

Revisión

Principales secuelas neurológicas del COVID-19: una revisión exploratoria

Main neurological sequelae of COVID-19: an exploratory review

<https://doi.org/10.52808/bmsa.7e6.624.008>

Walter Alberto Vayas Valdivieso ^{1,*}

<https://orcid.org/0000-0002-5501-6734>

Juan Alberto Viteri Rodríguez ¹

<https://orcid.org/0000-0002-2463-7036>

Marcelo Fernando Viteri Villa ¹

<https://orcid.org/0000-0001-6960-6383>

Lester Wong Vázquez ¹

<https://orcid.org/0000-0001-6054-1958>

Recibido: 28/01/2022

Aceptado: 29/04/2022

RESUMEN

El presente trabajo tiene como propósito realizar una revisión sistemática exploratoria que nos permita evidenciar el panorama actual de las distintas secuelas neurológicas ocasionadas por el COVID-19 en los pacientes. Se realizó una búsqueda de la literatura a través de las bases de datos PubMed, Scielo, Medline, Web of Science y Scopus. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en febrero de 2022. Se identificaron 60 artículos, 10 estaban duplicados y en la fase revisión se excluyeron 9, debido a su diseño metodológico; 2 artículos fueron descartados por incongruencias en la validez de los instrumentos de recolección de datos, por tanto, se utilizaron 39 estudios científicos para la obtención de datos, análisis de resultados y fueron sometidos a evaluación de calidad. Se incluyeron 33 estudios observacionales, 2 estudios de caso, 3 artículos de revisión y 1 metaanálisis. Atendiendo a aspectos metodológicos, el 92,4% son estudios observacionales (descriptivos o de prevalencia analítica o de corte), solamente 3 de ellos (7,6%) se asumen como prospectivos en la direccionalidad del diseño. Se destacan fundamentalmente las siguientes secuelas neurológicas: síndrome neurovascular, encefalopatías, migrañas, ansiedad, depresión, disfunciones olfativas y/o gustativas, sintomatología sensorial, polineuropatía y miopatía, neuralgia y parálisis facial, la fisiopatogénesis de está afectaciones neurologicas, son asociadas principalmente al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resultante por la infección con SARS-CoV-2. Se recomienda continuar con investigaciones orientadas a las secuelas por COVID-19, para encauzar el tratamiento y evitar complicaciones graves por esta enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, sistema nervioso, síndrome neurovascular, migraña, SARS- CoV-2.

ABSTRACT

The purpose of this study is to carry out an exploratory systematic review that allows us to demonstrate the current panorama of the different neurological sequelae caused by COVID-19 in patients. A literature search was performed through the PubMed, Scielo, Medline, Web of Science and Scopus databases. The bibliographic search was carried out in February 2022. 60 articles were identified, 10 were duplicates and in the review phase 9 were excluded due to their methodological design; 2 articles were discarded due to inconsistencies in the validity of the data collection instruments, therefore, 39 scientific studies were used to obtain data, analyze the results and were subjected to quality evaluation. 33 observational studies, 2 case studies, 3 review articles and 1 meta-analysis were included. Regarding methodological aspects, 92.4% are observational studies (descriptive or analytical or cut-off prevalence), only 3 of them (7.6%) are assumed to be prospective in the directionality of the design. The following neurological sequelae stand out fundamentally: neurovascular syndrome, encephalopathies, migraines, anxiety, depression, olfactory and/or taste dysfunctions, sensory symptomatology, polyneuropathy and myopathy, neuralgia and facial paralysis, the physiopathogenesis of these neurological affections, are mainly associated with the syndrome of systemic inflammatory response resulting from infection with SARS-CoV-2. It is recommended to continue with research aimed at the sequelae of COVID-19, to guide treatment and avoid serious complications from this disease.

Keywords: COVID-19, nervous system, neurovascular syndrome, migraine, SARS-CoV-2.

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor de Correspondencia: ua.waltervayas@uniandes.edu.ec

Introducción

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, como el coronavirus del síndrome respiratorio grave (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Se ha documentado que los coronavirus humanos pueden invadir el sistema nervioso y el conocimiento de su patogenicidad en humanos está incrementándose. Estudios recientes sugieren que los coronavirus humanos pueden utilizar el transporte axonal, dando lugar a la exacerbación de la neuropatogénesis, demostrando que hasta un tercio de los pacientes infectados tienen cambios neurológicos, lo que sugiere una alta prevalencia de este tipo, a pesar de que al inicio de la pandemia, no estaba indicado pruebas de imagen por riesgo de contagio (Martín, 2022). Por tanto, la COVID-19, además de asociarse a manifestaciones neurológicas tempranas, en aquellos pacientes más críticos también aparecen secuelas de tipo neurológico en la fase subaguda derivadas de estas alteraciones a nivel del sistema nervioso central (SNC), observándose en muchos pacientes déficits funcionales, los cuales son causantes de discapacidad. Con el avance de las investigaciones y el conocimiento de la fisiopatogénesis, cada día se

exponen más evidencias de la capacidad neuroinvasiva del SARS-CoV-2, convirtiéndose los accidentes cerebrovasculares, los trastornos neuromusculares y la meningoencefalitis las secuelas neurológicas más explicadas (Carda *et al.*, 2020). Además, se comprobó que hasta el 29% de las personas con encefalitis secundaria a una infección viral eventualmente mueren y el 50% de los sobrevivientes experimentan consecuencias neurológicas (Msigwa *et al.*, 2020).

Ferrarese *et al.* (2020) describieron, el 4 de marzo de 2020, el primer caso de encefalitis provocada por SARS-CoV-2 presente en líquido cefalorraquídeo; la incidencia de signos neurológicos en estos pacientes llega al 36,4%, presentándose habitualmente en los casos más graves y asociados a un peor pronóstico. La presencia de síntomas neurológicos en los primeros pacientes afectados por COVID-19 se mostró baja, teniendo en cuenta lo que se evidenció en las primeras series publicadas (Liu *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020). Dando así base científica que evidenciaba eventos neurológicos, así como los efectos a mediano y largo plazo de por COVID-19 (Baig *et al.*, 2020; Matías-Guiu *et al.*, 2020a; Nath, 2020) y/o el impacto sobre las enfermedades neurológicas (Matías-Guiu *et al.*, 2020b). Asimismo, investigaciones provenientes de Wuhan, China, lugar donde se reportó el primer caso positivo, han evidenciado hallazgos clínicos en torno a trastornos neurológicos en el COVID-prolongado, cuyos resultados revelan que los pacientes presentaron una amplia gama de características del SNC y SNP que incluían enfermedades neuro inflamatorias y accidentes cerebrovasculares hasta 27 días después de haberse presentado los síntomas de COVID-19 (Li, 2020; Li *et al.*, 2020; Ánzules *et al.*, 2022).

Todo lo mencionado, son referentes que existen literatura científica que basamenta las afectaciones del SARS-CoV-2 sobre el SNC, siendo de gran utilidad para establecer algoritmo de abordaje en pacientes con esta infección; el presente artículo tiene como propósito realizar una revisión sistemática exploratoria que permita evidenciar el panorama actual de las distintas afectaciones neurológicas, en pacientes contagiados por la COVID-19.

Materiales y métodos

Se utilizó la metodología propia de una revisión exploratoria, considerando que, “las revisiones sistemáticas exploratorias plantean y abordan preguntas que permiten identificar vacíos en la base de evidencia donde no se cuenta con ninguna investigación y cuando aún no es claro si una revisión sistemática es necesaria para áreas específicas de la investigación” (p.88) (Fernández *et al.*, 2020). Se emplearon las bases de datos PubMed, Scielo, Medline, Web of Science y Scopus; para identificar otros artículos no indexados en la base de datos utilizada, se utilizó el buscador de Internet Google Académico. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en la primera semana de noviembre del 2021. Se tomó como punto de partida una pregunta clínicamente contestable en formato PICO y, seguidamente, se diseñaron las diferentes estrategias de búsqueda, como puede observarse en la tabla 1. Los criterios de inclusión aplicados fueron: artículos en idiomas inglés o español, publicados entre los años 2020 y 2022, que incluyeran el texto completo, y que reflejaran las principales secuelas neurológicas del COVID-19. Se excluyen los artículos de los autores y las cartas a los editores.

La elección de artículos, variables y calidad metodológica estuvo a cargo de tres revisores. Para examinar la calidad metodológica de los artículos, tres investigadores evaluaron de forma individual la calidad de la evidencia y determinaron el riesgo de sesgo, inexactitud, enfoque, inconsistencia y sesgo de publicación percibido. La evidencia se clasifica como "muy baja", "baja", "moderada" o "alta". Inicialmente, los ensayos clínicos aleatorizados se tratan como fuentes de alta calidad y los estudios observacionales sin limitaciones significativas se tratan como fuentes de baja calidad. Las investigaciones observacionales clasificados como de baja calidad por la herramienta GRADE en esta revisión no fueron excluidos ya que constituyeron la mayoría de los estudios actualmente existentes en la literatura científica. Esto puede atribuirse por la aparición actual de COVID-19 y la falta de datos científicos. Después de esta fase, se seleccionaron datos como el autor principal, el país, la fecha, el propósito del estudio y las conclusiones y se plasmaron en una plantilla de extracción.



Figura 1. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de los artículos

De los 60 artículos identificados en la búsqueda bibliográfica, 10 se eliminaron por estar duplicados, 9 quedaron excluidos en la fase de revisión de títulos y abstracts debido a su diseño. Dos estudios fueron descartados en la fase de evaluación integral del texto a causa de la falta de validez de los instrumentos aplicados. Los 39 artículos restantes se utilizaron para la obtención de datos, análisis de resultados y fueron sometidos a evaluación de calidad. Se incluyeron 33 estudios observacionales, 2 estudios de caso, 3 artículos de revisión y 1 metaanálisis. Atendiendo a aspectos metodológicos, el 92,4% son estudios observacionales (descriptivos o de prevalencia analítica o de corte), solamente 3 de ellos (7,6%) se asumen como prospectivos en la direccionalidad del diseño.

Resultados

Se llevó a cabo una revisión exploratoria de la literatura (scoping review) en estudios que evalúan la presencia de secuelas neurológicas del COVID 19. La revisión sistemática exploratoria permite abordar preguntas amplias que proporcionan una visión general de la evidencia científica disponible.

Tabla 1. Presencia de secuelas neurológicas del COVID 19.

SECUELA NEUROLÓGICA	FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN	TÍTULO	AUTOR	AÑO
SÍNDROME NEUROVASCULAR	Prevalencia de 32,4 %	Consecuencias neurológicas de la COVID-19 y la importancia de la neuro-rehabilitación: revisión bibliográfica	Martín	2022
	Prevalencia de 43,8 % (tiempo medio, 1-2 días después del inicio de la infección) en el 43,8 % de los casos, con tiempo promedio de diez días después del diagnóstico confirmatorio por RT-PCR	COVID-19 a largo plazo, consecuencias musculares, neurológicas y respiratorias	Zambrano Anzules <i>et al.</i>	2022
	Prevalencia de 1 al 6 % de los casos reportados	Manifestaciones neurológicas por COVID-19. Reporte de casos en hospital militar central Bogotá, Colombia, y revisión de la literatura	Lancheros <i>et al.</i>	2021
MIGRAÑAS, ANSIEDAD, DEPRESIÓN	60 días de permanencia luego de la enfermedad	The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors	Iqbal <i>et al.</i>	2021
		Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis	Meije <i>et al.</i>	2021
		Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation	Halpin <i>et al.</i>	2021
DISFUNCIONES OLFATIVA Y/O GUSTATIVA	Prevalencia de 52,73% para la disfunción olfativa	Guillain–barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases	Abu, Abdelhak, Foschi	2021
	Prevalencia de 43,93% para la disfunción gustativa	Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in covid-19	Kosugi <i>et al.</i>	2020
	Hasta 95 días después de resuelto el cuadro	Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in china	Li	2020
	Entre 14 y 49 días después de resuelto el cuadro	Olfactory dysfunction in recovered coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients	Li <i>et al.</i>	2020a
ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR	Prevalencia de 1,1% (87,5% son de tipo isquémico)	Clinical characteristics of stroke with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.	Yamakawa	2020
		Stroke acute management and outcomes during the COVID-19 outbreak: a cohort study from the Madrid stroke network	Fuentes <i>et al.</i>	2021
		Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review	Ghannam <i>et al.</i>	2020
ENCEFALOPATÍAS	Mortalidad de 29%		Msigwa <i>et al.</i>	2020

Según Fiani, (2020) las secuelas neurológicas, se producen principalmente a consecuencia de la respuesta inmune generada por la liberación de citoquinas, y también a fenómenos de hipercoagulabilidad y a la presencia de receptores

ACE2 para llegar al tejido cerebral, produciendo accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo a largo plazo. Además, se afecta el sistema nervioso periférico por la interacción con los receptores ACE2, generando miopatías y neuropatías. Por tanto, los cambios se agruparon según afectaran el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico (SNP) o el sistema musculoesquelético, además, se ha informado que algunos casos de COVID-19 inicia con delirio, encefalitis, convulsiones no febriles o síndrome de Guillain-Barré (Leonardi *et al.*, 2020). No obstante, Wang *et al.*, (2020) lo clasificaron en inespecíficos (discutiendo si incluiría disnea por afectación del centro cerebral respiratorio, al principio de la infección y en ocasiones como único síntoma) y específicos (cuando están implicados el SNC y el SNP).

Es indudable, que la literatura actual es consistente en mostrar que los síntomas neurológicos más frecuentes en COVID-19 son cefalea, mareo, anosmia y ageusia. Otros hallazgos neurológicos incluyen accidentes cerebrovasculares (ACV), deterioro de la conciencia, convulsiones y encefalopatía (Abu *et al.*, 2021).

Síndrome neurovascular

Es un grupo heterogéneo de condición patológica cuya característica común es la disfunción focal del tejido neuronal por un desequilibrio entre el aporte y los requerimientos de oxígeno y otros substratos. Incluye también las condiciones en las cuales el proceso primario es de naturaleza hemorrágica. Lancheiros *et al.*, (2021) señalaron que el evento cerebrovascular (ECV) agudo, es aún una emergencia médica durante la infección por SARS-CoV-2. Se ha observado mayor riesgo de evento en pacientes con neumonía multilobar grave (SDRA primario severo, falla multiorgánica, coagulación intravascular diseminada, miocardiopatía arritmogénica, puntuaciones más altas de qSOFA con requerimiento de UCI y soporte ventilatorio), con un incremento de 2,5 veces, especialmente en pacientes con antecedente de ataque cerebrovascular, y una asociación del 1 al 6 % de los casos reportados, lo que conlleva a un peor pronóstico mRS ≥ 2 , una morbilidad de 1,4-5,1 % y una mortalidad de alrededor del 75 % .

Mientras que Martín, (2022) asoció 32,4% a factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (lesión aguda del miocardio, fibrilación auricular, endocarditis, fracción de eyección $\leq 30\%$, cardiopatía), adultos mayores (>65 años) y enfermedad crónica (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II no controlada, dislipidemia, enfermedad renal crónica) y tabaquismo. Los síntomas neurológicos pueden aparecer temprano en la infección (tiempo medio, 1-2 días). En el 43,8% de los pacientes, una media de 10 días tras el diagnóstico de RTPCR y el comienzo de los síntomas (rango 0-33) (COVID-19 grave 5,7 %, frente a 0,8 % en moderado), con una puntuación NIHSS al ingreso más alta ≥ 8 (mediana de 19 puntos) (Ánzules, Vélez y Macías, 2022).

Se ha notificado un caso de ACV agudo, incidencia en pacientes hospitalizados es del 1,1%, existiendo un riesgo de malestar asociado a la gravedad de la fase aguda y la preexistencia de factores de riesgo cardiovascular. La evidencia muestra que los accidentes cerebrovasculares asociados con la enfermedad de COVID-19 son más graves a los no relacionados y tienen tasas más altas de mortalidad y discapacidad (Yamakawa, 2020; Fuentes *et al.*, 2021).

En relación con esto, Ghannam *et al.*, (2020) reportó que el 87,5% de los ictus son isquémicos, siendo la lesión neuromuscular la segunda más frecuente seguida especialmente del síndrome de Guillain-Barré (en algunos casos el primer signo de infección), continuado de la rabdomiólisis.

Encefalopatías

En un estudio realizado por Mariños *et al.*, (2020) se reportó compromiso neurológico en 84% de los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2. Observaron que 49% presentó síndrome de distrés respiratorio agudo severo. La encefalopatía se ha descrito como un factor de pronóstico adverso que requiere una estancia hospitalaria más prolongada, un deterioro funcional más grave al alta y una mayor tasa de mortalidad a los 30 días en pacientes con COVID-19 (Ferrarese *et al.* 2020; Li & Hashikawa, 2020; Abu *et al.*, 2021); y está relacionada a factores tales como la inflamación sistémica, hipoxemia, alteración metabólica, polifarmacia.

En general, otros tipos de coronavirus (CoV), que entran en la intrusión del sistema nervioso central, afectan potencialmente la neuronemia y las neuronas y las células gliales, y los virus neuro-aceiteses potencialmente desarrollados generan diversos signos y sostenibles. Estos signos del sistema nervioso central se pueden clasificar como encefalitis viral representada como lesiones inflamatorias de los síntomas cerebrales. Síndrome de cerebro infeccioso agudo / toxicidad debido a patrones de toxicidad sistémica, trastornos metabólicos e hipoxia durante la infección aguda. Para los últimos meses, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha distribuido ampliamente, se ha encontrado un alto nivel de volumen LCR y un nivel de plaquetas bajo dando origen a controversia que fundamenta investigaciones científicas (Li & Hashikawa, 2020).

Migrañas, ansiedad, depresión

Los estudios relacionados con las secuelas en pacientes pots-COVID, cada vez son más frecuentes, sin embargo, siguen siendo limitada información sobre la naturaleza y la prevalencia de los síntomas posteriores del alta hospitalaria. En la investigación realizada por Iqbal *et al.*, (2021) quienes evaluaron la prevalencia y las características de las manifestaciones posteriores a la COVID-19 y su efecto en la calidad de vida de las personas recuperadas de la COVID-19, señalaron que una gran mayoría (94,9 %) experimentó al menos un síntoma posterior a la COVID-19, siendo la fatiga

(82,9 %), seguidos por disnea y angustia psicológica. Reportandose asociación directa con padecimientos de migraña, ansiedad y depresión, como síntomas inespecíficos, los cuales se constataron hasta 60 días después del inicio de la infección; por lo que es necesario que los equipos de rehabilitación multidisciplinarios, los trabajadores de la salud y la población en general deben reconocer la necesidad de una evaluación sistemática de su recuperación y rehabilitación adicional (Halpin *et al.*, 2021; Iqbal *et al.*, 2021; Meije *et al.*, 2021; Ánzules *et al.*, 2022).

Disfunciones olfativas y/o gustativa

En efecto, la disfunción del olfato y/o del gusto se ha informado como el segundo síntoma neurológico más común después del dolor de cabeza, con tasas de prevalencia informadas del 52,73% y el 43,93 % de los trastornos del gusto en un metaanálisis reciente. Aunque algunos estudios han demostrado que estos síntomas duran más, la mayoría de las personas se recuperan por completo o casi por completo dentro de un mes después de una enfermedad aguda (Abu *et al.*, 2021). A propósito, hay evidencia de que el olfato y la halitosis son síntomas comunes que persisten después de que la condición aguda ha mejorado, con una duración de hasta 95 días (Kosugi *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020a; Otte *et al.*, 2020). En cambio, otros autores refieren una menor incidencia de dispepsia (pérdida del olfato) que se prolonga entre los días 15 y 49 (Li, 2020; Li *et al.*, 2020b) y disgeusia (pérdida del gusto) que dura de 14 a 21 días. (Chary *et al.*, 2020).

Los primeros resultados mencionados están respaldados por un estudio de 60 pacientes con COVID-19 y 39 controles. El análisis de resonancia magnética del mismo cerebro en este estudio reveló anomalías microestructurales y de volumen en la corteza olfativa central y sustancia blanca parcial en el hemisferio derecho; los pacientes que se recuperan de COVID-19 producen signos de daño neurológico (Lu *et al.*, 2020).

Sintomatología sensorial, polineuropatía y miopatía

Entre las posibles consecuencias neurológicas de COVID-19 hasta el momento, la polineuropatía fundamental es el síndrome de Guillain-Barré (GBS), representa la causa más común de parálisis flácida aguda. Su forma clásica es una polirradiculoneuropatía desmielinizante de inicio agudo inmunomediada (polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda), que típicamente se presenta con debilidad ascendente, pérdida de reflejos tendinosos profundos y déficits sensoriales; descrita más recientemente en pacientes con COVID-19 en 73 revisiones de GBS post-COVID 19 (Abu *et al.*, 2021).

Se han reportado síntomas sensoriales solos o con paraplejía o cuadriplejía, ataxia y reflejos generalizados (Ferrarese *et al.*, 2020; Li & Hashikawa, 2020; Abu *et al.*, 2021). Sin embargo, se ha explicado un mayor riesgo de delirio en estos pacientes por la afectación directa del SNC y la inducción de mediadores inflamatorios, exposición a estrategias de sedación, ventilación mecánica e inmovilización, además de otros factores ambientales como el aislamiento social y la cuarentena (Kotfis *et al.*, 2020).

Almqvist *et al.* (2020) señalaron que los síntomas neurológicos ocurren en el 38-57% de los casos, la mayoría son graves y algunos persisten durante varias semanas después de la recuperación. Se ha conocido ampliamente que los signos neurológicos primarios de la COVID-19 descritos están asociados a afectación neurológica de insuficiencia respiratoria por daño del centro respiratorio a nivel del bulbo (Ferrarese *et al.*, 2020).

La neuropatía y la miopatía, en pacientes críticos en particular, se cree que el mecanismo subyacente, causante de estos síndromes, está asociado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica resultante, en el que se destaca la liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres que afecta la microcirculación del SNC y del periférico, a causa de la disminución de oxígeno y nutrientes (Ferrarese *et al.*, 2020; Abu *et al.*, 2021).

Neuralgia y parálisis facial

Otros impactos menos comunes son revisados por Nepal *et al.*, (2020) se encuentran la parálisis de Bell, a propósito de un caso en una mujer de 65 años, parece estar implicada una respuesta inflamatoria desencadenada por la presencia de virus, orientando a que la fisiopatogénesis se relaciona con mecanismos inmunomediados capaces de producir daño del nervio. Además, se han publicado casos de neuropatía periférica aguda en relación con el SARS-CoV-2 en los que una liberación de mediadores proinflamatorios podría promover un ambiente tóxico que genere daño nervioso. Por otra parte, Romoli *et al.*, (2020) reportaron neuralgia del trigémino y el dolor neuropático distinto del síndrome de mielopatía.

Otra indicación para la que se ha sugerido una asociación plausible debido a una asociación temporal con el diagnóstico de COVID-19 es la neuropatía craneal, caso clínico en paciente de 39 años se reporta parálisis abductora bilateral sin otros síntomas asociados con desaparición completa y espontánea a las 2 semanas (Gutiérrez *et al.*, 2020). Asimismo, en paciente de 32 años, se diagnóstica HouseBrackman IV, con parálisis facial periférica por dificultad para cerrar el ojo izquierdo y desviación del ángulo labial tras infección confirmada por SARS-CoV-2 28 días después del inicio de los síntomas respiratorios. La neuroimagen descartó daño nuclear y se observó realce de contraste en los segmentos laberínticos e intracanaliculares del nervio facial, indicativos de neuritis (Casas *et al.*, 2020).

Consideraciones finales

La pandemia por COVID-19 ha sido uno de los mayores retos de la medicina en los últimos años, ha generado considerables cifras de fallecidos y afectaciones en millones de personas infectadas, quienes han tenido que lidiar con las secuelas del virus, a las cuales el mundo científico ha trabajado para entender la fisiopatogénesis que contribuya a establecer abordaje integral para minimizar las complicaciones. Con base a la presente revisión sistemática de literatura, puso en evidencia que los estudios realizados a nivel mundial, con variables prevalencias y factores asociados. Los síntomas neurológicos más frecuentes de la COVID-19 son cefalea, anosmia, ageusia, mialgias ansiedad, depresión y mareo. Otras afectaciones neurológicas descritas son encefalopatía, incremento del riesgo de ictus, polineuropatía, mononeuritis, miopatía, neuralgia y parálisis facial. Además se ratifica que las complicaciones graves por COVID-19 ocurren fundamentalmente en pacientes con comorbilidades previas, pero no se destacan en las que no las presenta, radicando allí la importancia del reconocimiento de los síntomas iniciales de la infección, como la anosmia o la ageusia, que permita al equipo multidisciplinario de salud estar alerta antes cualquier complicación. Se recomienda continuar con las investigaciones orientadas a las secuelas post-COVID-19, que aun sigue presentando vacíos de conocimiento, que permitan concretar el tratamiento correspondiente y hasta establecer profilaxis que eviten consecuencias de gravedad.

Para finalizar, este estudio se realizó enfocado en diversas poblaciones, la mayoría de los artículos son de corte observacional y transversal, por lo que la inferencia causal de los resultados está limitada, pocos estudios evalúan factores de riesgo para esta enfermedad, aunque destacan asociaciones significativas entre el grado de gravedad y desarrollo de la enfermedad con algunas de las secuelas mencionadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Regional Autónoma de Los Andes.

Referencias

- Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., Tumani, H., & Otto, M. (2021). Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *Journal of neurology*, 268(4), 1133–1170. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>
- Almqvist, J., Granberg, T., Tzortzakakis, A., Klironomos, S., Kollia, E., Öhberg, C., Martin, R., Piehl, F., Ouellette, R., & Ineichen, B. V. (2020). Neurological manifestations of coronavirus infections - a systematic review. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(10), 2057–2071. <https://doi.org/10.1002/acn3.51166>
- Armstrong, R., Hall, B. J., Doyle, J., & Waters, E. (2011). Cochrane Update. 'Scoping the scope' of a cochrane review. *Journal of public health (Oxford, England)*, 33(1), 147–150. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr015>
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 11(7), 995–998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
- Carda, S., Invernizzi, M., Bavikatte, G., Bensmaïl, D., Bianchi, F., Deltombe, T., Draulans, N., Esquenazi, A., Francisco, G. E., Gross, R., Jacinto, L. J., Moraleda Pérez, S., O'Dell, M. W., Reebye, R., Verduzco-Gutierrez, M., Wissel, J., & Molteni, F. (2020). The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(6), 554–556. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.04.001>
- Casas, E., Barbosa, A., Rubio-García, E., Cebrián, J., Díaz-Pérez, C., de la Fuente, E., Vivancos, J., & López-Manzanares, L. (2020). Parálisis facial periférica aislada en un paciente con COVID-19 [Isolated peripheral facial paralysis in a patient with COVID-19]. *Revista de neurología*, 71(1), 40–41. <https://doi.org/10.33588/rn.7101.2020229>
- Chary, E., Carsuzaa, F., Trijolet, J. P., Capitaine, A. L., Roncato-Saberan, M., Fouet, K., Cazenave-Roblot, F., Catroux, M., Allix-Beguec, C., & Dufour, X. (2020). Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection: A Prospective Multicenter Study. *American journal of rhinology & allergy*, 34(5), 686–693. <https://doi.org/10.1177/1945892420930954>
- Ferrarese, C., Silani, V., Priori, A., Galimberti, S., Agostoni, E., Monaco, S., Padovani, A., Tedeschi, G., & Italian Society of Neurology (SIN) (2020). An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 41(6), 1355–1359. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04450-1>

- Fernández-Sánchez, H., King, K., & Enríquez-Hernández, C. B. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería universitaria*, 17(1), 87-94. <https://doi.org/10.22201/eneo.23958421e.2020.1.697>
- Fiani, B., Covarrubias, C., Desai, A., Sekhon, M., & Jarrah, R. (2020). A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Frontiers in neurology*, 11, 640. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00640>
- Fuentes, B., Alonso de Leciñana, M., García-Madrona, S., Díaz-Otero, F., Aguirre, C., Calleja, P., Egido, J. A., Carneado-Ruiz, J., Ruiz-Ares, G., Rodríguez-Pardo, J., Rodríguez-López, Á., Ximénez-Carrillo, Á., de Felipe, A., Ostos, F., González-Ortega, G., Simal, P., Gómez Escalonilla, C. I., Gómez-Porro-Sánchez, P., Desanvicente, Z., Reig, G., & Díez-Tejedor, E. (2021). Stroke Acute Management and Outcomes During the COVID-19 Outbreak: A Cohort Study From the Madrid Stroke Network. *Stroke*, 52(2), 552–562. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031769>
- Ghannam, M., Alshaer, Q., Al-Chalabi, M., Zakarna, L., Robertson, J., & Manousakis, G. (2020). Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *Journal of neurology*, 267(11), 3135–3153. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09990-2>
- Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez-Guerrero, A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro-Murillo, E., Bermejo-Guerrero, L., Gordo-Mañas, R., de Aragón-Gómez, F., & Benito-León, J. (2020). Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 95(5), e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009619>
- Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*, 93(2), 1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
- Iqbal, A., Iqbal, K., Arshad Ali, S., Azim, D., Farid, E., Baig, M. D., Bin Arif, T., & Raza, M. (2021). The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus*, 13(2), e13080. <https://doi.org/10.7759/cureus.13080>
- Kosugi, E. M., Lavinsky, J., Romano, F. R., Fornazieri, M. A., Luz-Matsumoto, G. R., Lessa, M. M., Piltcher, O. B., & Sant'Anna, G. D. (2020). Incomplete and late recovery of sudden olfactory dysfunction in COVID-19. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 86(4), 490–496. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.001>
- Kotfis, K., Williams Roberson, S., Wilson, J. E., Dabrowski, W., Pun, B. T., & Ely, E. W. (2020). COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Critical care (London, England)*, 24(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02882-x>
- Lancheros Pineda, L. M., Yasno Arias, D. A., Zea Rojas, D. I., Torres Ballesteros, V., & Bernal Pachecoe, O. (2021). Manifestaciones neurológicas por COVID-19. Reporte de casos en Hospital Militar Central Bogotá, Colombia, y revisión de la literatura. *Revista Med*, 29(1), 57-76. <https://doi.org/10.18359/rmed.5144>
- Leonardi, M., Padovani, A., & McArthur, J. C. (2020). Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *Journal of neurology*, 267(6), 1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z>
- Li, J. (2020). Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 56(3), 335–338. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06292-9>
- Li, J., Long, X., Zhu, C., Wang, H., Wang, T., Lin, Z., Li, J., & Xiong, N. (2020a). Olfactory Dysfunction in Recovered Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 35(7), 1100–1101. <https://doi.org/10.1002/mds.28172>
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020b). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Li, Y. C., Bai, W. Z., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of medical virology*, 92(6), 552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., Jia, T., Zhao, Y., Wang, D., Xiao, A., & Yin, B. (2020). Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*, 25, 100484. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>
- Manchado Garabito, R., Tamames Gómez, S., López González, M., Mohedano Macías, L., D'Agostino, M., Veiga de Cabo, J. (2009). Revisiones sistemáticas exploratorias. *Medicina y seguridad del trabajo*, 55(216), 12-19.

Disponibile en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0465-546x2009000300002 (Acceso noviembre 2021).

- Mariños Sánchez, E., Espino Alvarado, P., Rodriguez, L., & Barreto Acevedo, E. (2020). Manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Perú. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 83(4), 243-256. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v83i4.3890>
- Martín, L. (2022). Consecuencias neurológicas de la COVID-19 y la importancia de la neurorrehabilitación: revisión bibliográfica. Trabajo fin de grado fisioterapia, Universidad complutense Madrid. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/69491/> (Acceso enero 2022).
- Matías-Guiu, J., Gomez-Pinedo, U., Montero-Escribano, P., Gomez Iglesias, P., Porta Etessam, J., Matias-Guiu, J.A. (2020a). Should we expect neurological symptoms due to the SARS-CoV-2 pandemic? *Neurología*, 35(3), 170-175. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>
- Matías-Guiu, J., Matías-Guiu, J. A., Álvarez-Sabin, J., Ara, J. R., Arenillas, J., Casado-Naranjo, I., & Diez-Tejedor, E. (2020b). ¿Va a cambiar la neurología tras la pandemia de COVID-19 en los próximos 5 años? Estudio de enfoque mediante informadores clave. *Neurología*, 35(4), 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.006>
- Meije, Y., Duarte-Borges, A., Sanz, X., Clemente, M., Ribera, A., Ortega, L., González-Pérez, R., Cid, R., Pareja, J., Cantero, I., Ariño, M., Sagués, T., LLaberia, J., Ayestarán, A., Fernández-Hidalgo, N., Candás-Estébanez, B., & Hospital de Barcelona COVID-19 team (2021). Long-term outcomes of patients following hospitalization for coronavirus disease 2019: a prospective observational study. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(8), 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.04.002>
- Msigwa, S. S., Wang, Y., Li, Y., & Cheng, X. (2020). The neurological insights of the emerging coronaviruses. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 78, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.06.006>
- Nath, A. (2020). Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*, 94(19), 809–810. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009455>
- Nepal, G., Rehrig, J. H., Shrestha, G. S., Shing, Y. K., Yadav, J. K., Ojha, R., Pokhrel, G., Tu, Z. L., & Huang, D. Y. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical care (London, England)*, 24(1), 421. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>
- Otte, M. S., Klussmann, J. P., & Luers, J. C. (2020). Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *The Journal of infection*, 81(3), e58. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.054>
- Peramo-Álvarez, F. P., López-Zúñiga, M. Á., & López-Ruz, M. Á. (2021). Secuelas médicas de la COVID-19. *Medicina Clínica*, 157(8), 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2021.04.008>
- Romoli, M., Jelcic, I., Bernard-Valnet, R., García Azorín, D., Mancinelli, L., Akhvlediani, T., Monaco, S., Taba, P., Sellner, J., & Infectious Disease Panel of the European Academy of Neurology (2020). A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *European journal of neurology*, 27(9), 1712–1726. <https://doi.org/10.1111/ene.14382>
- Wang, L., Shen, Y., Li, M., Chuang, H., Ye, Y., Zhao, H., & Wang, H. (2020). Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 267(10), 2777–2789. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09974-2>
- Yamakawa, M., Kuno, T., Mikami, T., Takagi, H., & Gronseth, G. (2020). Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 29(12), 105288. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zambrano Anzulez, D. A., Farfán Vélez, L. C., & Briones Macías, C. E. (2022). Covid-19 a largo plazo, consecuencias musculares, neurológicas y respiratorias. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(1), 4298-4311. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i1.1800