



# Deterioro cognitivo post-COVID-19: definiciones, fisiopatología, clínica y tratamientos

Post-COVID-19 cognitive decline: definitions, pathophysiology, symptomatology and treatments

Omar Delgado-Martínez<sup>1, a</sup> , Raymundo Solís-Gómez<sup>1, a</sup> , Ramiro Ruiz-García<sup>1, b, c, d, e</sup> 

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir, de acuerdo con la literatura actual, las características clínico-demográficas y los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en los cambios cognitivos desarrollados después de la infección por el SARS-CoV-2. **Material y métodos:** Realizamos una búsqueda no sistemática en Medline (PubMed), con el objetivo de encontrar información sobre conceptos actualizados en definiciones clínicas, fisiopatología, características clínicas y estrategias terapéuticas, para lo cual se utilizó términos MeSH y se consideró artículos publicados desde el año 2020 sobre el deterioro cognitivo post-COVID-19. **Resultados:** Los factores de riesgo asociados incluyen sexo femenino, enfermedades crónicas, tabaquismo y antecedentes de hospitalización. Dentro de los dominios cognitivos más afectados se encuentran la memoria, la atención y las funciones ejecutivas. Los dominios cognitivos menos afectados son el lenguaje y las habilidades visoespaciales. Los estudios de neuroimagen han demostrado ser de utilidad para determinar correlaciones anatómicas con el deterioro cognitivo. Las terapias farmacológicas y otras estrategias no farmacológicas no cuentan con suficiente nivel de evidencia para demostrar su efectividad contra el deterioro cognitivo. La rehabilitación cognitiva y la psicoterapia pueden ayudar a mejorar el deterioro cognitivo y también algunos síntomas neuropsiquiátricos. **Conclusiones:** La caracterización de las definiciones y el espectro clínico-cognitivo como complicación post-COVID-19 están más estructurados en la actualidad; sin embargo, aún no se cuenta con suficiente nivel de evidencia para poder desarrollar guías de tratamiento estandarizadas para el deterioro cognitivo. El manejo interdisciplinario con rehabilitación neurocognitiva, fármacos, neuromodulación y otras terapias podría aportar mejoras en el pronóstico del déficit cognitivo.

**Palabras clave:** disfunción cognitiva, síndrome postagudo de COVID-19, SARS-CoV-2, neuropsiquiatría.

## ABSTRACT

The objective of this review is to describe, in accordance with the current literature, the demographic-clinical characteristics, pharmacological and non-pharmacological treatments in the cognitive changes developed after infection by the SARS-CoV-2. Method, we conducted a non-systematic search in MEDLINE (PubMed) with the aim of finding bibliography including original studies describing current concepts in clinical definitions, pathophysiology, clinical features and therapeutic strategies. Utilizing MeSH terminology, including articles published since 2020. Results, associated risk factors of cognitive decline include female sex, chronic diseases, smoking, and history of hospitalization. Frequently affected cognitive domains are memory, attention, and executive function. Less commonly, language and visuospatial function is reported. Functional and structural imaging has demonstrated

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Dirección de Enseñanza. Ciudad de México, México.

<sup>a</sup> Servicio social en medicina

<sup>b</sup> Psiquiatra

<sup>c</sup> Neuropsiquiatra

<sup>d</sup> Neurología Cognitiva (The University of Western Ontario)

<sup>e</sup> Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1

anatomical correlations with cognitive symptoms. Current pharmacological strategies lack enough evidence in terms of efficacy and effectiveness to design therapeutic guidelines. Cognitive rehabilitation and psychotherapy have demonstrated some benefits improving the cognitive decline and neuropsychiatric symptoms. Conclusions, characterization of post-COVID-19 syndromes definitions and clinical features is improving. However, the current level of evidence is insufficient for the development of treatment guidelines specific for cognitive decline. An interdisciplinary approach including cognitive rehabilitation, drugs, neuromodulation and other therapies could improve the outcome.

**Key words:** cognitive dysfunction, post-acute COVID-19, SARS-CoV-2, neuropsychiatry.

## INTRODUCCIÓN

Desde que la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de la COVID-19 como pandemia, se han descrito síndromes secuelas asociados a la infección que afectan a diversos sistemas (1). Tomando en cuenta las distintas fases sintomáticas relacionadas al SARS-CoV-2, se han desarrollado tres definiciones de acuerdo con la temporalidad: COVID-19 agudo (0 a 4 semanas), COVID-19 sintomático en curso o postagudo (4 a 12 semanas) y síndrome post-COVID-19 (SPC) (12 semanas o más, descrito en inglés como *long COVID*) (2). La fatiga y el deterioro cognitivo, junto con otras manifestaciones neuropsiquiátricas (por ejemplo, depresión y ansiedad) y físicas (por ejemplo, disnea) comprenden algunas de las secuelas postagudas y del SPC (3).

La importancia de estudiar los mecanismos subyacentes de la disfunción cognitiva asociados a la COVID-19, además de su abordaje de diagnóstico y terapéutico, radica en el impacto significativo sobre los síntomas, la funcionalidad y la calidad de vida (4). En la presente revisión, nos centramos en los cambios cognitivos desarrollados posterior a la infección por el virus SARS-CoV-2, por lo que abarcamos también la disfunción cognitiva que se da en el SPC.

## DEFINICIONES

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés) define el síndrome de COVID-19 post-agudo como un conjunto de síntomas continuos que duran de 4 a 12 semanas después del inicio de la enfermedad (2).

Por otra parte, el SPC se desarrolla durante o después de una infección compatible con COVID-19, y los síntomas continúan durante más de 12 semanas sin explicarse por un diagnóstico alterno (2). En la tabla 1, se resumen las definiciones actuales sobre las fases

de la enfermedad por COVID-19 y las definiciones de deterioro cognitivo según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, quinta edición (DSM-5) (2, 5, 6).

Se puede considerar el SPC antes de las 12 semanas mientras se evalúa también la posibilidad de una enfermedad subyacente alternativa. Tanto para el deterioro cognitivo menor como el mayor, estos no deben ocurrir en el contexto del “delirium” u otros trastornos mentales (2, 5, 6).

## EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del 30 % de las personas afectadas por COVID-19, incluidos los casos asintomáticos, y aproximadamente el 80 % de los pacientes hospitalizados por la misma enfermedad pueden experimentar secuelas post-COVID-19. En una revisión sistemática y de metaanálisis de 81 estudios (n = 13 232), se encontró que aproximadamente un tercio de las personas incluidas experimentaron fatiga persistente y más de una quinta parte de las personas presentaron DCL (IC 95 % [0,17, 0,28]; p < 0,001), sin cumplir criterios clínicos para demencia, 12 o más semanas después de ser diagnosticados con COVID-19 (3).

## FACTORES DE RIESGO

Algunos factores de riesgo asociados con una mayor incidencia de síntomas de SPC han sido documentados. Dentro de estos se encuentra el sexo femenino, el cual se asocia con un mayor riesgo de desarrollar fatiga y deterioro cognitivo (OR 4,12), edad de 40-60 años (OR 1,44), comorbilidades preexistentes (hipertensión, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad isquémica del corazón, hipotiroidismo, enfermedades crónicas del hígado), condiciones inmunológicas (OR 1,71), tabaquismo (OR 1,76) y antecedentes de hospitalización (OR 2,49) (3, 7).

**Tabla 1.** Definiciones operacionales de la revisión.

Fases de la enfermedad por COVID-19	Definición
Deterioro cognitivo leve (DCL) o trastorno neurocognitivo menor	El DSM-5 define el DCL como un «trastorno neurocognitivo leve». Asimismo, especifica que debe haber una disminución tanto subjetiva como objetiva del nivel previo de funcionamiento en uno o más de los seis dominios cognitivos. Este déficit no interfiere sustancialmente en las actividades instrumentales de la vida diaria.
Deterioro cognitivo mayor (demencia)	El DSM-5 define demencia como una «trastorno neurocognitivo mayor», en el que existe evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos. Estos déficits cognitivos interfieren en la autonomía del individuo en las actividades cotidianas.
Deterioro cognitivo subjetivo	Sujetos con quejas cognitivas, sin déficits significativos objetivos en test neuropsicológicos.
COVID-19 agudo	Signos y síntomas de COVID-19 por hasta 4 semanas.
COVID-19 post-agudo	Signos y síntomas de COVID-19 durante 4 a 12 semanas.
Síndrome post-COVID-19	Signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19; continúan durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo.
COVID-19 prolongado	El término «COVID-19 prolongado» se usa comúnmente para describir los signos y síntomas que continúan o se desarrollan después del COVID-19 agudo. Incluye tanto COVID-19 post-agudo (de 4 a 12 semanas) como el síndrome post-COVID-19 (12 semanas o más).

## FISIOPATOLOGÍA

La infección por el virus SARS-Cov-2 puede afectar el sistema nervioso central (SNC) de distintas maneras, que convergen directa o indirectamente en procesos inflamatorios. Estos procesos no son excluyentes entre sí.

Dentro de los posibles mecanismos que contribuyen al deterioro cognitivo relacionado con la COVID-19, de manera indirecta se ha propuesto a la inflamación del sistema respiratorio inducida por el virus SARS-Cov-2 como inductor de una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso a través de citocinas (IL-4, IL-6),

quimiocinas (CCL11) y células inmunitarias reactivas de la microglía. Estas desregulan múltiples tipos de células dentro del sistema nervioso, afectando la plasticidad neuronal. Además, alteran la neurogénesis del hipocampo e inducen la reactividad de los astrocitos neurotóxicos, cada uno de los cuales puede afectar la función de circuitos neuronales y, por lo tanto, la cognición (8).

La infección por SARS-CoV-2 también aumenta el riesgo de eventos cerebrovasculares isquémicos y eventos trombóticos. Esto interrumpe el flujo sanguíneo cerebral, altera la barrera hematoencefálica y genera mayor inflamación. El daño focal de

estructuras clave en la función cognitiva, como el hipocampo y/o el tálamo, podría encasillarse dentro del concepto de deterioro cognitivo vascular. Además, la insuficiencia respiratoria por daño pulmonar puede provocar daño irreversible neuronal secundario a un estado de hipoxia (9).

Los mecanismos que contribuyen al deterioro cognitivo de manera directa son secundarios a una infección del virus SARS-CoV-2 dentro del SNC. La alteración de las citocinas dificulta los procesos de neurogénesis de las células progenitoras neuronales, lo cual impacta en el funcionamiento cognitivo (10). Adicionalmente, la infección por SARS-CoV-2 dentro del SNC puede ocasionar una respuesta autoinmune, aunque esto no es un mecanismo frecuente (11). Por otro lado, la reactivación de virus latentes, como el virus de Epstein-Barr (12), puede contribuir a la inflamación en pacientes con COVID-19, debido a la patogénesis viral o la respuesta inmune del huésped a la infección de dicho virus, como la producción de autoanticuerpos, citocinas y respuesta Th2 (8).

Actualmente, no existen estudios sobre biomarcadores específicos y COVID-19 que demuestren el incremento en el riesgo de sufrir un proceso neurodegenerativo. Sin embargo, se ha encontrado en modelos y algoritmos computacionales que el dominio de unión al receptor de la proteína Spike S1 del SARS-CoV-2 se une a la heparina y a las proteínas de unión a la heparina. Esta unión acelera la agregación de las proteínas de patologías neurodegenerativas, incluidas las proteínas A $\beta$ ,  $\alpha$ -sinucleína, tau, priones y TDP-43 (13). Es importante señalar que esto no ha sido comprobado en humanos con estudios de cohorte.

## ESPECTRO CLÍNICO

Dentro de los múltiples síntomas del SPC se encuentran los neurológicos, que incluyen deterioro cognitivo («niebla mental», pérdida de concentración y problemas de memoria), cefalea, alteración del sueño, neuropatía periférica, vértigo y delirium (2).

El término «niebla mental» se utiliza coloquialmente para describir dificultades en el ámbito cognitivo, y su uso se ha popularizado dentro de la nomenclatura clínica en pacientes con síntomas cognitivos post-COVID-19. Este término se usa para describir no solo una experiencia, sino una gama heterogénea de experiencias subjetivas distintas y superpuestas de síntomas cognitivos, emocionales y físicos que incluso pueden presentarse

en otras enfermedades. Para comprender mejor la fenomenología de este término, se realizó un estudio en el que se incluyeron 717 publicaciones en plataformas de redes sociales como Reddit; y se encontró que las quejas más comunes que describen las personas son las siguientes: olvido, dificultad para concentrarse, distracción o lapsos de inatención, fenómenos disociativos (despersonalización, desrealización), anhedonia, lentitud cognitiva, dificultades de comunicación (disfemia, dificultad para encontrar palabras), aturdimiento o presión en la cabeza y fatiga (14).

En un metaanálisis que incluyó un subgrupo de 5 estudios (n = 290) y evaluó el desempeño cognitivo, se reportó que las personas en etapa de COVID-19 postagudo obtuvieron puntajes más bajos en el MoCA (evaluación cognitiva de Montreal) en comparación con las personas sin antecedentes de infección (IC del 95 % [-1,59, -0,29]; p = 0,004) (3).

Aunque pocos estudios evalúan dominios específicos, en una revisión de alcance en el que se incluyeron 25 estudios y se agruparon según los dominios cognitivos evaluados (atención, funciones ejecutivas, lenguaje y habilidades visoespaciales) y entorno de admisión, se encontró que los dominios cognitivos más comúnmente afectados fueron la memoria (recuerdo y aprendizaje diferido), la atención y las funciones ejecutivas (abstracción, inhibición, flexibilidad cognitiva y atención sostenida y selectiva) (15).

El lenguaje y las habilidades visoespaciales son los dominios menos afectados, aunque esto podría ser un sesgo debido a que hay pocos estudios que los evalúan, y aquellos que usualmente utilizan pruebas de tamizaje no exploran a profundidad estos dominios. Asimismo, los pocos estudios que han evaluado especialmente estos dominios cognitivos con pruebas específicas, como la reproducción visual de la escala de memoria de Wechsler, la figura compleja de Rey-Osterrieth y el test de Corsi, no han encontrado déficits significativos (15).

En un estudio que incluyó 214 pacientes con diagnóstico de SPC, evaluados con pruebas neuropsicológicas en línea (Zoom y Google Teams), se encontró que los dominios cognitivos más afectados eran la atención y la velocidad de procesamiento, independientemente de la edad. El déficit leve en funciones ejecutivas, la memoria de trabajo, la inhibición y el razonamiento fueron encontrados en pacientes jóvenes (< 50 años), en comparación con

la población mayor de 50 años. Además, encontraron que la memoria a largo plazo se vio más afectada en pacientes jóvenes en comparación con los mayores. Hipotéticamente, esto se explica debido a que el envejecimiento debilita el sistema inmunológico, un término conocido como «inmunosenescencia», por lo que la respuesta inmune será más débil y no habría una respuesta inflamatoria en el SNC de la misma severidad que en un adulto joven (16, 17).

## DIAGNÓSTICO

Pese a que no existe un instrumento o escala válido para el diagnóstico de síntomas cognitivos en SPC, en la mayoría de los estudios publicados se han formulado cuestionarios a partir de ítems de instrumentos existentes utilizados para valorar diferentes aspectos, como atención, memoria a corto y largo plazo, concentración, funciones ejecutivas, ansiedad, depresión, calidad de vida y funcionalidad del paciente (3, 15). Entre los test cognitivos usados en la evaluación de estos pacientes, destaca el MoCA y el minexamen del estado mental de Folstein (MMSE) (18). Un punto importante a considerar consiste en que la COVID-19 se asocia a un incremento en la prevalencia de trastornos psiquiátricos como ansiedad o depresión (19), usualmente asociados a una disminución del rendimiento en las pruebas de tamizaje cognitivo (20). Estudios con biomarcadores específicos y pruebas neuropsicológicas más extensas podrían ayudar a identificar patrones cognitivos distintos en aquellos pacientes con deterioro cognitivo post-COVID-19 con mecanismos neurobiológicos independientes de los de trastornos psiquiátricos.

## NEUROIMAGEN

Estudios con imagen por resonancia magnética e imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) han detectado estructuras anatómicas y redes funcionales asociadas al deterioro cognitivo y a los síntomas neuropsiquiátricos propios del SPC.

La severidad de los síntomas depresivos se ha correlacionado con la afectación de la integridad de la sustancia blanca y la conectividad funcional (CF) en estado de reposo en las regiones de las ínsulas derecha e izquierda (21, 22).

Por otra parte, mediante la imagen de tensor de difusión, se ha demostrado una mayor difusividad media en porciones generalizadas de la materia blanca con afectación bilateral del fascículo fronto-occipital inferior, el fascículo uncinado, la corona radiada

y varias secciones del cuerpo calloso. Además, se observó aumento de la CF en regiones de la corteza insular bilateral, la corteza supramarginal y opercular bilateral y disminución de la CF en la corteza occipital superior bilateral, el giro cingulado posterior, el giro temporal medio izquierdo y el cerebelo derecho en pacientes que durante el interrogatorio manifestaron quejas cognitivas. Sin embargo, en este estudio no se evaluó la función cognitiva con pruebas neuropsicológicas ni escalas de tamizaje (23).

Asimismo, la atrofia en las regiones parahipocampal, frontal, cerebelar anterior y temporal superior bilateral se ha asociado con déficits en atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Las alteraciones de la CF entre la corteza orbitofrontal superior bilateral y el área III del cerebelo (vermis) también se correlacionaron con un peor aprendizaje y recuerdo diferido (24).

## Imagen molecular

En un estudio realizado en 29 pacientes en etapa subaguda de la enfermedad y deterioro cognitivo (rendimiento < 26 en el MoCA), 15 de ellos fueron evaluados con la técnica <sup>18</sup>F-FDG PET/CT tan pronto como la infectividad ya no estuviera presente, encontrando resultados patológicos en 10 participantes con hipometabolismo frontoparietal predominante (25). Por otra parte, en series de casos donde se utilizó <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, se han reportado áreas de hipometabolismo en la protuberancia, áreas parietales, precuña izquierda y corteza cingulada anterior y posterior, asociadas con un peor rendimiento cognitivo (26, 27). Otras estructuras descritas con hipometabolismo, asociadas con deterioro cognitivo y otros síntomas como hiposmia, son el giro recto, el giro orbitario bilateral, el surco olfatorio, la amígdala y el hipocampo (28).

## MODALIDADES DE TRATAMIENTO

### Tratamiento farmacológico

Probablemente, la fisiopatología del deterioro cognitivo se relacione con la neuroinflamación que puede desencadenar la infección por el virus SARS-CoV-2 (8). Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) comparten mecanismos implicados en la fisiopatología de la infección por su acción sobre el receptor sigma 1 (S1Rs) (29). La fluvoxamina inhibe la actividad de esfingomielinasa ácida (ASM), la formación de un dominio enriquecido con ceramida y atenúa la entrada del SARS-CoV-2 en las células, actuando

como un potente agonista del S1Rs, que disminuye la replicación del virus y el posterior estrés e inflamación del retículo endoplásmico (30).

Dentro de los ISRS principalmente estudiados respecto a sus efectos en pacientes con infección por COVID-19, se encuentran la fluvoxamina, el citalopram, el escitalopram, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina, con especial importancia por sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, antivirales y antidepresivas, que sugieren un potencial beneficio en la reducción de la severidad de la enfermedad (31).

La fluvoxamina ha sido el fármaco mayormente descrito en pacientes con SPC. Se ha asociado con una reducción de la fatiga (IC 95 % [0,25, 0.95];  $p = 0,026$ ); sin embargo, no se ha observado mejora de otros síntomas como depresión, concentración, confusión, alteración en la memoria y trastornos del sueño (32).

En una revisión sistemática y de metaanálisis, se evaluó el efecto de la fluvoxamina en pacientes con SPC, y se encontró una reducción del riesgo relativo del deterioro clínico en un 30 %; sin embargo, su efecto protector parece ser inadecuado y sobreestimado (33). En una segunda revisión de la misma índole, se determinó que, pese a ser segura, no ofrece ningún beneficio significativo en comparación con el placebo en la reducción de hospitalización y tampoco se concluyó algún beneficio para la prevención o mejora del deterioro cognitivo (34).

### **Estimulación con corriente continua transcraneal**

La estimulación con corriente continua transcraneal (tDCS) es una técnica segura y tolerable, no invasiva de neuromodulación, que utiliza corrientes continuas débiles de 1 mA a 2 mA para modular la actividad cortical (35).

La correlación entre el deterioro cognitivo y las alteraciones en la corteza prefrontal dorsolateral, el cíngulo anterior dorsal, la corteza prefrontal ventromedial y la ínsula anterior sugieren que la neuromodulación de la tDCS podría tener potenciales efectos terapéuticos para el deterioro cognitivo post-COVID-19 (36, 37). En un estudio doble ciego de grupos paralelos controlados con simulación, se evaluó los efectos a corto plazo de la tDCS anódica (con 2 mA, 20 min/día) en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en 47 pacientes, y se encontró mejora en la

fatiga física; no obstante, no se obtuvo beneficios para la fatiga mental ni la sintomatología depresiva (38).

### **Estimulación magnética transcraneal**

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es una técnica de estimulación cerebral no invasiva que genera campos magnéticos breves y que cambian rápidamente, y que son capaces de inducir corrientes eléctricas en el cerebro. Es segura, bien tolerada y tiene un perfil de efectos secundarios muy favorable, siempre que se sigan las recomendaciones de seguridad (39). Cuando se administra con suficiente intensidad sobre la corteza, la corriente inducida despolariza los ensambles neuronales corticales ubicados directamente debajo de la bobina, así como en las regiones cerebrales cercanas y remotas (40).

El uso de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en pacientes con SPC y deterioro cognitivo se ha asociado a una mejora en las puntuaciones de la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) inicial de 21,2 ( $\pm 7,0$ ), comparado con el puntaje postratamiento de 9,8 ( $\pm 7,8$ ). Asimismo, se demostró mejora en la fatiga crónica medida con la escala de desempeño (PS) con un valor inicial de 5,4 ( $\pm 1,6$ ), comparado con el puntaje postratamiento de 4,2 ( $\pm 1,8$ ); y se obtuvo mejora en el déficit cognitivo valorado con el cuestionario de déficits percibidos para la depresión, versión de 5 ítems (PDQ-D-5), en el que se evaluó la atención/concentración, la memoria retrospectiva, la memoria prospectiva y la planificación/organización, con un valor inicial de 10 ( $\pm 5,2$ ), comparado con puntajes postratamiento de 6,3 ( $\pm 4,7$ ) (41).

Una limitante respecto a la evidencia descrita es que el tratamiento antidepresivo farmacológico o físico está ampliamente estudiado en depresión primaria, usualmente mejorando la cognición, siendo este uno de los dominios sintomáticos comúnmente afectados en cualquier trastorno psiquiátrico. Por este motivo, los resultados de algunos ensayos mencionados podrían ser positivos debido a una mejora directa de los síntomas cognitivos por depresión. Sin embargo, los tratamientos antidepresivos tienen acción antiinflamatoria e hipotéticamente protegerían de los mecanismos fisiopatológicos descritos en COVID-19 prolongado, previniendo o mejorando los síntomas cognitivos no asociados a la depresión. Esto podría ser dilucidado con estudios que exploren la cognición utilizando distintos grupos control y biomarcadores que controlen grupos con ausencia de síntomas psiquiátricos.

## Rehabilitación cognitiva y otras terapias cognitivas

Dentro de la atención multidisciplinar se han descrito programas de rehabilitación cognitiva y neurorehabilitación aislada o en conjunto con otros tipos de terapias, como la respiratoria, la cardiovascular y de movimiento, entre otras que están enfocadas en las necesidades de los pacientes post-COVID-19.

En un estudio que incluyó a 123 pacientes con SPC, se utilizó un programa ambulatorio de neurorehabilitación, en el que se intervino mediante terapia respiratoria, fisioterapia y rehabilitación neuropsicológica durante 8 semanas. Utilizaron una plataforma para realizar, desde casa, tareas con componentes cognitivos, como atención selectiva, sostenida y dividida, memoria verbal, visual y de trabajo, funciones ejecutivas de planificación, inhibición, flexibilidad, secuenciación, categorización y cálculo mental. Se observaron beneficios a los 6 meses postratamiento en los dominios de aprendizaje, recuerdo, reconocimiento y fluencia verbal (42).

Así también, en otro estudio utilizaron un programa de neuromeditación, utilizando una plataforma con un programa llamado Rebalance®. Se obtuvo mejoras en síntomas neuropsiquiátricos de ansiedad, depresión, fatiga física y mental (43).

## Psicoterapia

Principalmente la terapia cognitivo-conductual se ha asociado con la reducción de fatiga física, menores reportes de problemas de concentración y menor severidad de síntomas somáticos, así como la mejora del rendimiento físico durante el seguimiento (44).

## Otras terapias

Se ha descrito el uso de flavonoides como agentes terapéuticos por sus propiedades antiinflamatorias, ya que poseen propiedades neuroprotectoras, atribuidas a

sus propiedades antioxidantes, su capacidad de inducir neurogénesis y diferenciación neuronal, con un posible efecto benéfico en el SPC (45).

La palmitoiletanolamida (PEA) es una N-aciletanolamida saturada perteneciente a la familia de los endocannabinoides, la cual tiene efectos antiinflamatorios y neuroprotectores. El uso de la palmitoiletanolamida/luteolina ultramicronizada (PEA-LUT), como suplemento en pacientes con SPC y alteraciones cognitivas, se ha asociado con la restauración de la actividad GABAérgica y un aumento en la plasticidad cortical (46). Otros efectos asociados al uso de la PEA-LUT son la mejora del olfato y de la fatiga persistente (47, 48).

Se tiene también la aromaterapia con inhalación de aceites esenciales, la cual ha sido estudiada y ha demostrado una mejora en los niveles de energía relacionados con la fatiga global, fatiga conductual, fatiga general y fatiga mental, así también hubo una mejoría en la calidad de vida, que fue medida por el cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9) (49).

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la función cognitiva de pacientes que tuvieron enfermedad por COVID-19 es incierto; sin embargo, es importante tener en cuenta factores asociados a mayor riesgo de deterioro cognitivo, como una edad avanzada, baja escolaridad, comorbilidades neuropsiquiátricas (50) y sexo femenino (3). Además, la persistencia de síntomas cognitivos desde los 3 meses (51) hasta los 9 meses (50), acompañado de persistencia de otros síntomas, como fatiga, trastornos del gusto, olfato y cefalea, se han asociado a peores desenlaces (32). En la tabla 2 se resumen las definiciones, los factores de riesgo, las manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivo-conductuales, el tratamiento y el pronóstico de la COVID-19 aguda y de los distintos síndromes post-COVID-19 (2, 7, 29-45, 49-56).

**Tabla 2.** Resumen de las definiciones, factores de riesgo, manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivo-conductuales, tratamiento y pronóstico de la COVID-19 agudo y de los distintos síndromes post-COVID-19.

	Síntomas neuropsiquiátricos y cognitivo-conductuales			
Definición	Factores de riesgo	Síntomas neuropsiquiátricos y cognitivo-conductuales	Tratamiento	Pronóstico
COVID-19 agudo	<p>Edad: &gt; 70 años</p> <p>Sexo masculino</p> <p>Comorbilidades preexistentes (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, neoplasias [más frecuente en pacientes con cáncer hematológico vs. cáncer sólido])</p> <p>Etnia (afroamericanos, hispanos)</p>	<p>Ansiedad</p> <p>Depresión</p> <p>Trastorno de estrés posttraumático</p> <p>Fatiga</p>	<p>Tratamiento interdisciplinario: neurorrehabilitación, psicoterapia, farmacológico</p> <p>ISRS (fluvoxamina, sertralina, fluoxetina, citalopram), anakinra, tocilizumab (en fase aguda), sales de litio, melatonina</p>	<p>La gravedad de la enfermedad y la duración de los síntomas varían entre artículos consultados, pero en general el pronóstico es bueno debido a que la sintomatología, como la ansiedad y la depresión, mejora con el tiempo desde la enfermedad aguda; sin embargo, en el 11 % a 28 % de los casos se puede prolongar hasta 3 meses.</p>
COVID-19 post-agudo	<p>Trabajadores de salud</p> <p>Edad: 40-60 años</p> <p>Sexo femenino</p> <p>Antecedente de hospitalización</p> <p>Sobrepeso</p>	<p>Ansiedad</p> <p>Insomnio</p> <p>Trastorno de estrés posttraumático</p> <p>Depresión</p> <p>Deterioro cognitivo</p> <p>Fatiga</p>	<p>Tratamiento interdisciplinario: neurorrehabilitación, psicoterapia, neuromodulación no invasiva, farmacológico</p> <p>ISRS (fluvoxamina, sertralina, fluoxetina, citalopram)</p>	<p>El pronóstico podría ser bueno debido a que los síntomas psiquiátricos mejoran con el tiempo.</p> <p>Se recomienda tratamiento multidisciplinario.</p>

Síndrome post-COVID-19	Signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19; continúan durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo.	Edad: 40-60 años Sexo femenino Comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad isquémica del corazón, hipotiroidismo, asma, obesidad) Tabaquismo Antecedente de hospitalización	Depresión Ansiedad Trastorno de estrés posttraumático Deterioro cognitivo Fatiga	Tratamiento interdisciplinario: neurorrehabilitación, psicoterapia, neuromodulación no invasiva, farmacológico ISRS (fluvoxamina, sertralina, fluoxetina, citalopram) Otras terapias: aromaterapia	El pronóstico podría ser bueno debido a que los síntomas psiquiátricos mejoran con el tiempo; sin embargo, la fatiga se reporta como uno de los síntomas a largo plazo más persistentes con duración de hasta 39 meses de la infección inicial.
------------------------	---	--	--	---	---

## CONCLUSIONES

Los principales dominios cognitivos asociados a la infección por COVID-19 son la atención, las funciones ejecutivas y la memoria. Los factores de riesgo que se asocian al SPC incluyen sexo femenino, enfermedades crónicas, tabaquismo y antecedentes de hospitalización. Aunque no existe alguna prueba validada para el diagnóstico de deterioro cognitivo post-COVID-19, los instrumentos ya existentes más utilizados incluyen las escalas de tamizaje MoCA y MMSE. Los estudios de imagen cerebral de RM y PET-18FDG han aportado hallazgos de afectación estructural y funcional en el SNC, relacionada con diversas funciones cognitivas que facilitan el entendimiento neuroanatómico del deterioro cognitivo post-COVID-19. El tratamiento en esta población de pacientes aún no está del todo descrito con seguimiento a largo plazo; sin embargo, el manejo interdisciplinario con rehabilitación neurocognitiva, fármacos, neuromodulación y otras terapias podría aportar mejoras en el pronóstico del déficit cognitivo asociado al SPC.

### Correspondencia:

Dr. Ramiro Ruiz Garcia

Subdirector de Formación, Actualización y Capacitación de Recursos Humanos, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Dirección: Insurgentes Sur 3677, Col. La Fama, Ciudad de México, México CP 14629

Teléfono: 5635831047

Correo electrónico: ramiro.ruiz@innn.edu.mx

**Financiamiento:** Autofinanciado.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

**Contribución de autoría:** ODM es autor; y RSG y RRG son coautores.

**Agradecimientos:** Al Dr. Ramiro Ruiz Garcia por sus conocimientos y su paciencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J* [Internet]. 2021; 97(1144): 110-116. Disponible en: <https://academic.oup.com/pmj/article/97/1144/110/6969649?login=false>
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2022; 101: 93-135. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121006516?via%3Dihub>
- Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2022; 18(5): 1047-1066. Disponible en: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12644>
- Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2014; 30(3): 421-442. Disponible en: [https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(14\)00036-6/fulltext](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(14)00036-6/fulltext)
- Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V, Porta-Etessam J, Kåreholt I, Manzano Palomo S. Subjective cognitive impairment: towards early identification of Alzheimer disease. *Neurología* [Internet]. 2016; 31(8): 562-571. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601758/>
- Afroze F, Arafat SM, Ahmed CM, Alam B, Banu S, Islam MZ, et al. Features and risk factors of post-COVID-19 syndrome: findings from a longitudinal study in Bangladesh. *Lancet Reg Health Southeast Asia* [Internet]. 2023; 11: 100134. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772368222001512?via%3Dihub>
- Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron* [Internet]. 2022; 110(21): 3484-3496. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9537254/>
- Chen Y, Yang W, Chen F, Cui L. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood-brain barrier dysfunction. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2022; 19(1): 222. Disponible en: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02579-8>
- Borsini A, Zunszain PA, Thuret S, Pariante CM. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. *Trends Neurosci* [Internet]. 2015; 38(3): 145-157. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579391/>
- Dunai C, Collie C, Michael BD. Immune-mediated mechanisms of COVID-19 neuropathology. *Front Neurol* [Internet]. 2022; 13: 882905. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.882905/full>
- Bernal KDE, Whitehurst CB. Incidence of Epstein-Barr virus reactivation is elevated in COVID-19 patients.

- Virus Res [Internet]. 2023; 334: 199157. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170223001193?via%3Dihub>
13. Idrees D, Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: potential clues to neurodegeneration. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2021; 554: 94-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X2100499X?via%3Dihub>
  14. McWhirter L, Smyth H, Hoeritzauer I, Couturier A, Stone J, Carson AJ. What is brain fog? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2023; 94(4): 321-325. Disponible en: <https://jnnp.bmj.com/content/94/4/321>
  15. Bertuccelli M, Ciringione L, Rubega M, Bisiacchi P, Masiero S, Del Felice A. Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: a scoping review. *Cortex* [Internet]. 2022; 154: 212-230. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010945222001691?via%3Dihub>
  16. Herrera E, Pérez-Sánchez MC, San Miguel-Abella R, Barrenechea A, Blanco C, Solares L, et al. Cognitive impairment in young adults with post COVID-19 syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2023; 13(1): 6378. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32939-0>
  17. Berrut G, De Decker L. Immunosenescence: une revue [Immunosenescence: a review]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* [Internet]. 2015; 13(Suppl 2): 7-14. Disponible en: <https://www.john-libbey-eurotext.fr/medline.md?doi=10.1684/pnv.2015.0548>
  18. Biagianni B, Di Liberto A, Nicolò Edoardo A, Lisi I, Nobilia L, De Ferrabonc GD, et al. Cognitive assessment in SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022; 14: 909661. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.909661/full>
  19. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2020; 277: 55-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032720325891?via%3Dihub>
  20. Blair M, Coleman K, Jesso S, Desbeaumes Jodoin V, Smolewska K, Warriner E, et al. Depressive symptoms negatively impact Montreal cognitive assessment performance: a memory clinic experience. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2016; 43(4): 513-517. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26842678/>
  21. Benedetti F, Palladini M, Paolini M, Melloni E, Vai B, De Lorenzo R, et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health* [Internet]. 2021; 18: 100387. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354621001903?via%3Dihub>
  22. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* [Internet]. 2020; 9: 100163. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354620301289?via%3Dihub>
  23. Paolini M, Palladini M, Mazza MG, Colombo F, Vai B, Rovere-Querini P, et al. Brain correlates of subjective cognitive complaints in COVID-19 survivors: a multimodal magnetic resonance imaging study. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2023; 68: 1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X22009130?via%3Dihub>
  24. Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martínez L, Delgado-Alonso C, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain* [Internet]. 2023; 146(5): 2142-2152. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article-abstract/146/5/2142/6775147?redirectedFrom=fulltext&login=false>
  25. Hosp JA, Dressing A, Blazhenets G, Bormann T, Rau A, Schwabenland M, et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain* [Internet]. 2021; 144(4): 1263-1276. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/article/144/4/1263/6209743?login=false>
  26. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol* [Internet]. 2022; 269(1): 44-46. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10655-x>
  27. Hugon J, Queneau M, Sanchez Ortiz M, Msika EF, Farid K, Paquet C. Cognitive decline and brainstem hypometabolism in long COVID: a case series. *Brain Behav* [Internet]. 2022; 12(4): e2513. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.2513>
  28. Guedj E, Champion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. <sup>18</sup>F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2021; 48(9): 2823-2833. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-021-05215-4>
  29. Nakhaee H, Zangiabadian M, Bayati R, Rahmanian M, Ghaffari Jolfayi A, Rakhshanderou S. The effect of antidepressants on the severity of COVID-19 in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2022; 17(10): e0267423. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0267423>
  30. Hashimoto K. Overview of the potential use of fluvoxamine for COVID-19 and long COVID. *Discov*

- Ment Health [Internet]. 2023; 3(1): 9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s44192-023-00036-3>
31. Fenton C, Lee A. Antidepressants with anti-inflammatory properties may be useful in long COVID depression. *Drugs Ther Perspect* [Internet]. 2023; 39(2): 65-70. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-022-00975-x>
  32. Farahani RH, Ajam A, Nacini 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* [Internet]. 2023; 23(1): 197. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08172-5>
  33. Yu CL, Carvalho AF, Thompson T, Tsai TC, Tseng PT, Hsu CW, et al. Trial sequential analysis and updated meta-analysis of fluvoxamine on clinical deterioration in adult patients with symptomatic COVID-19 infection. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023; 20(5): 4088. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36901099/>
  34. Vatvani AD, Kurniawan A, Hariyanto TI. Efficacy and safety of fluvoxamine as outpatient treatment for patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2023; 57(12): 1389-1397. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10600280231162243>
  35. Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, Phillips ML. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020; 25(2): 397-407. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41380-019-0499-9>
  36. Wylie GR, Yao B, Genova HM, Chen MH, DeLuca J. Using functional connectivity changes associated with cognitive fatigue to delineate a fatigue network. *Sci Rep* [Internet]. 2020; 10(1): 21927. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78768-3>
  37. Linnhoff S, Koehler L, Haghikia A, Zaehle T. The therapeutic potential of non-invasive brain stimulation for the treatment of long-COVID-related cognitive fatigue. *Front Immunol* [Internet]. 2023; 13: 935614. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.935614/full>
  38. Oliver-Mas S, Delgado-Alonso C, Delgado-Álvarez A, Díez-Cirarda M, Cuevas C, Fernández-Romero L, et al. Transcranial direct current stimulation for post-COVID fatigue: a randomized, double-blind, controlled pilot study. *Brain Commun* [Internet]. 2023; 5(2): fcad117. Disponible en: <https://academic.oup.com/braincomms/article/5/2/fcad117/7111741>
  39. Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological and clinical applications. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2019; 163: 73-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S09780128042816000057?via%3Dihub>
  40. Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2023; 48(1): 191-208. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41386-022-01453-8>
  41. Noda Y, Sato A, Shichi M, Sato A, Fujii K, Iwasa M, et al. Real world research on transcranial magnetic stimulation treatment strategies for neuropsychiatric symptoms with long-COVID in Japan. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2023; 81: 103438. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876201822004361?via%3Dihub>
  42. García-Molina A, García-Carmona S, Espiña-Bou M, Rodríguez-Rajo P, Sánchez-Carrión R, Enseñat-Cantalops A. Rehabilitación neuropsicológica en el síndrome post-COVID-19: resultados de un programa clínico y seguimiento a los seis meses. *Neurología* [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485322000871?via%3Dihub>
  43. Hausswirth C, Schmit C, Rougier Y, Coste A. Positive impacts of a four-week neuro-meditation program on cognitive function in post-acute sequelae of COVID-19 patients: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023; 20(2): 1361. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/2/1361>
  44. Kuut TA, Müller F, Csorba I, Braamse A, Aldenkamp A, Appelman B, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019: results of a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2023; 77(5): 687-695. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/77/5/687/7157021>
  45. Melrose J, Smith MM. Natural and semi-synthetic flavonoid anti-SARS-CoV-2 agents for the treatment of long COVID-19 disease and neurodegenerative disorders of cognitive decline. *Front Biosci (Elite Ed)* [Internet]. 2022; 14(4): 27. Disponible en: <https://www.imrpress.com/journal/FBE/14/4/10.31083/j.fbe1404027>
  46. Versace V, Ortelli P, Dezi S, Ferrazzoli D, Alibardi A, Bonini I, et al. Co-ultramicro-nized palmitoylethanolamide/luteolin normalizes GABA<sub>B</sub>-ergic activity and cortical plasticity in long COVID-19 syndrome. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2023; 145: 81-88. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245722009385?via%3Dihub>
  47. De Luca P, Camaioni A, Marra P, Salzano G, Carriere G, Ricciardi L, et al. Effect of ultra-micro-nized

- palmitoylethanolamide and luteolin on olfaction and memory in patients with long COVID: results of a longitudinal study. *Cells* [Internet]. 2022; 11(16): 2552. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/16/2552>
48. Veronese N, Bonica R, Cotugno S, Tulone O, Camporeale M, Smith L, et al. Interventions for improving long COVID-19 symptomatology: a systematic review. *Viruses* [Internet]. 2022; 14(9): 1863. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/9/1863>
49. Hawkins J, Hires C, Keenan L, Dunne E. Aromatherapy blend of thyme, orange, clove bud, and frankincense boosts energy levels in post-COVID-19 female patients: a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *Complement Ther Med* [Internet]. 2022; 67: 102823. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229922000255?via%3Dihub>
50. Hartung TJ, Neumann C, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Endres M, Geritz J, et al. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: a prospective multicentre study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2022; 53: 101651. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00381-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00381-9/fulltext)
51. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 condition. *Annu Rev Med* [Internet]. 2023; 74: 55-64. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-043021-030635>
52. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2023; 64(1): 90-107. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-022-08921-5>
53. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021; 97: 328-348. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121002816?via%3Dihub>
54. Mazza MG, Palladini M, Poletti S, Benedetti F. Post-COVID-19 depressive symptoms: epidemiology, pathophysiology, and pharmacological treatment. *CNS Drugs* [Internet]. 2022; 36(7): 681-702. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-022-00931-3>
55. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2022; 31(163): 210185. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/31/163/210185>
56. Desgranges F, Tadani E, Munting A, Regina J, Filippidis P, Viala B, et al. Post-COVID-19 syndrome in outpatients: a cohort study. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2022; 37(8): 1943-1952. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11606-021-07242-1>

Recibido: 06/09/2023 Aceptado: 15/12/2023
--