

Consecuencias Neurológicas y Psiquiátricas a largo plazo (6 meses) en pacientes con COVID leve de la comunidad

Long-term (6 months) neurological and psychiatric consequences in mild COVID community patients

R. F. Allegri^{a, b, c, d, *}

I. Calandri^{b, d}

A. Caride^a

F. Román^{a, c, d}

J. Llera^e

A. Palma^a

L. Bartoloni^f

A. Carozzela^g

Pablo González-Sanz^h

E. Mouchet^d

Paula C. Fernandez-Díaz^d

C. Morasso^a

Adriana Tarulla^a

How to cite this article:

Allegri, R., Calandri, I., Caride, A., Román, F., Llera, J., Palma, A., Bartoloni, L., Carozzela, A., González-Sanz, P., Mouchet, E., Fernandez-Díaz, P. C., Morasso, C. & Tarulla, A. (2022). Consecuencias Neurológicas y Psiquiátricas a largo plazo (6 meses) en pacientes con COVID leve de la comunidad. *Journal of Applied Cognitive Neuroscience*, 3(1), e00264623. <https://doi.org/10.17981/JACN.3.1.2022.05>

Manuscript received on 27th April 2022
Accepted on 14th June 2022

Resumen

Las complicaciones neurológicas a largo plazo de la infección por coronavirus han sido descritas en los pacientes hospitalizados en el episodio agudo. De ellos el 63% presentaron fatiga y debilidad muscular, el 26% trastornos del sueño; 24% trastornos en la marcha y 23% ansiedad y depresión. A mayor severidad del episodio agudo mayor probabilidad de sintomatología neurológica a largo plazo. El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos a los 6 meses en una cohorte de pacientes adultos, principalmente ambulatorios. Fueron evaluados mediante una entrevista telefónica 96 sujetos con una media de edad de 48 años, 54% mujeres, y el 86 % ambulatorios leves. De ellos a los 6 meses el 32% de la población presentaba aun síntomas neurológicos o psiquiátricos. Ansiedad (31%), fatiga (26%), niebla mental (24%), insomnio (22%), depresión (21%), y cefalea (19%) entre otros. Conclusiones: en el presente trabajo con sujetos que sufrieron COVID leve los síntomas neurológicos y psiquiátricos post COVID continuaron prominentes como lo reportado en otros trabajos en las formas agudas más graves.

Palabras clave: Post-COVID, síntomas neurológicos, psiquiátricos, long-COVID, COVID leve.

Summary

Long-term neurological complications of coronavirus infection have been described in the acute episode in hospitalized patients. 63% had fatigue and muscle weakness, 26% sleep disorders; 24% gait disorders and 23% anxiety and depression. The greater the severity of the acute episode, the greater the probability of long-term neurological symptoms. The objective of this work was to study the prevalence at 6 months in a cohort of mostly mild outpatients. 96 subjects with a mean age of 48 years, 54% women, and 86% mild outpatients were evaluated by means of a telephone interview. Of these, at 6 months, 32% of the population presented neurological or psychiatric symptoms. Anxiety (31%), Fatigue (26%), Mental fog (24%), Insomnia (22%), Depression (21%), Headache (19%) among others. Conclusions: In this work with subjects who suffered from mild COVID, neurological and psychiatric symptoms were still prominent as reported in acute severe ones.

Keywords: Post-COVID, neurologic symptoms, psychiatric, long-COVID, mild COVID.

^a Grupo Neurociencias Buenos Aires, Ministerio de Salud, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

^b Instituto Neurológico Fleni, Buenos Aires, Argentina.

^c Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia.

^d Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-7765-0859>

^e Hospital Interdisciplinario Psicoasistencial José Tiburcio Borda, Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-5522-6758>

^f Hospital Gral. de Agudos Dr. Abel Zubizarreta, Buenos Aires, Argentina.

^g Hospital Gral. de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Buenos Aires, Argentina.

^h Hospital Gral. de Agudos Parmenio Piñero, Buenos Aires, Argentina.

*Autor para correspondencia: rallegri@fleni.org.ar

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha sido la mayor preocupación de salud pública mundial en los últimos 3 años, con varias oleadas e impacto sanitario dependiendo de las regiones y los países. Al momento de escribir este artículo, 569 millones de personas han sido casos confirmados, lo que representa el 7% de la población de todo el planeta. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más del 20% de la población ha sido infectada y las cifras siguen aumentando. En Argentina se reportaron 9 470 000 sujetos de los cuales 1 127 000 en la ciudad de Buenos Aires. El Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires cuenta con una base centralizada de resultados de estudio de test de anticuerpos por hisopados (RT-PCR, real-time reverse-transcription polymerase chain reaction) de mas de 10 millones de estudios realizados en los centros de testeo durante toda la pandemia. Esto permite un acceso no solo a la población hospitalizada o aquella con síntomas graves sino que da acceso a toda la población sintomática testeada.

Las complicaciones medicas durante la pandemia se produjeron por la infección del propio virus, por la insuficiente atención de otras patologías no-COVID y por el impacto del propio aislamiento social prolongado. Las mismas fueron clasificadas en agudas aquellas que se daban durante el episodio infeccioso y sub agudas o crónicas las posteriores. Si bien las presentaciones predominantes del COVID-19 fueron respiratorias, era sospechable la búsqueda de otros compromisos como los cardiológicos o neurológicos por el propio virus o concomitantes a corto y largo plazo.

Otras pandemias previas como el caso de la gripe española en 1918 estuvieron asociadas a complicaciones neurológicas como la encefalitis letárgica y el parkinsonismo post encefalítico. Las epidemias de coronavirus como la del SARS (Severe acute respiratory síndrome) en China y la de MERS (Middle East respiratory syndrome) en Arabia Saudita mostraron alteraciones neurológicas en el periodo agudo y en el crónico (encefalitis, accidente cerebrovascular, crisis epilépticas, deterioro cognitivo, polineuropatía y síndrome de Guillain Barré, etc.) dando evidencia del posible neurotropismo del virus. Sin embargo la correlación de estas alteraciones con la severidad del cuadro respiratorio hicieron pensar en probabilidad de las típicas complicaciones del paciente crítico. Basados en estos antecedentes era esperable la detección de compromisos neurológicos a corto y largo plazo.

Así al menos en forma potencial se tienen 3 poblaciones:

1. Pacientes con enfermedades neurológicas previas (Alzheimer, Parkinson, etc.) empeoradas en el contexto de la infección.
2. Pacientes con sintomatología neurológica en el contexto de la infección aguda dependientes del neuro tropismo viral (anosmia, ageusia, encefalitis, accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, etc.) o de las complicaciones en el cuidado crítico (miopatías, neuropatías, accidente cerebrovascular, etc.)
3. Pacientes con sintomatología neurológica persistente o de aparición posterior a la infección aguda (cefalea, anosmia, ageusia, niebla mental, mareos, etc.) definida como síndrome Post COVID.

Para estimar las complicaciones neurológicas de la infección aguda por COVID-19 la OMS promovió una revisión sistemática y un metaanálisis que evaluó 145.721 pacientes de 350 series de casos. En este estudio uno de cada tres sujetos tuvieron síntomas neurológicos y uno de cada cincuenta hicieron accidentes cerebrovasculares. Estos autores mostraron una prevalencia de 65% en signos corticoespinales, 45% en agitación, 32% fatiga, 21% ageusia; 19% anosmia; 12% cefalea y 10% síndrome confusional entre otros. Entre los diagnósticos neurológicos el 24% tenían desordenes neuropsiquiátricos, 5% miopatías; 2% ACV; 1% polineuropatía; 1% epilepsia entre otros¹⁸. Todos estos diagnósticos aumentaban con la severidad de la infección y en sujetos mayores de 60 años la presencia de cualquier manifestación neurológica estaba asociada con aumento de la mortalidad. En esta revisión el 89% de los pacientes estuvieron hospitalizados.

También se han reportado en agudo cefalea de frecuencia variable entre 89 a 98% de los casos como parte del síndrome febril pero en el 22% de los casos como la primera manifestación de la afección. Una de las complicaciones más características en las primeras olas han sido la anosmia a partir de la cual Li y cols. (2020) sugirieron el neuro tropismo viral del COVID-19 a través del nervio olfatorio, rinencéfalo y tronco encefálico¹⁹. El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso y arterial asociado a la inflamación, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada daban el mayor riesgo de accidente cerebrovascular. En pacientes que estuvieron en terapia intensiva los síntomas neurológicos eran mucho más frecuentes llegando a presentarse en el 84% de los pacientes.

A partir del seguimiento sistemático de los pacientes se comenzaron a reportar las complicaciones neurológicas a largo plazo que refieren a la persistencia, el empeoramiento, o a la aparición de nueva sintomatología 3 a 6 meses posterior al COVID agudo.

Basados en estos resultados la OMS comisionó una revisión rápida de la literatura publicada sobre post COVID analizando trabajos sobre 1733 pacientes con COVID-19 dados de alta de hospitales de los cuales el 19.6% reportaron manifestaciones neurológicas a los 6 meses²³.

El caso de post-COVID 19 fue definido por OMS mediante un consenso Delphi como un paciente que:

1. Tenga una historia de infección de SARS CoV-2 confirmada por laboratorio.
2. Un período mínimo de 3 meses desde el inicio de los síntomas.
3. Una duración mínima de los síntomas de al menos 2 meses.
4. Y que estos impacten en el funcionamiento de vida diaria.
5. El curso natural puede ser fluctuante, aumentando, recidivante, persistente o de comienzo posterior.
6. Los síntomas más frecuentes referidos fueron la disfunción cognitiva, la fatiga y la respiración corta entre otros.

Huang y col (2021) encontraron a los 6 meses 20% de manifestaciones neurológicas post-COVID. Un 63% tuvieron fatiga y debilidad muscular; 26% trastornos del sueño; 24% trastornos de la marcha y 23% ansiedad y depresión. Nersesjan y cols (2021) evaluaron a los 3 meses pacientes que estuvieron hospitalizados en unidades de cuidado intensivo²⁶. De ellos el 45% tenían trastornos neurológicos, el 31% encefalopatías, 28% deterioro cognitivo; 13% polineuropatía; 11% trastornos en la marcha y 11% tetraparesia. Taquet y cols., (2021) evaluaron a los 6 meses la sintomatología neurológica y psiquiátrica post-COVID en 236 370 historias clínicas de pacientes registrados en un sistema de salud de EEUU. Otra complicación a largo plazo post COVID ha sido la niebla mental que refieren muchos pacientes (30%) en etapas intermedias de la vida quienes no se sienten tan efectivos y más distraídos que lo habitual en ellos.

Crivelli et al (2021) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de los cambios en el funcionamiento cognitivo post COVID promovido por la OMS. En esta revisión se incluyeron 2049 individuos con síntomas cognitivos post COVID quienes a los 7 meses post infección aun mostraban deterioro en las funciones ejecutivas, la atención y la memoria, la llamada niebla mental.

Taquet y cols (2021) encontraron una incidencia global del 33% que aumentaba a 46% en los que estuvieron en terapia intensiva y 62% en los que tuvieron encefalitis en el episodio agudo. La mayoría de los trabajos incluían pacientes hospitalizados que en el episodio agudo sufrieron un COVID de moderado a crítico. Sin embargo no estaba claro que sucedía con el post COVID-19 en sujetos con formas leves de COVID agudo de la población general.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar la prevalencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos post COVID, a los 6 meses de la infección aguda detectada por test de anticuerpo por hisopado en la población general de la ciudad de Buenos Aires. Esto último nos permitiría estudiar principalmente la probable sintomatología en sujetos con formas leves.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio y Cohorte

Estudio retrospectivo de una cohorte de sujetos con sintomatología aguda que motivo la realización de un test PCR en algunos de los centros de testeo habilitados por el Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. A partir de la base de datos disponible se seleccionaron los sujetos adultos mayores de 18 años cuya PCR fue positiva 6 meses antes. Con los mismos se realizó una aleatorización por grupos de edad cada 10 años, sexo y comuna de la ciudad de Buenos Aires. La selección incluyó los sujetos que tuvieron positividad en la PCR en el primer semestre del 2021 cuando predominaba la variante delta del COVID-19. La mayoría de los sujetos que fueron testeados COVID positivos eran sintomáticos debido a que esto último promovía el testeo.

MÉTODO

A los sujetos seleccionados se les realizó una entrevista telefónica iniciada con un consentimiento informado que incluía la descripción de la confidencialidad de los datos. Aquellos sujetos que aceptaron se les realizó una entrevista sistematizada. Si en la misma se detectaban síntomas neurológicos o psiquiátricos se les ofrecía una consulta en servicios de neurología de los Hospitales del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (Borda, Piñero, Pirovano, Zubizarreta).

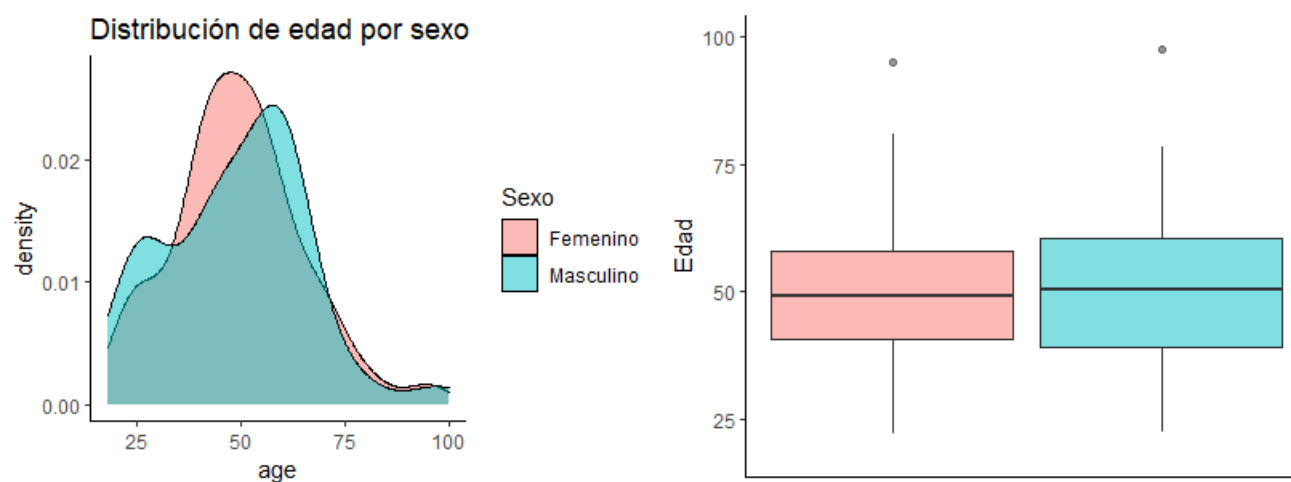
La entrevista sistematizada incluyó una selección de datos demográficos, los antecedentes médicos personales, los datos relacionados a la infección por COVID, la sintomatología en el episodio agudo, la gravedad del episodio basado en si requirió o no hospitalización y la clasificación de severidad de OMS (1.- Leve: sin hipoxia ni neumonía; 2.- Moderado: signos clínicos de neumonía pero no requirió; 3.- Severo: neumonía que requirió ; 4.- Crítico: Distrés respiratorio o sepsis requiriendo ventilación asistida), la presencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos post-COVID de acuerdo a si mejoraron o si continuaban a los 6 meses (Anexo 1).

Los datos anonimizados fueron cargados en una base de Redcap y luego procesados en el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

Fueron seleccionados por aleatorización 179 sujetos los cuales fueron llamados telefónicamente, de ellos 83 no respondieron, o no aceptaron el consentimiento informado, eran menores de 18 años o no completaron toda la entrevista. De los 96 entrevistados con una edad media de 48 años, el 54% fueron mujeres. La Figura 1 muestra la distribución por sexo y edad. El 76% de los sujetos se encontraban vacunados y en esta población no hubo diferencias en la severidad o en los síntomas en agudo entre vacunados y no vacunados. Los datos demográficos y los antecedentes personales se observan en la Tabla 1.

FIGURA 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD DE LA POBLACIÓN EVALUADA.



Fuente: Autores.

TABLA 1.
Datos demográficos y antecedentes personales de la población.

Datos Demográficos	
Número	96
Edad (media)	48
Sexo (femenino)	55%
Vacunados	76%
Antecedentes Personales	
• HTA	20%
• Asma	14%
• Obesidad	10%
• Autoinmune	7%
• Tabaquismo	6%
• DBT	4%
• Cáncer	4%
• Cardiopatía	4%
• Cefalea	3%
• EPOC	2%
• Deterioro Cognitivo	1%

Fuente: Autores.

En base a si estuvieron internados y a la clasificación de severidad de la OMS el 86% de la población evaluada fueron ambulatorios leves, 12% fueron hospitalizados moderados y severos y 2% hospitalizados severos o críticos con requerimiento de respiración asistida mecánica.

El 86% de los pacientes fueron sintomáticos en el episodio agudo y presentaron el 54% cefalea, 53% dolores musculares, 52% anosmia, 47% depresión, 46% ageusia, 29% ansiedad, 28% hipersomnias, 23% apatía, 22% trastornos de memoria y concentración, 22% debilidad motora, 11% somnolencia; 7% mareos, 3% síndrome confusional y 2% alucinaciones. Cuando los síntomas agudos se compararon por edad solo tuvieron diferencias significativas el síndrome confusional y los trastornos de memoria y concentración que fueron significativamente superiores en los mayores de 60 años ($p < 0.05$).

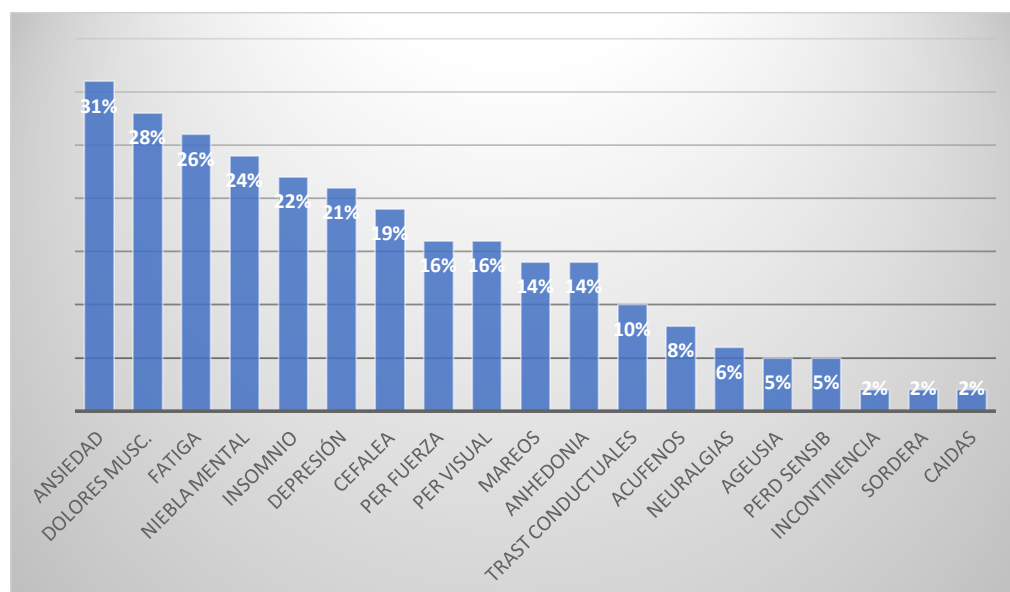
A los largo de los 6 meses, el 32% de la población había presentado algún síntomas neurológicos o psiquiátricos. En la Tabla 2 observamos la frecuencia de alguno de los síntomas dentro de los 6 meses, aquellos síntomas que tuvo y mejoro y aquellos que persisten. Estos últimos son observados en la Figura 2.

TABLA 2.
PREVALENCIA de Síntomas Neurológicos y Psiquiátricos post-COVID en los 6 meses posteriores al testeo en la Ciudad de Buenos Aires.

	Algún síntoma en los 6 meses post COVID	Si lo tuvo pero mejoró	El síntoma persiste a los 6 meses
Mialgia	45%	17%	28%
Ansiedad	40%	9%	31%
Fatiga	40%	14%	26%
Depresión	36%	16%	21%
Cefalea	38%	19%	19%
Anosmia	33%	26%	7%
Anhedonia	30%	16%	14%
Niebla mental	29%	5%	24%
Insomnio	26%	4%	22%
Ageusia	24%	19%	5%
Pérdida de fuerza	23%	7%	16%
Mareos	19%	5%	14%
Pérdida visual	16%	0%	16%
Trastornos Conductuales	16%	6%	10%
Acúfenos	10%	2%	8%
Pérdida de Sensibilidad	9%	4%	5%
Neuralgia	6%	0%	6%
Temblores	5%	5%	0%
Incontinencia	5%	3%	2%
Caídas	4%	2%	2%
Alucinaciones	2%	2%	0%
Sordera	2%	0%	2%

Fuente: Autores.

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN DE SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS POST-COVID QUE PERSISTEN A LOS 6 MESES.



Fuente: Autores.

En nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas de la sintomatología post-COVID cuando se separa a los pacientes por la severidad de la infección inicial, sin embargo debemos considerar que la mayor parte de la muestra 86% correspondió a síntomas leves en el COVID agudo.

A diferencia de la sintomatología en el COVID agudo donde el aumento de la edad es un factor crucial para mayor sintomatología y complicaciones, en el post COVID no se encontraron diferencias significativa. Con respecto a la presencia de síntomas o a la persistencia a los 6 meses. Los síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad, la depresión, los dolores musculares, la fatiga, la anhedonia, la niebla mental y el insomnio si bien bajaron permanecieron altos a los 6 meses. Otros síntomas como la anosmia, la ageusia bajaron significativamente de 24% al 5%.

DISCUSIÓN

La pandemia COVID-19 ha afectado hasta la actualidad cerca de 600 millones de personas en el mundo. A partir de las nuevas variantes (ómicron, etc) y la vacunación masiva el virus aumento su contagiosidad pero se redujeron las complicaciones en el episodio agudo pasando en la mayoría de los casos como un simple síndrome gripal. Sin embargo aun continua el impacto de los síntomas post-COVID tanto en el sistema de salud como en el laboral. Esto último lleva a la necesidad de reconocer la implicancia de una pandemia que solo en nuestro país afecto oficialmente un cuarto de la población de los cuales solo un reducido grupo fueron hospitalizados. La mayoría de los trabajos que reportaron síntomas post-COVID a los 3 o 6 meses fueron realizados en pacientes hospitalizados en la etapa aguda o pacientes registrados en un sistema de salud. Estos datos permitieron conocer las complicaciones en aquellos sujetos con un cuadro agudo de grado moderado a severo, sin embargo no permiten inferir el real impacto poblacional. El presente trabajo fue dirigido a evaluar el impacto post-COVID en sujetos de población general con COVID leve (86%). La sintomatología neurológica más frecuente en el episodio agudo de esta población fue en más del 45% cefalea, dolores musculares, anosmia, ageusia y depresión. Entre 20% y 30% tuvieron ansiedad, hipersomnia, problemas de memoria, apatía y debilidad motora y menos del 10% presentaron mareos, confusión y alucinaciones. Estos resultados son diferentes a lo reportado en la revisión de Misra et al. (2021) y Li et al. (2020) que incluyo principalmente sujetos hospitalizados y en los cuales predominaban la cefalea los signos corticoespinales y agitación. En el 30% tenían fatiga y 20% anosmia.

Los sujetos de mayor edad en el presente estudio fueron los que tuvieron en el episodio agudo más confusión, y trastornos de memoria, siendo similar a lo reportado en la revisión de Misra et al. (2021).

A los 6 meses en el presente estudio el 32% de la población tuvo algún síntoma neurológico o psiquiátrico, con resultados similares al trabajo de Taquet y cols (2021) cuya incidencia global fue del 33%. En este último los síntomas aumentaban con la severidad del cuadro, sin embargo esto no pudo ser considerado en nuestro estudio dado como referimos la mayoría (86%) fueron en agudo formas leves.

Los síntomas post-COVID más frecuentes a los 6 meses (20% a 30%) fueron ansiedad, dolores musculares, fatiga, niebla mental, insomnio y depresión, aquellos con una frecuencia intermedia (10% al 20%) cefalea, pérdida de fuerza, pérdida visual, mareos, anhedonia y trastornos conductuales, y con baja frecuencia (< 10%) acufenos, neuralgias, ageusia, pérdida de sensibilidad, incontinencia, sordera y caídas). En el trabajo de Huang (2021) a los 6 meses los síntomas más frecuentes fueron fatiga, debilidad muscular, trastornos del sueño, trastornos de la marcha, ansiedad y depresión. En el meta-análisis de Premraj et al. (2022) los síntomas más frecuentes (casi 1/3 de los sujetos) fueron la fatiga, la niebla mental, y los trastornos del sueño.

A diferencia de lo que sucede en el COVID agudo de este estudio en donde el aumento la edad es un factor crucial para mayor sintomatología y complicaciones, en el post-COVID no se encontraron diferencias significativas. Con respecto a la persistencia de los síntomas iniciales a los 6 meses, los síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad, la depresión, los dolores musculares, la fatiga, la anhedonia, la niebla mental y el insomnio si bien bajaron permanecieron con una alta frecuencia a los 6 meses. Otros síntomas como la anosmia, y la ageusia mejoraron con la evolución bajando del 24% al 5%. En la revisión de Premraj y cols (2022)³² ambos síntomas bajaban significativamente a partir de los 3 meses y la ansiedad, depresión, niebla mental, fatiga fueron persistentes en la evolución.

El estudio tiene varios factores limitantes, en primer lugar no compara a los 6 meses los sujetos con PCR positiva y negativa que permitiría tener una incidencia real de la sintomatología de la infección a largo plazo, en segundo lugar los datos corresponden a pacientes que sufrieron el episodio agudo en un periodo probable de la variante delta (1er semestre del 2021), con lo cual no puede estimarse lo que sucede con otras variantes como la ómicron (que apareció a partir de diciembre del 2021), en tercer lugar la mayoría de los pacientes correspondían a formas leves respondiendo a una realidad poblacional, cuarto no disponemos de la severidad de los síntomas ni del impacto en la calidad de vida, quinto no podemos evaluar el efecto de la vacunación dado que el 76% de los sujetos que se evaluaron tenían la vacunación completa no permitiendo una comparación estadística adecuada, y sexto no se puede especular a partir de los datos disponibles acerca de los posibles mecanismos biológicos y psicológicos de los síntomas.

CONCLUSIONES

El adecuado conocimiento de la incidencia de síntomas neurológicos post COVID permitirá dimensionar la necesidad de los sistemas de salud para contener esta demanda. La OMS recomienda adecuar los sistemas de salud a la post-pandemia³³ y el CDC (Center for Disease Control and Prevention de EEUU)³⁴ define el síndrome post-COVID y recomienda las acciones necesarias del sistema de salud para manejarlo. En una situación que afecto solo en nuestro país a un cuarto de la población (más de 9 millones de personas) pensar en un 32% de sujetos con síntomas neurológicos a los 6 meses implica considerar la real relevancia de esto tanto en el sistema sanitario como las implicancias en el sistema laboral.

AGRADECIMIENTOS

Lic. Vivian Bruno, Dra. Mónica Perassolo, Dr. Andrés Villa, Dra. Fabiana Rodríguez, Dr. Mario Baña.

CONFLICTO DE INTERESES

El presente trabajo se realizó en el marco del Programa Neurociencias Buenos Aires del Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires (RFA; AC, FR, AP, CM, AT) y del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas) (RFA)

REFERENCIAS

- Ministerio de Salud, Argentina. Sala de Situación de Coronavirus (2022).
<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>
- World Health Organization. COVID-19. (2021).
<https://covid19.who.int/>
- Ministerio de Salud, CABA. (2022).
<https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/noticias/actualizacion-de-los-casos-de-coronavirus-en-la-ciudad-buenos-aires>
- Allegri, R.F., Roman, F. & Barceló, E. (2020). Towards the Journal of Applied Cognitive Neuroscience. *Journal of Applied Cognitive Neuroscience*, 1(1), 1–8.
- Dos Santos Azevedo, L. V., Calandri, I., Slachevsky, A., Graviotto, H. G., Santos Vieira, M. C., Bezerra de Andrade, C., Rossetti, A., Generoso, A. B., Carmona, K., Cardoso Pinto, L. A., Sorbara, M., Pinto, A., Guajardo, T., Olavarria, L., Thumalac, D., Crivelli, L., Vivas, L., Allegri, R. F., Tonidan del Barbosa, M., Serrano, C., Miranda-Castillo, C. & Caramelli, P. (2021). Impact of Social Isolation on People with Dementia and Their Family Caregivers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 81, 607–617.
- Cohen, G., Russo, M. J., Campos, J. A. & Allegri, R. F. (2020). COVID-19 Epidemic in Argentina: Worsening of Behavioral Symptoms in Elderly Subjects with Dementia Living in the Community. *Front Psychiatry*, 28(11), 866.
- Cohen, G., Russo, M. J., Campos, J. A. & Allegri, R. F. (2020). Living with dementia: increased level of caregiver stress in times of COVID-19. *Int Psychogeriatr*, 30, 1–5.
- Calandri, I., Hawkes, M. A., Marrodan, M., Ameriso, S. F., Correale, R. F. & Allegri, R.F. (2020). The impact of an early strict nationwide lockdown on the pattern of consultation for neurological diseases. *Journal of the Neurological Sciences*, 418, 117084.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117084>.
- Calandri, I. L., Hawkes, M. A., Marrodan, M., Ameriso, S. F., Correale, J. & Allegri, R.F. (2021). Changes in the Care of Neurological Diseases During the First Wave of the COVID-19 Pandemic: A Single Private Center Study in Argentina. *Front Neurol*. 3(12), 613838.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.613838>

- Matias-Guiu, J. A., Sung, S. F., Hsieh, C. Y., Nezu, T., Porta-Etessam, J., Allegri, R. F. (2021). Editorial: Consequences of the COVID-19 Pandemic on Care for Neurological Conditions. *Front Neurol*, 12, 788912.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.788912>
- Henry, J., Smeyne, R. J., Jang, H., Miller, B., Okun, M. S. (2010). Parkinsonism and neurological manifestations of influenza throughout the 20th and 21st centuries. *Parkinsonism Relat Disord*, 16(9), 566–571.
- Tsai, L., Hsieh, S., Chang, Y. (2005). Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*, 14(3), 113–119.
- Xu, J., Zhong, S., Liu, J., Li, L., Li, Y., Wu, X., Zhijie, L., Deng, P., Zhang, J., Zhong, N., Ding, Y., Jiang, Y. (2005). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mig in pathogenesis. *Clin. Infect. Dis.* 41, 1089–1096.
- Lee, N., Hui, D., Wu, A., Chan, P., Cameron, P., Gavin, M., Ahuj, A., Yung, M. Y., Leung, C. B., To, K. F., Lui, S. F., Szeto, C. C., Chung, S., Sung, J. J. (2003). A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*, 348, 1986–1994.
- Saad, M., Omrani, A. S., Baig, K., Bahloul, A., Elzein, F., Matin, M. A., Selim, M. A. A., Mutairi, M. A., Nakhli, D. A., Aidaroos, A. Y. A., Sherbeeni, N. A., Al-Khashan, H. I., Memish, Z. A., Albarrak, A. M. (2014). Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*, 29, 301–306.
- Kim, J. E., Heo, J. H., Kim, H. O., Song, S. H., Park, S. S., Park, T. H., Ahn, J. Y., Kim, M. K., Choi, J. P. (2017). Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol*, 13(3), 227–233.
- WHO. (29 septiembre 2021). World Health Organization. Scientific brief: Neurology and COVID-19.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>. Consultado julio 2022.
- Misra, S., Kolappa, K., Prasad, M., Radhakrishnan, D., Thakur, K. T. & Solomon, T. (2021). Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*; 97(23), e2269–e2281.
- Li, Y. C., Bai, W. Z., Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*, 92(6), 552–555.
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 395(10234): 1417–1418.
- Li, Y., Li, M., Wang, M., Zhou, Y., Chang, J., Xian, Y., Wang, D., Mao, L., Jin, H., Hu, B. (2020). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*, 5(30), 279_284.

- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H. (2020). Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection, *N Engl J Med*.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Beghi, E., Giussani, G., Westenberg, E., Allegri, R., Garcia-Azorin, D., Guekht, A., Frontera, J., Kivipelto, M., Mangialasche, F., Mukaetova-Ladinska, E. B., Prasad, K., Chowdhary, N., Winkler, A. S. (2022). Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions *J Neurol*, 269(5), 2265–2274.
- WHO. (6/10/21). World Health Organization. A clinical case definition of post COVID 19 conditions by a Delphi consensus.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824> . Consultado Julio 2022.
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X. & Luo. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 397(10270), 220–232.
- Nersesjan, V., Amiri, M., Lebech, Am., Roed, C., Mens, H., Russell, L., Fonsmark, L., Berntsen, M. (2021). Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *J Neurol*, 268(9), 3086–3104.
- Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 8, 416–427.
- Stefano, G. B., Ptacek, R., Ptackova, A., Martin, A., Kream, R. M. (2021). Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce ‘Brain Fog’ and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit*, 25(27), e930886.
<https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
- Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M. & Allegri, R. (2022). Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr*, 80(3), 240–247.
- Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F. & Kivipelto, M. (2022). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Alzheimers Dement*, 18(5), 1047–1066.
- WHO. (23/11/21). Living guidance for Clinical management of COVID-19.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba Ch, Fraser J, Cho SM. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*, 434, 120162.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798975/pdf/main.pdf>

WHO. (21/3/22). Strategy for bulding resilient health systems and post-COVID Pandemic Recovery to sustain and protect health gains.

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55858>

Center for Disease Control and Prevention. Long COVID or Post-COVID Conditions. (July 11, 2022).

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>