

*Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México,

Autor de Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Fernández Ortega

Correo electrónico:
miguelaf3@live.com

Recepción: 05-01-2024

Aceptación: 02-04-2024

Secuelas Neurológicas Post Covid-19: Revisión bibliográfica

Neurological Sequelae Post Covid-19: Bibliographic Review

Sequelas Neurológicas Pós-Covid-19: Revisão bibliográfica

Miguel Ángel Fernández Ortega,* Itzayana Sánchez Mendéz,* Alejandra Chávez Ciriaco.*

El presente es un artículo *open access* bajo licencia: **CC BY-NC-ND** (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI: 10.62514/amf.v26i3.56

Resumen

La pandemia por SARS-CoV-2 ha ocasionado que del 10 al 20% de los pacientes desarrollen COVID largo, no obstante, muchos autores han reportado cifras superiores a estas, sobre todo, en sobrevivientes de neumonía grave. Los síntomas neurológicos se caracterizan principalmente por cefalea, delirio, vértigo, alteraciones en la cognición, problemas de concentración, déficit de memoria a corto plazo, disminución en la atención, lenguaje y praxis, entre otros. Existe evidencia de que el virus SARS-CoV-2 desencadena procesos inflamatorios que aceleran el deterioro neurológico debido a la acumulación de proteína tau y de B-amiloide fibrilar en las neuronas, lo que podría ocasionar el deterioro cognitivo que se ha reportado y que también está presente en la Enfermedad de Alzheimer. Es prioritario que el médico familiar pueda realizar el diagnóstico oportuno de estas secuelas e iniciar el manejo adecuado, incluyendo la referencia al neurólogo de los pacientes afectados, buscando retrasar la evolución del daño neurológico.

Palabras Clave: Síndrome Post-Agudo COVID-19, SARS-CoV-2, Enfermedad de Alzheimer, Memoria A Corto Plazo, Neurólogos

Abstract

Around 10 to 20% of patients who had Covid-19 developed long Covid; however, many authors have reported a higher prevalence, especially in survivors of severe pneumonia. Neurological symptoms are mainly characterized by headache, delirium, vertigo, alterations in cognition, concentration problems, short-term memory deficit, decrease in attention, language and praxis, among others symptoms. There is evidence that the SARS-CoV-2 virus triggers inflammatory processes that accelerate neurological deterioration due to the accumulation of tau protein and fibrillar B-amyloid in neurons, which could cause the cognitive deterioration that has been reported and that also it is present in Alzheimer's Disease. It is a priority that the family doctor can make a timely diagnosis of these sequelae and initiate appropriate

management, including referral to the neurologist of affected patients, seeking to delay the evolution of neurological damage.

Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome, SARS-CoV-2, Alzheimer Disease, Memory Short-Term, Neurologists

Resumo

A pandemia de SARS-CoV-2 fez com que 10 a 20% dos pacientes desenvolvessem COVID longo, no entanto, muitos autores relataram números superiores a estes, especialmente em sobreviventes de pneumonia grave; Os sintomas neurológicos são caracterizados principalmente por cefaleia, delírio, vertigem, alterações na cognição, problemas de concentração, déficit de memória de curto prazo, diminuição da atenção, linguagem e praxia, entre outros. Há evidências de que o vírus SARS-CoV-2 desencadeia processos inflamatórios que aceleram a deterioração neurológica devido ao acúmulo de proteína tau e B-amiloide fibrilar nos neurônios, o que poderia causar a deterioração cognitiva que tem sido relatada e que também está presente em Doença de Alzheimer. É prioritário que o médico de família possa fazer um diagnóstico atempado destas sequelas e iniciar o tratamento adequado, incluindo o encaminhamento para o neurologista dos doentes afetados, procurando retardar a evolução dos danos neurológicos.

Palabras chave: Síndrome Pós-Aguda de COVID-19, SARS-CoV-2, Doença de Alzheimer, Memória Curto Prazo, Neurologistas

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la pandemia de COVID-19 ha infectado a más de 301 millones de personas y ha provocado más de 5,4 millones de muertes hasta 2023, amenazando los sistemas de salud pública en todo el mundo. México se posicionó en segundo lugar de los países de Norteamérica con más de 7 millones de infectados y 300 mil muertes.¹ Según esta misma Organización,

aproximadamente 10 a 20% de los pacientes que fueron infectados por SARS-CoV-2 desarrollaron síndrome post COVID (Long COVID o COVID persistente),² principalmente los que padecieron COVID grave y/o eran portadores de comorbilidades.³ El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) definió el “*síndrome pos-COVID-19*” como el conjunto de síntomas que se desarrollan durante o después de la infección por SARS-CoV-2, que persisten más de 12 semanas y que no pueden explicarse suficientemente por diagnósticos alternativos.³⁻⁵ Algunos autores han reportado además de las secuelas sintomáticas, afectación aparente de la memoria, deterioro cognitivo (DC), disminución de la atención, alteraciones del sueño, entre otras, hasta un año después de haber padecido la enfermedad.⁶⁻⁸

Patogenia y fisiopatología de las secuelas neurológicas

Hasta el día de hoy, no se conoce con exactitud la patogenia de las secuelas neurológicas en el COVID persistente, sin embargo, se ha considerado que el ARN del SARS-CoV-2 puede permanecer en el tejido cerebral por largos periodos, empeorando la pérdida neuronal con el tiempo, además de la entrada de células inflamatorias por disfunción de la barrera hematoencefálica, lo que aumenta la neuroinflamación.⁹ Se ha documentado la existencia de una interfase entre la mucosa olfativa y el sistema nervioso, mediado por procesos inmunológicos. Durante los cuadros infecciosos las células receptoras olfativas pueden transportar patógenos al cerebro.¹⁰ Otros autores han mencionado que SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), en las células del epitelio respiratorio y posteriormente a la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2), para la imprimación de la proteína S, que activa a la proteína Spike del virus, lo que facilita la entrada celular y la propagación del virus en el líquido cefalorraquídeo.^{11,12} La ACE2 tiene receptores en el plexo coroideo y en los núcleos paraventriculares del tálamo, a su vez, se encuentra expresada en diferentes neuronas excitatorias e inhibitorias, en astrocitos, oligodendrocitos y células endoteliales en la circunvolución temporal y la corteza cingulada posterior.¹³

De forma experimental se ha visto que el coronavirus provoca actividad del complejo activador de la cascada inflamatoria NLRP3, mediado por la hipercapnia inducida por ventilador, la principal consecuencia de la activación de la cascada de inflamación es que conduce al deterioro neurológico al provocar la acumulación patológica de péptidos asociados con la neurodegeneración, como el β -amiloide fibrilar.¹⁴⁻¹⁶ De igual forma, se ha observado en estudios con animales, que la inflamación asociada a la infección viral empeora significativamente la formación de proteína tau que se relaciona con el desarrollo de

la enfermedad de Alzheimer.¹⁷ La inflamación aguda o crónica producida por las infecciones genera que la neurodegeneración tenga una mayor velocidad en una lesión preexistente, debido a la activación de la microglía y citocinas implicadas en el estrés oxidativo, dando como resultado síntomas conductuales en la enfermedad como letargo y DC.^{9,17,18}

Deterioro cognitivo

Algunos de los síntomas neurológicos, como dolor de cabeza, delirio, vértigo, convulsiones o ataxia, se han notificado hasta en 84 % de los pacientes que cursaron con COVID-19 grave, así como en algunos casos de accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa sinusal, encefalitis, mielitis transversa o encefalopatía. Mientras que, en infecciones leves, también se ha reportado una alta prevalencia de cefalea (70%), trastornos visuales, vértigo, neuralgia, ataxia o fatiga.¹⁹ Otra alteración frecuente reportada es la llamada niebla mental (*brain fog*), que consiste en la dificultad para concentrarse, afectación en la memoria de trabajo y la función ejecutiva, sin embargo, también se ha relacionado con ansiedad, síndrome de estrés postraumático, depresión y fatiga, incapacitando a las personas afectadas para realizar las actividades previas a padecer COVID-19, incluso presentando episodios de desorientación espacial.^{3,20}

Una revisión sistemática que incluyó 27 estudios informó que, en 11 de ellos, se encontraron alteraciones en la cognición, problemas de concentración, déficit de memoria a corto plazo, pérdida general de la memoria, disminución en la capacidad de atención, lenguaje y praxis. Estos síntomas fueron más frecuentes en mujeres, se relacionaron con mayor gravedad y con la duración de los síntomas.²¹ También se han reportado alteraciones cognitivas días después del alta hospitalaria, principalmente en las funciones de memoria verbal, dominio ejecutivo y procesamiento visoespacial que se refiere a la desconexión entre una imagen y la representación en la memoria del objeto.²²⁻²⁴

En otro estudio longitudinal realizado en la Ciudad de México con mediciones a cinco y doce meses del egreso hospitalario de 71 sobrevivientes de neumonía grave por COVID-19, se encontró que la secuela que más incrementó con el paso del tiempo fue la pérdida de la memoria a corto plazo (24.3% a seis meses y 41.9% a un año).⁶ Otra asociación con DC fue relacionada con niveles elevados de Dímero D en pacientes graves, cuando estuvieron ingresados en la unidad de cuidados intensivos.²⁵ Por otro lado, es importante considerar que algunos de los síntomas neurológicos pueden estar asociados con el uso de esteroides para tratar la enfermedad aguda por COVID-19.²⁶

Diagnóstico y abordaje en Atención Primaria

El abordaje para este nuevo síndrome debe realizarse desde la atención primaria, puesto que el médico generalista será el responsable de la atención cotidiana de los pacientes. En este sentido, es muy importante considerar los factores de riesgo que en su mayoría son compartidos con otras patologías que conforman este síndrome de DC. Los factores incluyen inactividad física, dieta hipercalórica, tabaquismo y uso excesivo de alcohol, así como algunas comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, entre otras, además del riesgo genético y edad, que son riesgos no modificables con una valoración general y exploración neurológica en la que se incluyan pruebas de laboratorio de rutina deben incluir biometría hemática, química sanguínea pruebas de funcionamiento hepático, perfil tiroideo, determinación de vitamina B12 y de ácido fólico, serología para sífilis y para VIH. No se recomienda el análisis de LCE, en esta etapa diagnóstica, por ser una técnica invasiva.²⁷⁻³⁸ Los resultados permitirán conocer alguna posible etiología de la demencia. de función cognitiva como el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), el cual evalúa las funciones: atención, concentración, funciones ejecutivas (capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visoconstructivas, cálculo y orientación,²⁸ además de estudios de laboratorio y gabinete. En caso de que las pruebas resulten alteradas, con sospecha de DC, se debe solicitar la valoración por neurología.²⁰ Es importante realizar diagnóstico diferencial con otras causas de DC como las patologías metabólicas, tóxicas, endocrinas o de salud mental.

De acuerdo con un estudio transversal descriptivo y correlacional realizado en Colombia para la validación del MoCA se utilizó una muestra con 172 individuos con edad mayor de 60 años, con deterioro cognitivo y voluntarios sin alteraciones cognitivas, que demostró que el MoCA tiene una excelente capacidad para diferenciar DC y demencia.²⁹ Otro estudio transversal realizado en México con 168 individuos mayores de 60 años, divididos en sanos, con DC y demencia, demostró una sensibilidad del 98% y especificidad del 93% para el diagnóstico de demencia y una sensibilidad del 80% y especificidad del 75% para detectar DC.³⁰ Otros estudios de gabinete para identificar cambios en el Sistema Nervioso Central son el electroencefalograma (EEG), la resonancia magnética (RM) y el tomógrafo de positrones (PET). No obstante, no serán abordados en este trabajo, debido a que no se usan en la atención primaria, sino en protocolos diagnósticos de neurología.^{31,32}

En algunos países de Europa existen clínicas y centros de atención para personas con síndrome post COVID, algunas en Estados Unidos y Canadá que brindan acceso a pacientes para rehabilitación

multidisciplinaria e investigación.^{3,26} No obstante, para países como México y otros de condiciones socioeconómicas similares, resulta difícil de implementar, siendo la posibilidad más eficaz y viable, contar con personal capacitado en atención primaria, como médicos familiares, generales e internistas, preparados para diagnosticar este tipo de pacientes y derivarlos al especialista en etapas tempranas, antes de que el deterioro neurológico sea evidente. Así mismo, proporcionar el manejo adecuado permitirá contener la enfermedad, al retrasar la evolución del deterioro neurológico.

Las medidas básicas de contención son: a) Consumir alimentos ricos en frutas y verduras (consumir antioxidantes naturales, disminuir el consumo de carnes rojas, incrementar la ingesta de vitamina D y disminuir la obesidad),^{33,35} b) Remover factores ambientales como el ruido y la exposición al monóxido de carbono (mejoran el pronóstico al reducir la cantidad de radicales libres en el sistema nervioso),³⁶ c) Higiene del sueño (deberá tener el hábito de dormir 7-8 horas diarias)³⁷ d) Ambiente familiar/ Contacto social (empleo de más cotas terapéuticas; visitas de familiares)³⁸ e) Técnicas de relajación (terapia de música y/o artística), c) Actividades de involucro social (actividades al aire libre, voluntariado, inclusión en actividades de grupo), f) Actividad física (grupos de ejercicio, caminata al aire libre, programas individuales de ejercicio), g) Intervenciones neurocognitivas (videojuegos, uso de tabletas y otros dispositivos electrónicos).^{27,38}

Conclusiones

Se ha documentado que una gran proporción de pacientes que padecieron COVID-19 siguen presentando síntomas después de la fase aguda de la enfermedad, incluso en los que cursaron con enfermedad asintomática. Se desconoce el impacto que el síndrome post COVID puede tener en la salud de las personas a mediano y largo plazo, por lo que es fundamental continuar estudiando los alcances de las secuelas en la población afectada.^{26,40}

Hasta ahora sabemos que la fisiopatología de la enfermedad por COVID-19 podría coincidir en diferentes fases de su evolución con los procesos neurodegenerativos existentes en la Enfermedad de Alzheimer, la cual se caracteriza por alteraciones en la memoria y cambios en la conducta que afectan las funciones básicas de la vida de las personas,⁴¹⁻⁴⁴ por lo que será crucial investigar y preparar los sistemas de salud para enfrentar los efectos de una posible pandemia neurodegenerativa en la población global.

Referencias

- Pan American Health Organization (PAHO). Informes de situación de la COVID-19. 2023 [Citado 27 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19. 2023 [Citado 27 Dic 2023]. Disponible en: [www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](http://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).
- Correa EM, Vallespín GT. COVID persistente. Elementos básicos para el médico de atención primaria. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria [Internet]. 2022;29(9):481-489. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2022.02.015>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2020 [Citado 26 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, Shi C, Hu S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. Journal of psychiatric research [Internet]. 2020;129:98-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
- Fernández-Ortega MÁ, Ponce-Rosas ER, Muñoz-Salinas DA, Rodríguez-Mendoza O, Chávez PN, Sánchez-Pozos V, Dávila-Mendoza R, & Barrell AE. Cognitive dysfunction, diabetes mellitus 2 and arterial hypertension: sequelae up to one year of COVID-19. Travel Medicine and Infectious Disease [Internet]. 2023;52:102553. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102553>.
- Wynberg E, van-Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den-Aardweg JG, van Gils MJ, Matser A, de-Wit MR, Leenstra T, de Bree G, de Jong MD, Prins M. Evolution of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Symptoms During the First 12 Months After Illness Onset. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2021;75(1):482-490. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab759>.
- Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, Huggins CF, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. medRxiv [Internet]. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>.
- Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, Suen J, Robba C, Fraser J, Cho SM. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. Journal of the Neurological Science [Internet]. 2022;434:120162. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Shin T, Kim JT, Ahn M, Moon C. Olfactory Dysfunction in CNS Neuroimmunological Disorders: A review. Molecular Neurobiology [Internet]. 2018;56(5):3714-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1341-0>
- Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID 19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. Clinical & Experimental Allergy [Internet]. 2020;50(12):1313-1324. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cea.13746>.
- Jami G, Ataee M, Esmaili V, Chamani S, Rezaei A, Nahgizadeh A. Characterization of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the main receptor for the SARS-CoV-2 virus. American Journal of Clinical and Experimental Immunology [Internet]. 2023;12(3):24-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10349303/>
- Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, Wen C, & Xu Z. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the human and Mouse Brains. Frontiers in Neurology [Internet]. 2021;11:573095. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature Medicine [Internet]. 2021;27(4):601-615. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- Tejera D, Mercan D, Sanchez Caro JM, Hanan M, Greenberg D, Soreq H, Latz E, Golenbock D, Heneka MT. Systemic inflammation impairs microglial β clearance through NLRP3 inflammasome. The EMBO Journal [Internet]. 2019;38(17). Disponible en: <https://doi.org/10.15252/embj.2018101064>.
- Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?. Brain Communications [Internet]. 2020;2(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa069>.
- Sy M, Kitazawa M, Medeiros R, Cheng D, Lane TE, LaFerla FM. Inflammation induced by infection potentiates TAU pathological features in transgenic mice. American Journal of Pathology [Internet]. 2011;178(6):2811-2822. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.012>.
- Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults. Journal of Neuroscience Nursing [Internet]. 2012;44(4):206-217. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/jnn.0b013e3182527690>.
- Pirker-Kees A, Platho-Elwischger K, Hafner S, Redlich K, Baumgartner C. Hyposmia is associated with reduced cognitive function in COVID-19: first preliminary results. Dementia and geriatric cognitive disorders [Internet]. 2021;50(1):68-73. Disponible en: DOI: 10.1159/000515575.
- Castillo-Álvarez F, Fernández-Infante E, Campos MS, & García-Mozún B. Sintomatología neuropsiquiátrica en el síndrome post-COVID. Propuesta de manejo y derivación desde atención primaria. Medicina de Familia SEMERGEN [Internet]. 2022;48(4):263-274. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.09.012>.
- Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. Brain, Behavior, and Immunity [Internet]. 2021;97:328-348. Disponible en: doi:10.1016/j.bbi.2021.07.018.
- Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, Jaywant A, Kanellopoulos D. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. Current Opinion in Psychiatry [Internet]. 2021;34(4):420-433. Disponible en: DOI: 10.1097/YCO.0000000000000713.
- Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, Okell T, et al. Medium-term

- effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *Eclinical-Medicine* [Internet]. 2021;31:100683. Disponible en: doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
24. Ferrucci R, Dini M, Rosci C, Capozza A, Groppo E, Reitano MR, Allocco E, Poletti B, Brugnera A, Bai F, Monti A, Ticozzi N, Silani V, Centanni S, D'Arminio-Monforte A, Tagliabue L, & Priori A. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *European Journal of Neurology* [Internet]. 2022;29(7):2006-2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ene.15324>.
 25. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, Frontera J, García-Azorín D, Westenberg E, Winkler AS, Mangialasche F, Allegri RF, & Kivipelto M. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia, The Journal of the Alzheimer's Association* [Internet]. 2022;18(5):1047-1066. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/alz.12644>.
 26. De la Rosa-Carrillo D, Castillo-Villegas D, Gutiérrez-Pereyra F. Seguimiento del paciente post Covid. En Barreiro E, editor. *Fisiopatología de la covid-19 en diferentes órganos y sistemas* [Elsevier] 2022.p.169-182.
 27. Gutierrez-Robledo LM, García-Peña MDC, Roa-Rojas PA, Martínez-Ruiz A. La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como problema nacional de salud. *Academia Nacional de Medicina de México*. México;2017 [Citado 26 Dic 2023]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ANM-ALZHEIMER.pdf
 28. Peterson RC, Graff-Radford J. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. En Bradley & Daroff, *Neurología Clínica* [Elsevier]. p1452-1455.
 29. Delgado C, Aráneda A, Behrens MI. Validación del instrumento Montreal Cognitive Assessment en español en adultos mayores de 60 años. *Neurología* [Internet]. 2019;34(6):376-385. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.013>.
 30. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Palacios-García AA, Samudio-Cruz A, Gutiérrez-Gutiérrez LA, Ávila-Funes JA. Validez y confiabilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognoscitivo en México. *Revista Colombiana de Psiquiatría* [Internet]. 2018;47(4):237-243. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.003>.
 31. Arun Raj, A & Zulfi H. Systematic review of EEG findings in 617 patients diagnosed with COVID-19. *Seizure: European Journal of epilepsy* [Internet]. 2020;83:234-241. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.014>.
 32. Cecchetti G, Agosta F, Canu E, Basaia S, Barbieri A, Cardamone R, et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study. *Journal of Neurology* [Internet]. 2022; 269(7):3400-3412. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11047-5>.
 33. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *The Medical Clinics of North America* [Internet]. 2019;103(2):263-293. Disponible en: 10.1016/j.mcna.2018.10.009
 34. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutrition journal* [Internet]. 2015;14(76). Disponible en: 10.1186/s12937-015-0063-7
 35. Kouloutbani K, Karterliotis K, Politis A. The effect of physical activity on dementia. *Psychiatriki Quarterly Journal of the Hellenic Psychiatric Association* [Internet]. 2019;30(2):142-155. Disponible en: 10.22365/jpsych.2019.302.142
 36. Bagheri F, Rashedi V. Simultaneous exposure to noise and carbon monoxide increases the risk of Alzheimer's disease: a literature review. *Medical gas research* [Internet]. 2020;10(2):85-90. Disponible en: 10.4103/2045-9912.285562
 37. Shenker, J. I., & Singh, G. Sleep and Dementia. *Missouri medicine*. 2017;114(4): 311-315. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140093/>
 38. Davies SJ, Burhan AM, Kim D, Gerretsen P, Graff-Guerrero A, Woo VL, Kumar S, Colman S, Pollock BG, Mulsant BH, & Rajji TK. Sequential drug treatment algorithm for agitation and aggression in Alzheimer's and mixed dementia. *Journal of psychopharmacology* [Internet]. 2018;32(5):509-523. Disponible en: 10.1177/0269881117744996
 39. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, Adang E, Woltersheim H, Grol R, Verhey F. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. 2008;56(6):1116-1128. Disponible en: 10.1111/j.1532-5415.2008.01705.x
 40. Boix V, Merino E. Síndrome post-COVID, el desafío continúa. *Medicina Clínica* [Internet]. 2022;158(4):178-180. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.002>
 41. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México. 2017 [Citado 26 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/393GER.pdf>.
 42. Bombón-Albán PE, Suárez-Salazar JV. Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas de COVID-19 en el Adulto Mayor con y sin demencia: Revisión de la literatura. *Revista de Neuro-Psiquiatría* [Internet]. 2022;85(2):117-126. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rnp.v85i2.4229>.
 43. Siu KL, Yuen KS, Castano-Rodríguez C, Ye ZW, Yeung ML, Fung SY, Yuan S, Chan CP, Yuen KY, Enjuanes L, & Jin DY. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *The FASEB Journal* [Internet]. 2019;33(8):8865-8877. Disponible en: <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>.
 44. Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2005;4(6):371-80. Disponible en: DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70099-5.