipertensión, diabetes, obesidad y trastornos cardiovasculares produce mucha mayor vulnerabilidad a evolucionar a un estado crítico de salud, además del alto riesgo provocado por personas de mayor edad (Orsucci et al., 2020).

Síntomas Neurológicos en las Fases Iniciales o Leves

Dolor de Cabeza. El dolor de cabeza presenta como uno de los síntomas más comunes al inicio de la infección. Se ha reportado que hasta un 70% de los pacientes puede presentar este síntoma, sobre todo pacientes más jóvenes. Aunque no está claramente establecido se cree que este síntoma pueda asociarse a la tormenta de citocinas (Orsucci et al., 2020). Para su tratamiento se recomiendan analgésicos.

Pérdida de Olfato y Gusto. Estos síntomas se han asociado al impacto directo del virus sobre los receptores sensoriales del olfato. En el 12% de los casos de infección se presenta como el síntoma inicial. Hasta ahora no existe tratamiento para contrarrestarlo, pero se resuelve favorablemente en la mayoría de los casos (Lechien et al., 2020).

Otros síntomas. Estudios realizados en Europa y Asia destacan la frecuencia de otros síntomas en las etapas iniciales del virus, tales como mareos, náuseas, vómitos, estados alterados de consciencia, y dolores musculares (Carod-Artal, 2020; Orsucci et al., 2020).

Secuela Neurológica en Fases Avanzadas o Crónicas

Encefalopatía/Delirios. Las encefalopatías/delirios representan un síndrome que puede ser transitorio pero que afecta de forma marcada el estado de consciencia, provocando confusión y conducta inusual. Típicamente ocurre durante alguna enfermedad o provocado por algún patógeno, como puede ser el SARS-CoV-2. Es común ver manifestaciones de encefalopatía en adultos mayores con el virus, quienes además de la edad presentan comorbilidad de hipertensión, enfermedades cardiovasculares, neurológicas y neurodegenerativas (Fotuhi et al., 2020; Meppiel et al., 2020).

Las encefalopatías/delirios son comunes en pacientes que reciben cuidados intensivos para tratar el COVID-19. Según Carod-Artal (2020), las encefalopatías asociadas al COVID-19, pueden deberse a causas tóxicas o metabólicas, así como a los efectos de hipoxia, fármacos, inflamación, o por la combinación de factores. El autor destaca que el tratamiento incluye control de la fiebre, tratamiento para la hipoxia y anticonvulsantes.

Encefalitis. Los síntomas de la encefalitis pueden incluir fiebre, dolor de cabeza, convulsiones epilépticas, cambios en conducta y alteraciones de consciencia. La literatura establece que en las personas con COVID-19 la identificación de síntomas asociados a la encefalitis es fundamental al tratamiento (Meppiel et al., 2020; Oliviera et al., 2020).

Epilepsia. Se han documentado manifestaciones de síntomas convulsivos en sus diferentes variantes (Ej., generalizada, tónica clónica, entre otros) en pacientes con y sin el diagnóstico de

epilepsia. Pacientes con historial previo de epilepsia son los más susceptibles, ya que aumenta la probabilidad de presentar convulsiones por eventos febriles (Bougakov et al., 2020).

Síndrome Guillain-Barré (GB). El síndrome de GB ha sido descrito en pacientes con COVID-19, y su curso y tratamiento no difieren de lo establecido. Se trata de una condición autoinmune, en la que el cuerpo ataca las fibras nerviosas, generando debilidad en los músculos de las extremidades y en algunos casos causando parálisis. Se recomienda seguimiento y tratamiento tradicional a quienes presenten el síndrome y sus variaciones en el contexto de la pandemia (Orsucci et al., 2020).

Accidentes Cerebrovasculares. Se observan en pacientes con COVID-19 que presentan deterioro neurológico súbito o trombos venosos. Son comunes en personas con COVID-19 con historial de hipertensión, diabetes, enfermedades vasculares, y sobrepeso. Sin embargo, hay reportes de casos inesperados de accidentes cerebrovasculares en personas más jóvenes, con y sin historial de factores de riesgo (Oxley, 2020). Las complicaciones cerebrovasculares se presentan en forma de sangrados o isquemias asociadas al proceso de hipercoagulación resultante del aumento de las ACE2. Este proceso también aumenta la presión arterial, produciendo microhemorragias (Bougakov et al., 2020; Carod-Artal, 2020; Fotuhi et al., 2020).

Implicaciones del Efecto Inflamatorio. Como consecuencia de la inflamación que se produce por el SARS-CoV-2, se desencadenan tanto reacciones físicas como anímicas, lo cual provoca mayor vulnerabilidad a deterioro de la salud a largo plazo, tal y como sucede con los procesos inflamatorios en el neurodesarrollo. Pallanti et al. (2020) ofrecen evidencia del impacto de la inflamación en la madre durante el embarazo, la cual se ha asociado al desarrollo posterior de trastornos neuropsiquiátricos en su descendencia. Más aún, los autores establecen que la infección con SARS-CoV-2 durante el embarazo y durante la infancia puede resultar en trastornos

del neurodesarrollo. Además, se han identificado factores autoinmunes específicos en niños con COVID-19, tales como el Síndrome Inflamatorio Multisistémico – Niños (Bougakov et al., 2020). En adultos, Shen et al. (2019) y Liu et al. (2017) proponen que la inflamación juega un rol importante en el desarrollo del Menoscabo Cognitivo Leve o MCI por sus siglas en inglés, el cual se presume como un estado prodrómico de la Enfermedad de Alzheimer (EA) en la mayoría de los casos. Estableciendo así un virtual enlace entre la inflamación causada por el COVID-19 y la posibilidad del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Secuelas Psicológicas

Pallanti et al. (2020) hacen énfasis en el impacto psicosocial del COVID-19, tanto para quienes lo han sufrido como para quienes no, así como para los que tienen una infección activa y para quienes ya la superaron. Los autores exponen que las personas que sobrevivieron el SARS-CoV-1 en el 2002 presentaron morbilidad psiquiátrica hasta por 4 años después de la infección, así como múltiples complicaciones psicosociales (desempleo después de la recuperación, el estrés de ser un profesional de la salud de primera línea, y sufrir estigma social por haber tenido la condición). Entre los diagnósticos psiquiátricos más frecuentes se encontraba el síndrome de estrés postraumático, la depresión, la ansiedad, los trastornos somatoformes, el trastorno de pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo (Rogers et al., 2020). Ya se ha comenzado a documentar en estudios más recientes que destacan que la secuela más significativa que reportan las personas recuperadas con COVID-19, luego del impacto físico, lo es la secuela emocional (Kumar et al., 2021; Negrini et al., 2021). Esta se caracteriza por sintomatología depresiva, ansiogénica, y de estrés postraumático.

En personas que no han tenido la enfermedad, también es importante prestar atención a los cambios que viven debido a la pandemia, tales como el aislamiento social y la cuarentena. La

vulnerabilidad ante cambios económicos, sociales y personales pueden producir mayores grados de ansiedad, depresión, estrés, e insomnio, lo cual también impacta la salud física, y en algunos casos puede llevar al suicidio (Bougakov et al., 2020). Como secuela de la pandemia se espera que en los próximos años aumente significativamente el número de personas con depresión, trastorno de estrés post traumático, ansiedad, insomnio, psicosis y deterioro cognitivo (de Erausquin et al., 2021; Oliveira et al., 2020; Rogers et al., 2020). Es de particular importancia prestar atención a estos desarrollos en poblaciones sensibles, tales como aquellas con vulnerabilidad psiquiátrica, pero también la de profesionales de la salud que experimentan largas jornadas de trabajo con la amenaza directa del contagio (Pallanti et al., 2020; Rogers et al., 2020).

Manifestación Cognitiva Posterior a la Infección con SARS-CoV-2

Al inicio de la pandemia por COVID-19 los esfuerzos salubristas fueron dirigidos hacia la educación, intervención y tratamiento de la población enferma, pero también de las personas no infectadas que debían permanecer en sus casas. Esta emergencia de salud nos ha traído valiosas lecciones. Escribimos en medio del proceso de vacunación de la población, que de ser efectivo al fin detendrá los contagios. Es cada vez más importante dirigir esfuerzos a la identificación de impedimentos persistentes, funcionamiento residual y a intervenciones rehabilitativas de personas que presenten secuelas físicas, emocionales, neurológicas y cognitivas como consecuencia del COVID-19.

Por lo general los sobrevivientes con síntomas neurológicos más persistentes, como secuelas cerebrovasculares, son quienes sufrieron mayor debilitamiento por la enfermedad (Meppiel et al., 2020). Muchas de estas personas que se encuentran ahora mismo en procesos de recuperación y rehabilitación, pueden experimentar cambios físicos, emocionales y cognitivos. Hay experiencia clínica que sugiere que pacientes que requirieron hospitalización por la gravedad

de sus síntomas no han recuperado plenamente su funcionamiento emocional y cognitivo previo. Es de vital importancia la identificación de estos menoscabos para poder realizar las intervenciones salubristas pertinentes.

Inicialmente muy pocos estudios reportaron hallazgos cognitivos en pacientes recuperados, sino que se enfocaron en describir la enfermedad, y sus secuelas físicas y emocionales. Actualmente varios estudios han tomado en consideración los cambios cognitivos posteriores. Uno de los primeros estudios fue realizado en China por Zhou et al. (2020). Los autores midieron las funciones cognitivas de una muestra de personas contagiadas con COVID-19 mediante el uso de diferentes instrumentos neuropsicológicos, tales como el Trail Making Test (TMT), el Sign Coding Test (SCT), el Continuous Performance Test (CPT), y el Digital Span Test (DST). Los autores encontraron divergencias significativas entre las puntuaciones de la muestra clínica y la muestra control para algunas de las partes del CPT. Concluyeron que las diferencias entre el grupo control y el grupo de participantes que tuvieron COVID-19 presentan la atención sostenida como la habilidad cognitiva más afectada. Los autores compararon los efectos cognitivos con el impacto de otros virus en el cerebro, tales como VIH y herpes simple. Destacaron que la atención, el aprendizaje y la memoria reciente son habilidades cognitivas que se afectan por el impacto de estos virus. A continuación, y basándonos en la literatura revisada se identifican diversas manifestaciones de neuropatología en el SARS-CoV-2.

Negrini et al. (2021) utilizaron el Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Frontal Assessment Battery (FAB), para encontrar que un 33% (3/9 sujetos) de su muestra presentaba puntuaciones con significancia patológica en el MMSE. Las áreas más impactadas fueron la atención, la memoria corto plazo, la praxis constructiva y el lenguaje escrito. Además, encontraron que solamente uno de los participantes (11.1%) de la muestra presentó deterioro de las funciones

ejecutivas medidas. Jaywant et al. (2021) evaluaron 57 pacientes en un centro de rehabilitación para pacientes que tuvieron COVID-19 mediante el Brief Memory and Executive Test (BMET). Encontraron que 81% de las personas presentaron al menos algún grado de déficit cognitivo. Las subpruebas que mayor impacto patológico mostraron fueron las que medían atención y funciones ejecutivas. Por el contrario, otro grupo de investigadores (Mattioli et al., 2021) administraron pruebas neuropsicológicas a una muestra de pacientes que padecieron COVID-19, compuesta por 120 profesionales de la salud, entre ellos médicos, fisioterapeutas, enfermeras, técnicos de laboratorios y de radiografías, así como asistentes de cuidados. Otra característica de esta muestra es que los sujetos presentaron los síntomas del virus en un nivel leve y moderado. A todos se les administró una batería neuropsicológica luego de cuatro meses de haber tenido la condición. Utilizaron el Controlled Oral Word Association por categorías (COWA), la Prueba del Dibujo Rey, el California Verbal Learning Test (CVLT), el TEA Prueba de Atención, la Tower of London Test (TOL), y el Mini-Mental State Examination (MMSE). Los resultados fueron normales para la edad y el nivel educativo de los sujetos. A base de esas medidas no se identificó la presencia de menoscabo alguno. Este hallazgo sugiere que puede haber una diferencia importante entre pacientes que presentan una sintomatología grave (unidad de cuidados intensivos, oxígeno, entubación) y aquellos con síntomas más benignos. Más aun, también destaca aspectos asociados a la presencia de reserva cognitiva y la capacidad de recuperación.

Hay autores que destacan la posibilidad de que los síntomas neurológicos y cognitivos no son resultado directo del virus, sino más bien efectos secundarios de los síntomas del COVID-19, tales como la falta de oxígeno o haber experimentado delirios durante la estadía en la unidad de cuidados intensivos. Otros investigadores establecen que el riesgo de disfunción cognitiva en pacientes con COVID-19 correlaciona con altos niveles de inflamación (Zhou et al., 2020).

Independientemente de que los síntomas cognitivos sean resultado directo o secundario del COVID-19 esta secuela es singular en muchos pacientes con la condición. Por lo tanto, es necesario comenzar a detectar cambios cognitivos y emocionales en la población de pacientes que tuvieron COVID-19, y suministrarle servicios de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Puede presumirse que quienes sobrevivieron las manifestaciones más complicadas del COVID-19 sean las más propensas a presentar cambios cognitivos. Sin embargo, es importante auscultar cambios cognitivos aún en pacientes con manifestaciones leves o hasta asintomáticas de COVID-19 (Bougakov et al., 2020).

¿Qué cambios cognitivos pueden esperarse de las distintas manifestaciones neurológicas? Según Bougakov et al. (2020) las secuelas de eventos hipóxicos y anóxicos producen cambios en la modulación de la atención y de la memoria reciente en los casos más leves. Cuando se experimenta mayor alteración mental durante la enfermedad puede esperarse un mayor declive cognitivo, demencia, sintomatología neuropsiquiátrica y hasta estado comatoso en los casos más severos. Se pueden esperar alteraciones más agresivas en aquellos casos en que el virus se haya alojado directamente en el cerebro. Bougakov et al. (2020) identifican las áreas del cerebro en las que se ha detectado el SARS-CoV-2 y las áreas funcionales que pudieran afectarse. Déficits neurológicos y cognitivos focales correspondientes al área de lesión pudieran impactar memoria, lenguaje, funciones perceptuales de índole visoespacial, procesamiento de información visual compleja, planificación de funciones motoras complejas, funciones autonómicas y emocionales, así como aspectos atencionales (Bougakov et al., 2020).

Fotuhi et al., (2020) destacan que las neuronas contienen grandes cantidades de ACE2, por lo que se le hace más fácil al SARS CoV2 entrar a ellas y alterar sus procesos metabólicos. Mas aún, establecen que, al igual que con otros coronavirus, el SARS-CoV-2 pudiera permanecer en

las neuronas de manera silente hasta varias décadas después. De esa forma la manifestación neurológica del virus pudiera experimentarse mucho más tarde.

Algunos autores (Sweeney et al., 2018; van Vliet et al., 2007) destacan que los lóbulos temporales son particularmente sensibles a afecciones virales debido a la debilidad de la barrera hematoencefálica en esta área. Ello puede asociarse a mayor vulnerabilidad a presentar problemas de memoria, tales como aquellos asociados a la EA u otras condiciones neurodegenerativas. La experiencia con el SARS-CoV-1 indica mayor prevalencia de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple en personas infectadas con el virus (Fotuhi et al., 2020). Por lo tanto, no puede descartarse que el COVID-19 pueda tener secuelas similares.

Los pacientes con EA o cualquier otro tipo de demencia tienen mayores probabilidades de infectarse con COVID-19. Además, esos trastornos demenciales dificultan grandemente el seguir recomendaciones de protección y prevención. Todo esto representa mayor esfuerzo para cuidadores, familias, profesionales de la salud y hogares de cuidado, así como para el Estado. Personas con otras condiciones de salud, como por ejemplo enfermedades cerebrovasculares, esclerosis múltiple o Parkinson, entre otras, también podrían experimentar mayor dificultad para sobreponerse con éxito al virus y al COVID-19 tanto a nivel físico como cognitivo (Fotuhi et al., 2020).

NeuroCOVID-19

A base de todo lo anterior se ha comenzado a denominar NeuroCOVID-19 al conjunto de manifestaciones neurológicas presentadas por pacientes en distintas etapas de la condición. Se ha realizado una estratificación de la sintomatología según la severidad. Esta estratificación puede ser útil tanto a nivel clínico como investigativo. Fotuhi et al. (2020) identifican como primera etapa la unión del virus en las células de la cavidad nasal sin entrada directa al cerebro. Como hemos dicho,

en esta etapa se presentan síntomas de anosmia y ageusia. La segunda etapa se caracteriza por la inflamación provocada por la tormenta de citocinas. Los síntomas asociados serían fatiga, hemiplejía, pérdida de sensación, afasia o ataxia. En la tercera etapa los vasos sanguíneos afectados por la inflamación debilitan la barrera hematoencefálica, permitiendo la entrada del virus al cerebro y consecuente daño al tejido cerebral. Los síntomas pueden incluir convulsiones, confusión, delirio, estado comatoso, pérdida de consciencia y hasta la muerte.

El Otmani & Moutaouakil (2020) opinan que los datos encontrados y documentados en distintos medios de información no generan evidencia suficiente para hablar de manifestaciones neurológicas del COVID-19. Indican que la evidencia de millones de personas infectadas con el virus sin manifestaciones neurológicas, contrastada con la de quienes han desarrollado esas manifestaciones, no ayuda a establecer una base científica robusta. Por lo tanto, concluyen que el paso del tiempo es lo que mejor ayudará a determinar con mayor certeza la relación del virus con manifestaciones neurológicas.

Tomando en consideración estas críticas debemos puntualizar que, aunque se trate de evidencia anecdótica, pacientes sobrevivientes informan cambios cognitivos que identifican con su infección, sobre todo aquellas personas que han sido hospitalizadas por COVID-19. Aunque esta evidencia no cuenta con suficiente peso científico para establecer con razonable certeza una relación entre COVID-19 y cambios cognitivos, hace clara la necesidad de seguir explorando esta posible relación, investigarla y documentarla, particularmente a la luz de la evidencia de trastornos neurológicos y cognitivos importantes en otras variantes de coronavirus. En lo clínico, evaluar, intervenir si es necesario y ofrecer seguimiento.

Conclusiones

Existe evidencia de que el SARS-CoV-2 es un virus que impacta no sólo el sistema respiratorio sino también en el sistema nervioso, produciendo síntomas neurológicos, cognitivos y neuropsiquiátricos. Tomando como base la experiencia en el manejo de virus como el HIV, MERS, SARS, y Zika entre otros, podemos predecir que una vez que se rebase la emergencia se presentará un gran número de personas con afecciones de salud persistentes asociadas a la infección viral. Así como el COVID-19 no se ha limitado a ser una epidemia regional, las secuelas de menoscabo persistente a la salud post-COVID-19 tampoco lo serán. La reseña de literatura demuestra manifestaciones neurológicas y neurocognitivas en distintos continentes, por lo que urge atención igualmente abarcadora. Entre los cambios cognitivos más comunes se encuentran las dificultades o lentitud en el procesamiento de información cognitiva, lo que conlleva a dificultades de atención, memoria, funciones ejecutivas, fluidez, y procesamiento visual espacial, entre otras. Además, en el ámbito psicológico se espera mayor incidencia de ansiedad, depresión, estrés post traumático, trastorno obsesivo compulsivo, insomnio y psicosis, entre otros. Por esto es recomendable que personas que hayan sido contagiadas por el virus, manejado con tratamiento ambulatorio u hospitalización, y que presenten alguno de los síntomas cognitivos mencionados anteriormente por más de 6 meses deben procurar consulta neurológica, ser evaluadas mínimamente con medidas de tamizaje y, de ser necesario, se refieran a una evaluación neuropsicológica abarcadora. Además, pudieran beneficiarse de evaluación y seguimiento neurológico a mediano o largo plazo con el fin de prevenir o identificar deterioro cognitivo prematuro. También pudieran beneficiarse de rehabilitación cognitiva. Así mismo las personas con síntomas emocionales o conductuales persistentes ameritan evaluación y seguimiento.

Mientras la pandemia no desaparezca deben continuar las medidas de precaución como lavado de manos, distanciamiento físico y uso de mascarillas, pero sobre todo la incorporación de hábitos y estilos de vida saludables. Se recomienda que se mantenga un estilo de vida saludable con exposición prudente a la luz solar, reducir o eliminar alimentos procesados, actividades de esparcimiento mental, tratar de conseguir al menos 7 horas de sueño y ejercitarse regularmente, entre otras actividades beneficiosas.

Aunque la pandemia del COVID-19 ha sido devastadora en demasiadas comunidades, este es un momento único para estudiar el virus en todas sus manifestaciones. Tal y como se aprovechó la desgracia de tiempos de guerra para aumentar el conocimiento sobre el funcionamiento cerebral, debemos aprovechar este “silver lining” para conocer las vulnerabilidades y fortalezas del cerebro desde una perspectiva inimaginada.

Referencias

- Battaglini, D., Brunetti, I., Anania, P., Fiaschi, P., Zona, G., Ball, L., Giacobbe, D. R., Vena, A., Bassetti, M., Patroniti, N., Schenone, A., Pelosi, P., Rocco, P., & Robba, C. (2020). Neurological Manifestations of Severe SARS-CoV-2 Infection: Potential Mechanisms and Implications of Individualized Mechanical Ventilation Settings. *Frontiers in Neurology, 11*, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00845>
- Bougakov, D., Podell, K., & Goldberg, E. (2021). Multiple Neuroinvasive Pathways in COVID-19. *Molecular Neurobiology, 58*(2), 564–575. <https://doi.org/10.1007/s12035-020-02152-5>
- Carod-Altar, F. J. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Revista De Neurología, 70*, 311–322. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. (s.f.). *Citosina, no se debe confundir con Citocina*. Infomed, Portal de la Red de Salud de Cuba. http://www.sld.cu/node?iwp_post=2020%2F05%2F06%2FCitosina%2C+no+se+debe+confundir+con+Citocina%2F1922172&iwp_ids=19_22172&blog=2_saludeseltema
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2020, December 22). *Síntomas de la enfermedad del coronavirus*. Retrieved February 15, 2021, from <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
- De Erausquin, G. A., Snyder, H., Carrillo, M., Hosseini, A. A., Brugha, T. S., & Seshadri, S. (2020). The chronic neuropsychiatric sequelae of COVID-19: The need for a prospective

- study of viral impact on brain functioning. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 1-9. <https://doi.org/10.1002/alz.12255>
- El Otmani, H., & Moutaoukil, F. (2020). Neuro-COVID-19: What are we talking about? *Revue Neurologique*, 176(7-8), 527–528. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.05.004>
- Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. *Journal of Alzheimer's Disease*, 76(1), 1–25. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>
- Heffner, K. L. (2011). Neuroendocrine Effects of Stress on Immunity in the Elderly: Implications for Inflammatory Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31(1), 95–108. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.005>
- Jaywant, A., Vanderlind, W. M., Alexopoulos, G. S., Fridman, C. B., Perlis, R. H., & Gunning, F. M. (2021). Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-00978-8>
- Kumar, S., Veldhuis, A., & Malhotra, T. (2021). Neuropsychiatric and Cognitive Sequelae of COVID-19. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.577529>
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siaty, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus

disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>

Liu, Y-Z., Wang, Y-X., & Jiang, C-L. (2017). Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(316), 1–39.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>

Mahase, E. (2021). Covid-19: Israel sees new infections plummet following vaccinations. *BMJ*.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n338>

Mattioli, F., Stampatori, C., Righetti, F., Sala, E., Tomasi, C., & De Palma, G. (2021). Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>

Meppiel, E., Peiffer-Smadja, N., Maury, A., Bekri, I., Delorme, C., Desestret, V., Gorza, L., Hauteclouque-Raysz, G., Landre, S., Lannuzel, A., Moulin, S., Perrin, P., Petitgas, P., Sellal, F., Wang, A., Tattevin, P., & de Broucker, T. (2020). Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clinical Microbiology and Infection*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>

Negrini, F., Ferrario, I., Mazziotti, D., Berchicci, M., Bonazzi, M., de Sire, A., Negrini, S., & Zapparoli, L. (2021). Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 102(1), 155–158.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.376>

Oliveira, R., Dourado Sotero, F., & Teodoro, T. (2020). NeuroCOVID-19: critical review of neuropsychiatric manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Irish Journal of Medical Science*, 1–2. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02367-4>

Organización Mundial de la Salud. (s.f.). *Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19)*. <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.

Organización Mundial de la Salud. (11 de marzo 2020). *Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020*. <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

Orsucci, D., Caldarazzo Ienco, E., Nocita, G., Napolitano, A., & Vista, M. (2020). Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *Drugs in Context*, 9, 1–12. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-1>

Oxley, T. J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C. P., Shoirah, H., Singh, I. P., De Leacy, R. A., Shigematsu, T., Ladner, T. R., Yaeger, K. A., Skliut, M., Weinberger, J., Dangayach, N. S., Bederson, J. B., Tuhim, S., & Fifi, J. T. (2020). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England Journal of Medicine*, 382(20), 1–3. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>

Pallanti, S., Grassi, E., Makris, N., Gasic, G. P., & Hollander, E. (2020). NeuroCOVID-19-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health

sequelae. *Journal of Psychiatric Research*, 130, 215–217.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.008>

Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7, 611–627.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)

Shen, X. N., Niu, L.D., Wang, Y. J., Cao, X.-P., Liu, Q., Tan, L., Zhang, C., & Yu, J. T. (2019). Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 90, 1–9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319148>

Sweeney, M. D., Sagare, A. P., & Zlokovic, B. V. (2018). Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature reviews. Neurology*, 14(3), 1-41. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.188>

Talan, J. (2020, March 27). *COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly-Defined Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus: Neurology Today*. Neurology Today.

<https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>.

Van Vliet, E. A., E. A., da Costa Araújo, S., Redeker, S., van Schaik, R., Aronica, E., & Gorter, J. A. (2007). Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe

epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 130, 521–534.

<https://doi.org/10.1093/brain/aw1318>

Yang, Y., Peng, F., Wang, R., Guan, K., Jiang, T., Xu, G., Sun, J., & Chang, C. (2020). The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *Journal of Autoimmunity*, 109. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>

Zhou, H., Lu, S., Chen, J., Wei, N., Wang, D., Lyu, H., Shi, C., & Hu, S. (2020). The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *Journal of Psychiatric Research*, 129, 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>