

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

Fabián Román¹

Ismael L. Calandri²

Aldo Caridi³

María-Andrea Carosella⁴

Pablo-Alejandro Palma⁵

Jose-Javier Llera⁶

Leonardo-Carlos Bartoloni⁷

Pablo Sanz⁸

María-Emilia Mouchet⁹

Paula-Carolina Fernández-Díaz¹⁰

Carlos A. Morasso¹¹

Adriana Tarulla¹²

How to cite this article:

Román, F., Calandri, I., Caridi, A., Carozzella, M.-A., Palma, P.-A., Llera, J.-J., Bartoloni, L.-C., Sanz, P., Mouchet, M., Fernández-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, 63% presentaron fatiga y debilidad muscular, 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 86% ambulatorios leves. 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. 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 neurológico; psiquiátricos; long-COVID; COVID leve

Abstract. 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. 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

¹ Programa Neurociencia Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Red Iberoamericana de Neurociencia Cognitiva. Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina. Correo de contacto: faromanmd@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7741-3602>

² Neuropsychiatry and Neuropsychology, FLENI, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-1430>

³ Programa Neurociencia Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, Caba, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0540-4149>

⁴ Universidad de Buenos Aires. Hospital Pirovano, Caba, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6651-1677>

⁵ Programa Neurociencia Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, Caba, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5181-6614>

⁶ Universidad Nacional de Buenos Aires. Hospital Jose T. Borda, Caba, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5522-6758>

⁷ Hospital Zubizarreta, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7445-3684>

⁸ Hospital de Agudos Parmenio Piñero, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3171-3575>

⁹ Red Iberoamericana de Neurociencias, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2808-7633>

¹⁰ Universidad Maimónides, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7765-0859>

¹¹ Universidad de Buenos Aires. Hospital de Agudos Parmenio Piñero, Buenos Aires, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7657-0577>

¹² Programa Neurociencia Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, Caba, Argentina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3605-6087>

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha sido la mayor preocupación de salud pública mundial durante 2020, 2021 y 2022, 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 ([Ministerio de Salud de la República de Argentina](#)). La Organización Mundial de la Salud (World Health organization-WHO, s.f.) 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 (CABA, [Ministerio de Salud, s.f.](#)). 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 más de 10 millones de estudios realizados en los centros de testeo durante toda la pandemia ([CABA, Ministerio de Salud, s.f.](#)). 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 médicas 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 ([Allegri et al., 2020](#); [Dos Santos et al., 2021](#); [Cohen et al., 2020a](#); [Cohen et al., 2020b](#); [Calandri et al., 2020](#); [Calandri et al., 2021](#)). Esas complicaciones 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 ([Allegri et al., 2020](#), [Matias-Guiu et al., 2021](#)).

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 ([Henry et al., 2010](#)). 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 ([Tsai et al., 2005](#); [Xu et al., 2005](#); [Lee et al., 2003](#); [Saad et al., 2014](#); [Kim et al., 2017](#)). 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 ([Allegri et al., 2020](#); [WHO, 2021a](#)):

- Pacientes con enfermedades neurológicas previas (Alzheimer, Parkinson, etc.) empeoradas en el contexto de la infección.
- 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.)
- 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 (Misra et al., 2021). 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 otros (Misra et al., 2021). 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 (Misra et al., 2021).

También se han reportado en agudo cefalea de frecuencia variable entre 89% a 98% de los casos como parte del síndrome febril, pero en 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 (Li et al., 2020b), a partir de la cual sugirieron el neuro tropismo viral del COVID-19 a través del nervio olfatorio, rinencéfalo y tronco encefálico (Li et al., 2020a). 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 (Varga et al., 2020; Li et al., 2020b). En pacientes que estuvieron en terapia intensiva los síntomas neurológicos eran mucho más frecuentes llegando a presentarse en 84% de los pacientes (Helms et al., 2020).

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 a los 3 a 6 meses posteriores al COVID-19 agudo.

Basados en estos resultados la OMS comisionó una revisión rápida de la literatura publicada sobre post COVID-19 analizando trabajos sobre 1 733 pacientes con COVID-19, dados de alta de hospitales, de los cuales el 19.6% reportaron manifestaciones neurológicas a los 6 meses (Beghi et al., 2022).

El caso de post-COVID-19 fue definido por la OMS (WHO, 2021b) 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 et al. (2021) encontraron a los 6 meses un 20% de manifestaciones neurológicas post-COVID-19; 63% de estos tuvieron fatiga y debilidad muscular; el 26% trastornos del sueño; un 24% trastornos de la marcha y 23% ansiedad y depresión. Nersesjan et al. (2021) evaluaron a los 3 meses a pacientes que estuvieron hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. De ellos, el 45% tenían trastornos neurológicos, el 31% encefalopatías, el 28% deterioro cognitivo, el 13% polineuropatía, el 11% trastornos en la marcha y un 11% tetraparesia. Taquet et al. (2021) evaluaron a los 6 meses la sintomatología neurológica y psiquiátrica post-COVID-19 en 236 370 historias clínicas de pacientes registrados en un sistema de salud de EEUU. Otra complicación a largo plazo post COVID-19 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 (Stefano et al., 2021; Crivelli et al., 2022a).

Crivelli et al. (2022a) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de los cambios en el funcionamiento cognitivo post COVID-19 promovido por la OMS (Crivelli et al., 2022b). En esta revisión se incluyeron 2049 individuos con síntomas cognitivos post COVID-19 quienes a los 7 meses post infección aun mostraban deterioro en las funciones ejecutivas, la atención y la memoria, la llamada niebla mental.

Taquet et al. (2021) encontraron una incidencia global de 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-19 de moderado a crítico. Sin embargo, no estaba claro que sucedía con el post COVID-19 en sujetos con formas leves de COVID-19 agudo de la población general.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos post COVID-19, 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 (Argentina). Esto último permitiría estudiar principalmente la probable sintomatología en sujetos con formas leves.

MATERIAL Y MÉTODOLÓGIA

Diseño del estudio y Cohorte

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

MÉTODOLÓGIA

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 y Zubizarreta).

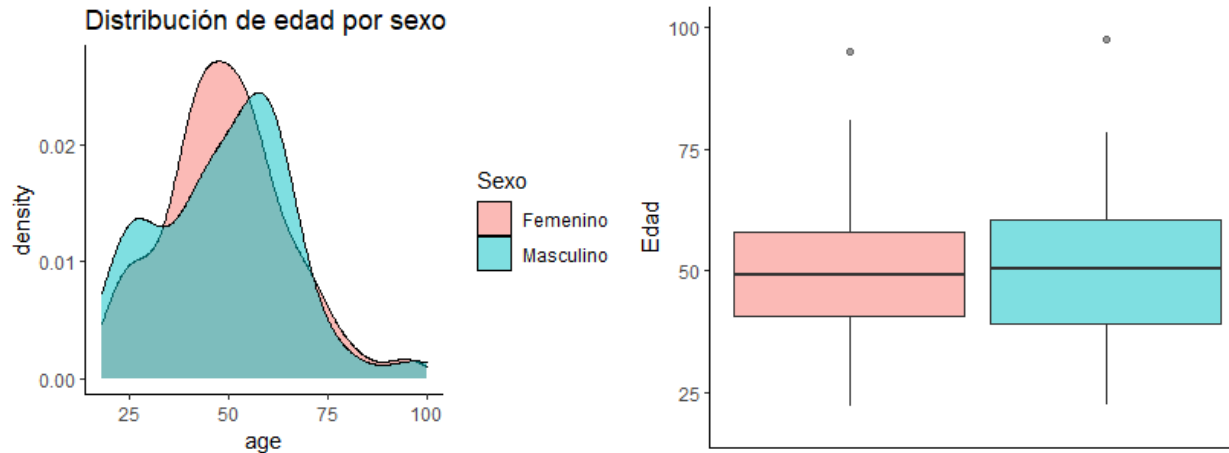
La entrevista sistematizada incluyó una selección de datos demográficos, antecedentes médicos personales, datos relacionados a la infección por COVID, sintomatología en el episodio agudo, gravedad del episodio basado en si requirió o no hospitalización y clasificación de severidad de OMS (WHO, 2021c) (1. Leve: sin hipoxia ni neumonía; 2. Moderado: signos clínicos de neumonía pero no requirió Oxígeno; 3. Severo: neumonía que requirió Oxígeno 4. Crítico: Distrés respiratorio o sepsis requiriendo ventilación asistida), la presencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos post-COVID-19 de acuerdo a si mejoraron o si continúan a los 6 meses.

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, 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 la clasificación de severidad de la OMS 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 cefalea 54%, dolores musculares 53%, anosmia 52%, depresión 47%, agencia 46%, ansiedad 29%, hipersomnia 28%, apatía 23%, trastornos de memoria y concentración 22%, debilidad motora 22%, somnolencia 11%; mareos 7%, síndrome confesional 3% y alucinaciones 2%. 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 ($p < 0.05$).

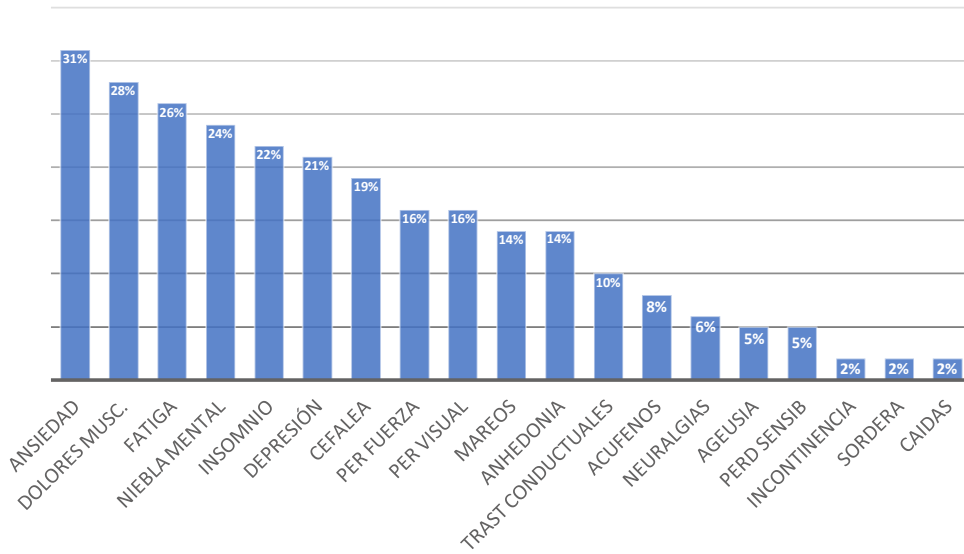
A lo largo de los 6 meses, el 32% de la población había presentado algún síntomas neurológicos o psiquiátricos. En la [Tabla 2](#) se observa la frecuencia de alguno de los síntomas dentro de los 6 meses, aquellos síntomas que tuvo y mejoro y aquellos que persisten. Estos últimos son observados en la [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 mejoro	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.

Habitualmente no se encuentran diferencias significativas de la sintomatología post-COVID-19 cuando se separa a los pacientes por la severidad de la infección inicial, sin embargo, debemos considerar que la mayor parte de la muestra, el 86% correspondió a síntomas leves en el COVID-19 agudo.

A diferencia de la sintomatología en el COVID-19 agudo dónde el aumento de la edad es un factor crucial para mayor sintomatología y complicaciones, en el post COVID-19 no se encontraron diferencias significativas; 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% a 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) aumentó su contagiosidad, y con la vacunación masiva contra el virus se redujeron las complicaciones en el episodio agudo, pasando en la mayoría de los casos como un simple síndrome gripal. Sin embargo, aun continúa el impacto de los síntomas post-COVID-19 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 Argentina afectó 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-19 a los 3 o 6 meses fueron realizados en pacientes hospitalizados en la etapa aguda (Huang et al., 2021; Nersesjan et al., 2021) o pacientes registrados en un sistema de salud (Taquet et al., 2021). 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, hipersomnias, problemas de memoria, apatía y debilidad motora y menos del 10% presentaron mareos, confusión y alucinaciones. Estos resultados son diferentes a lo reportado en las revisiones de [Misra et al. \(2021\)](#) y [Li et al. \(2020a\)](#) que incluyeron 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. \(2021\)](#).

En el presente estudio, a los 6 meses el 32% de la población tuvo algún síntoma neurológico o psiquiátrico, con resultados similares al trabajo de [Taquet et al. \(2021\)](#), cuya incidencia global fue del 33%. En este último los síntomas aumentaban con la severidad del cuadro, pero sin embargo, esto no pudo ser considerado en el estudio al referirse la mayoría (86%) a episodios agudos en formas leves ([Taquet et al., 2021](#)).

Los síntomas post-COVID-19 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%) acúfenos, neuralgias, ageusia, pérdida de sensibilidad, incontinencia, sordera y caídas). En el trabajo de [Huang et al. \(2021\)](#) 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-19 agudo de este estudio en donde el aumento la edad es un factor crucial para mayor sintomatología y complicaciones, en el post-COVID-19 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 et al. \(2022\)](#) 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 como: en primer lugar, no compara a los 6 meses los sujetos con PCR positiva y negativa lo cual 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 (primer semestre del 2021), con lo cual no puede estimarse lo que sucede con otras variantes como la ómicron (la cual 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 se dispone de la severidad de los síntomas ni del impacto en la calidad de vida; quinto, no se puede 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-19 permitirá dimensionar la necesidad de los sistemas de salud para contener esta demanda. La OMS (WHO, 2022) recomienda adecuar los sistemas de salud a la post-pandemia y el Center for Disease Control and Prevention de EEUU (CDC, 2022) define el síndrome post-COVID-19 y recomienda las acciones necesarias del sistema de salud para manejarlo. En una situación que afectó solo en Argentina 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.

CONTRIBUTOR ROLES

Fabián Roman. Conceptualización, Investigación, Recursos, Visualización, Supervisión, Writing-original draft, Writing review/editing.

Ismael L. Calandri. Conceptualización, Data curation, Formal analysis, Investigación, Methodology, Software, Validation.

Aldo Caridi. Project administration, Recursos, Visualización.

María-Andrea Carosella. Data curation, Recursos.

Pablo-Alejandro Palma. Recursos.

Jose-Javier Llera. Data curation, Recursos.

Leonardo-Carlos Bartoloni. Recursos.

Pablo Sanz. Data curation, Recursos.

María Emilia Mouchet. Data curation, Recursos.

Paula-Carolina Fernandez-Díaz. Data curation, Recursos.

Carlos A. Morasso. Recursos.

Adriana Tarulla. Conceptualización, Data curation, Funding acquisition, Investigación, Methodology, Project administration, Supervisión, Validation, Visualización.

REFERENCIAS

- Allegri, R. F.; Roman, F. & Barceló, E. (2020). Towards the Journal of Applied Cognitive Neuroscience. *Journal of Applied Cognitive Neuroscience*, 1(1), 1–8.
<https://doi.org/10.17981/JACN.1.1.2020.04>
- 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. *Journal of Neurology*, 269(5), 2265–2274.
<https://doi.org/10.1007/s00415-021-10848-4>
- CABA. Ministerio de Salud. (s.f.). Actualización de los casos de coronavirus en la Ciudad [Base de datos].
<https://www.buenosaires.gob.ar/coronavirus/noticias/actualizacion-de-los-casos-de-coronavirus-en-la-ciudad-buenos-aires>
- 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, 1–22.
<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. *Frontiers Neurology*, 12, 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.613838>
- CDC. (2022, Dec. 16). *Long COVID or Post-COVID Conditions*.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
- Cohen, G.; Russo, M. J.; Campos, J. A. & Allegri, R. F. (2020a). COVID-19 Epidemic in Argentina: Worsening of Behavioral Symptoms in Elderly Subjects with Dementia Living in the Community. *Frontiers Psychiatry*, 11, 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00866>
- Crivelli, L., Calandri, I., Corvalán, N., Carello, M. A., Keller, G., Martínez, C., Arruabarrena, M. & Allegri, R. (2022a). Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Archivos Neuropsiquiatria*, 80(3), 240–247.
<https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2021-0320>
- 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. (2022b). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*, 18(5), 1047–1066.
<https://doi.org/10.1002/alz.12644>

- Cohen, G.; Russo, M. J.; Campos, J. A. & Allegri, R. F. (2020b). Living with dementia: increased level of caregiver stress in times of COVID-19. *International Psychogeriatrics*, 30, 1–5.
<https://doi.org/10.1017/S1041610220001593>
- Dos Santos, L. V.; Calandri, I.; Slachevsky, A.; Graviotto, H. G.; Santos, M. C.; Bezerra, C.; Rossetti, A.; Generoso, A. B.; Carmona, K.; Cardoso, L. A.; Sorbara, M.; Pinto, A.; Guajardo, T.; Olavarria, L.; Thumalac, D.; Crivelli, L.; Vivas, L.; Allegri, R. F.; Tonidan, 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(2), 607–617.
<https://doi.org/10.3233/jad-201580>
- Helms, J.; Kremer, S.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; Kummerlen, C.; Collange, O.; Boulay, C.; Fafi-Kremer, S.; Ohana, M.; Anheim, M. & Meziani, F. (2020). Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *The New England Journal of Medicine*, 382(23), 2268–2270.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- 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 & Related Disorders*, 16(9), 566–571.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.06.012>
- Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; Luo, J.; Huang, Z.; Tu, S.; Zhao, Y.; Chen, L.; Xu, D.; Li, Y.; Li, C.; Peng, L.; Li, Y.; Xie, W.; Cui, D.; Shang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Wang, J.; Wang, J.; Zhong, N.; Wang, J.; Zhang, D. & Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 397(10270), 220–232.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- 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. *Journal of Clinical Neurology*, 13(3), 227–233.
<https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
- Lee, N.; Hui, D.; Wu, A.; Chan, P.; Cameron, P.; Gavin, M.; Ahuja, 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. *The New England Journal of Medicine*, 348, 1986–1994.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa030685>
- Li, Y. C.; Bai, W. Z. & Hashikawa, T. (2020a). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92(6), 552–555.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25728>

- Li, Y.; Li, M.; Wang, M.; Zhou, Y.; Chang, J.; Xian, Y.; Wang, D.; Mao, L.; Jin, H. & Hu, B. (2020b). Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*, 5(30), 279–284.
<https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
- 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. *Frontiers Neurology*, 12, 1–3.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.788912>
- Misra, S.; Kolappa, K.; Prasad, M.; Radhakrishnan, D.; Thakur, K.; Solomon, T.; Michael, B. D.; Winkler, A. S.; Beghi, E.; Guekht, A.; Pardo, C. A.; Wood, G. K.; Chou, S. H.-Y.; Fink, E. L.; Schmutzhard, E.; Kheradmand, A.; Hoo, F. K.; Kumar, A.; Das, A.; Srivastava, A. K.; Agarwal, A.; Dua, T. & Prasad, K. (2021). Frequency of neurological manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 97(23), e2269–e2281.
<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012930>
- Nersesjan, V.; Amiri, M.; Lebech, A.; Roed, C.; Mens, H.; Russell, L.; Fonsmark, L.; Berntsen, M.; Sigurdsson, S. T.; Carlsen, J.; Langkilde, A. R.; Martens, P.; Lund, E. L.; Hansen, K.; Jespersen, B.; Folke, M. N.; Meden, P.; Hejl, A.; Wamberg, C.; Benros, M. E. & Kondziella, D. (2021). Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up. *Journal of Neurology*, 268(9), 3086–3104.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-10380-x>
- Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., Cho, S. M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- República Argentina. Ministerio de Salud. (s.f.). Sala de Situación [*Base de datos*].
<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/sala-de-situacion>
- 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. *International Journal of Infectious Diseases*, 29, 301–306.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003>
- 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*, 27, 1–4.
<https://doi.org/10.12659/MSM.930886>

- Taquet, M.; Geddes, J.; 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. *The Lancet Psychiatry*, 8, 416–427.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
- Tsai, L.-K.; Hsieh, S.-T. & Chang, Y.-C. (2005). Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurologica Taiwanica*, 14(3), 113–119.
http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/14-3/14-3_p113.pdf
- 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.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- 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. *Clinical Infectious Diseases*, 41(8), 1089–1096.
<https://doi.org/10.1086/444461>
- WHO. (s.f.). Who Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Database].
<https://covid19.who.int/>
- WHO. (2021a). *Scientific brief: Neurology and COVID-19. Scientific brief 29 September 2021*. WHO.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Neurology-2021.1>
- WHO. (2021b). *A clinical case definition of post COVID 19 conditions by a Delphi consensus, 6 October 2021*. WHO.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
- WHO. (2021c). *Living guidance for Clinical management of COVID-19. Living guidance 23 november 2021*. WHO.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf>
- WHO. (2022). *Strategy for building resilient health systems and post-COVID Pandemic Recovery to sustain and protect health gains*. PAHO.
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55858>