

# Alteraciones neuropsicológicas en personas con COVID-19

Daniela Ramos Usuga<sup>1</sup> y Juan Carlos Arango Lasprilla<sup>2\*</sup>

## RESUMEN

*El COVID persistente o síndrome post-COVID puede cursar con una amplia variedad de síntomas que difieren de una persona a otra y que pueden seguir presentes más de dos meses después de la infección. Según la literatura, los síntomas más prevalentes son la fatiga, los problemas cognitivos y emocionales, como la ansiedad y la depresión. Dentro de los problemas cognitivos predominan las dificultades atencionales, procesamiento lento de la información y olvidos frecuentes. Además, en algunas investigaciones en las que se ha evaluado la conectividad funcional en estos pacientes, se ha encontrado una hipo conectividad entre diversas redes neuronales, como la red de saliencia o la red neuronal por defecto (RND), que se asocia con alteraciones cognitivas medidas con pruebas neuropsicológicas.*

### Palabras clave:

SARS-CoV-2, COVID-19, COVID persistente, neuropsicología.

Juan Carlos Arango Lasprilla  
Virginia Commonwealth University,  
907 Floyd Ave, Richmond, VA  
23284, USA  
Email: jcalasprilla@gmail.com

<sup>1</sup>Biomedical Research Doctorate Program, University of the Basque Country, Barrio Sarriena, s/n, 48940 Leioa, Spain.

<sup>2</sup>Departments of Psychology, Virginia Commonwealth University. Richmond, VA, USA.

## CORONAVIRUS

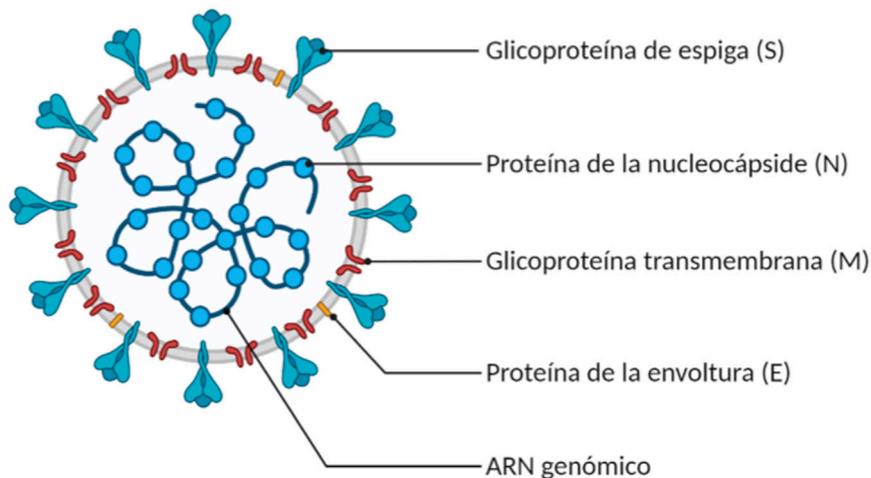
Coronaviridae es una familia de virus compuesta por dos subfamilias, Letovirinae y Orthocoronavirinae. A esta última subfamilia pertenecen los coronavirus, los cuales pueden ser de cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los coronavirus humanos (HCoV) pertenecen a los géneros Alphacoronavirus y Betacoronavirus. Si bien cada género tiene sus particularidades, esta familia de virus se caracteriza por tener un **genoma** de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario (cadena sencilla) de sentido positivo (ARN sentido +). Esto implica que el genoma del **ARN viral** es igual al del **ARN mensajero (ARNm)** de las células, lo que hace que la célula lo reconozca como su propio material genético y realice la **traducción** directamente a las proteínas virales en su **citoplasma**. Esta característica permite a los coronavirus replicarse e infectar a las células huésped con mayor rapidez que otros virus<sup>1</sup>.

A nivel estructural, el **virión** o partícula vírica de la mayoría de los coronavirus guarda su ARN en una cápside (cubierta proteica) y se compone principalmente de cuatro proteínas estructurales: la **glicoproteína** de espiga (S), la glicoproteína transmembrana (M), la proteína de

la nucleocápside (N) y la proteína de la envoltura (E) (ver Figura 1.). Las glicoproteínas M y S se encuentran en la envoltura del virión, otorgándole el aspecto de corona, y participan principalmente en la unión y ensamblaje del virus a las células. En particular, la glicoproteína S tiene un papel protagonista en la infección ya que es la que se une al receptor de la célula para mediar la entrada del material vírico. Por otra parte, la proteína N es la que forma la cápside que protege el ARN, mientras que la proteína E participa en el ensamblaje y liberación del virión de la célula huésped<sup>1</sup>.

Existen innumerables tipos de coronavirus, de los cuales sólo siete pueden infectar a los humanos. En estos casos, la infección puede darse directamente entre los humanos o a través de animales, que actúan como vectores para transmitir el virus<sup>2</sup>.

Los dos primeros HCoVs, el HCoV-229E y el HCoV-OC43, aparecieron por primera vez en la década de los 60, causando síntomas similares a los del resfriado común. A pesar de que se consideran virus de baja **patogenicidad**, y en la mayoría de los casos, la enfermedad se resuelve sin ninguna complicación, en personas mayores o con el sistema inmunológico debilitado los síntomas pueden ser graves<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Estructura del SARS CoV-2  
**Nota:** Imagen creada con BioRender.

En 2002 se detectó en China el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), que tal y como indica su nombre, provoca problemas respiratorios graves<sup>3</sup>. Este virus se extendió a 29 países y regiones, dando lugar a la primera epidemia por coronavirus, en la que 8098 personas fueron infectadas<sup>4</sup>. Desde el 2004 no se han reportado casos nuevos de esta enfermedad<sup>5</sup>.

Posteriormente, en el 2004 y el 2005 se descubrieron otros dos coronavirus, el HCoV-NL63 y HCoV-HKU1, respectivamente. En el primer caso, los pacientes suelen desarrollar infecciones respiratorias que, en algunos casos, pueden llegar a ser graves en niños, ancianos o pacientes inmunodeprimidos, mientras que el HCoV-HKU1 provoca principalmente fiebre, tos, rinorrea y sibilancias, e infecciones respiratorias en pacientes vulnerables. Estos dos virus también tienen una baja patogenicidad<sup>3</sup>.

Siete años más tarde apareció el *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) en Arabia Saudí. Al igual que el SARS-CoV, este virus da lugar, principalmente, a complicaciones respiratorias, no obstante, también se han reportado alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, renales y neurológicas<sup>3</sup>. Si bien la baja tasa de contagio y la alta letalidad (35% de muertes tras la infección)<sup>6</sup> del virus limitó su expansión, el MERS-CoV ha sido el protagonista de la segunda epidemia por coronavirus, que afectó a 27 países en Asia, América, Europa y África<sup>3</sup>.

Finalmente, en diciembre de 2019 se detectó en Wuhan, China el primer caso de infección por el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Este nuevo virus, muy similar al SARS-CoV, se expandió por todo el mundo a gran velocidad, dando lugar a la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los datos más recientes indican que, a nivel mundial, aproximadamente 771,679,618 personas han sido contagiadas por el virus, de las cuales 6,977,023 han fallecido<sup>7</sup>. Durante esta situación de emergencia sanitaria internacional, el mundo fue testigo de una carrera, por parte de toda la comunidad científica, en búsqueda de la vacuna para la COVID-19.

Como resultado, cinco vacunas han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)<sup>8</sup> y ocho por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>9</sup>, lo que ha contribuido a que lentamente se haya logrado frenar la expansión del virus hasta el punto de que el 5 de mayo de 2023 se declarase el fin de la pandemia. A pesar de ello, la COVID-19 sigue siendo un gran problema de salud pública para muchos países del mundo<sup>3</sup>.

### SARS-COV-2 Y COVID-19

El SARS-CoV-2 pertenece al género Betacoronavirus y comparte su genoma en un 70% y un 40% con el del SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente. Tal y como se detalla a continuación, una parte esencial del mecanismo de infección de los coronavirus es la unión entre la glicoproteína S del virus y un receptor de la célula huésped, el cual es específico para cada tipo de coronavirus. Dicho receptor determina el modo en el que el virus entra a la célula y los órganos que son vulnerables a la infección. El SARS-CoV-2, en particular, se une únicamente al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)<sup>2</sup>, que se encuentra principalmente en las células epiteliales del pulmón, las glándulas salivales y de la lengua, así como en los **enterocitos** del intestino delgado<sup>10</sup>.

### Mecanismo de infección del sars-CoV-2

La infección del SARS-CoV-2 inicia con la unión de la glicoproteína S del virus con el receptor ECA2 presente en la superficie de la célula huésped. A continuación, se produce la fusión de la envoltura viral con la **citomembrana** de la célula gracias a una serie de **proteasas**, principalmente la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), cuya función es cortar la glicoproteína S en dos<sup>11-13</sup>.

El virus entra a la célula huésped por **endocitosis**, libera su genoma viral en el citoplasma celular, y dado que actúa como un **ARNm**, la célula lo reconoce como su propio material genético. Esto activa la maquinaria celular, de modo que el **ribosoma** inicia el proceso de traducción del ARN

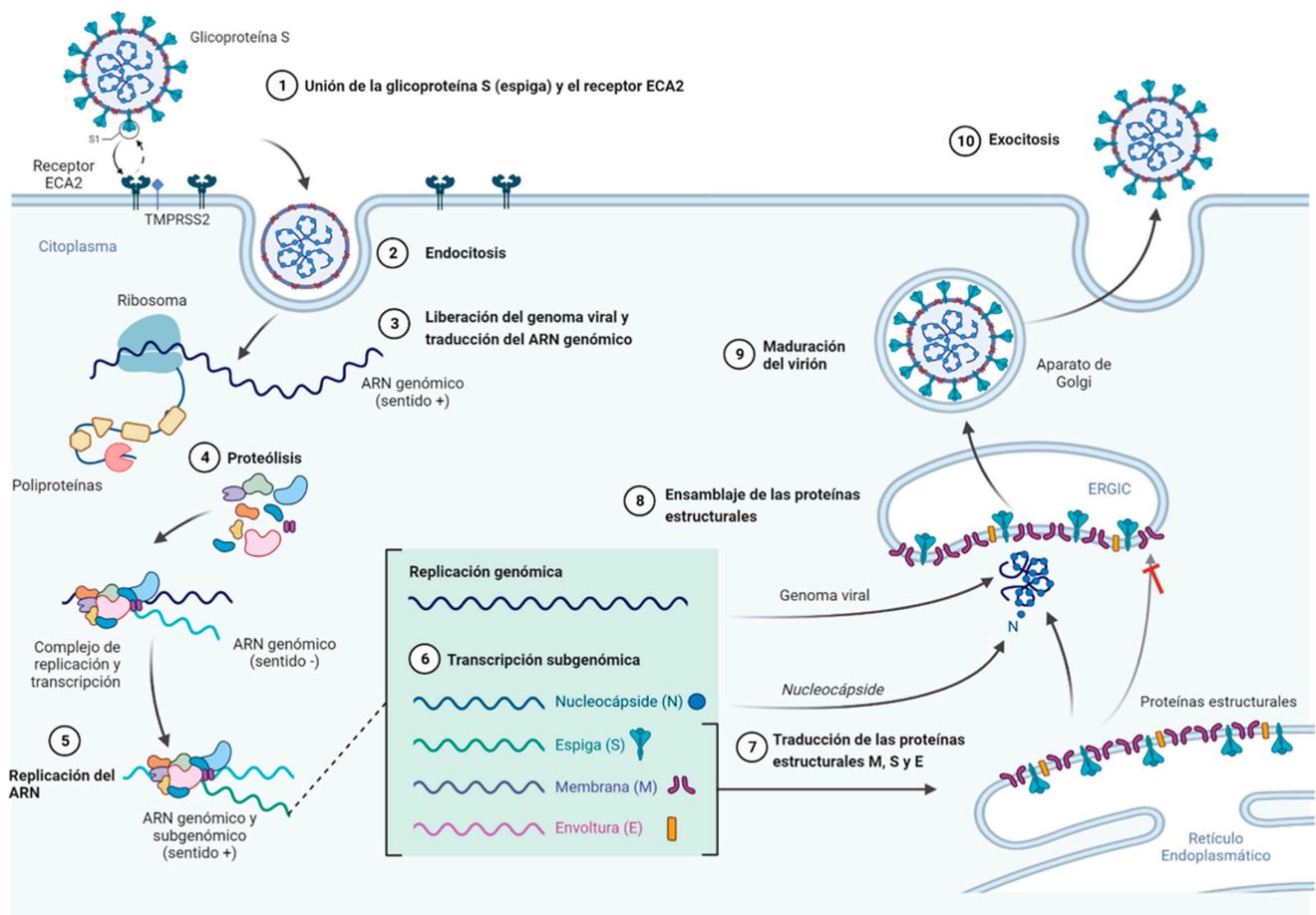
genómico para formar una serie de **poliproteínas**, que, mediante la **proteólisis**, se dividen en proteínas más pequeñas, entre las que se encuentra la **proteína ARN polimerasa** y las **proteínas no estructurales**<sup>11-13</sup>.

Este conjunto de proteínas forma el complejo de replicación y **transcripción**, con el que se inicia el proceso de replicación del genoma viral. Durante este proceso, a partir del ARN genómico (sentido +) que ha ingresado a la célula y que sirve como plantilla, se crea una copia de ARN genómico (sentido -). Esta copia se transcribe de nuevo para generar un ARN genómico (sentido +), que será el genoma viral de los nuevos virus, así como un ARN subgenómico (sentido +) que traducirá y formará las proteínas estructurales (M, S, N y E)<sup>11-13</sup>.

Una vez sintetizadas, las proteínas M, S y E se unen al **retículo endoplásmico**, donde se terminan de formar, mientras que la proteína N envuelve el genoma viral, dando lugar a la nucleocápside. Después, las proteínas M, S y E pasan al **aparato de Golgi** a través del compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC). En el aparato de Golgi se ensamblan las proteínas M, S y E con la nucleocápside y se finaliza la maduración del virión, el cual es liberado al exterior de la célula a través de una **exocitosis** (ver Figura 2.)<sup>11-13</sup>.

### Respuesta del sistema inmunológico ante el SARS-CoV-2

Tras la infección por SARS CoV-2, se produce una respuesta por parte del sistema inmunológico,



**Figura 2.** Mecanismo de infección del SARS CoV-2  
**Nota:** Imagen creada con BioRender.

que puede ser innata o adquirida. Por una parte, la inmunidad innata, es la primera que sale a combatir y proporciona una respuesta inmediata en el momento en el que se detecta el virus. Si bien este tipo de inmunidad nos protege frente a muchos patógenos, es muy poco específico y activa el mismo mecanismo de acción independientemente del patógeno, por lo que no es suficiente en algunos casos. Por ello, cuando la inmunidad innata no consigue controlar la infección, se activa la inmunidad adaptativa, la cual sí es capaz de reconocer las diferencias entre los microorganismos, toxinas o antígenos y dar una respuesta específica. Además, cuenta con memoria inmunológica, es decir, que reconoce los patógenos que ya han sido combatidos en infecciones anteriores para atacarlos con mayor eficacia<sup>14</sup>.

En cada uno de los tipos de inmunidad se ponen en acción diferentes células y proteínas que abordan la infección de determinada manera, dando lugar a gran parte de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, en ambos casos, uno de los principales mecanismos es la inflamación, la cual es posible gracias a la secreción de un tipo de proteína llamada citoquina o interleuquina (IL)<sup>14</sup>.

En algunos casos, esta respuesta inflamatoria es descontrolada y se produce una tormenta de citoquinas, en la que no solo se ataca a los virus y células infectadas, sino que también se lesiona los tejidos y órganos sanos<sup>14</sup>. Esta respuesta es la protagonista de los casos más severos de la COVID-19, y puede inducir, a su vez, un fallo multiorgánico (FMO)<sup>15,16</sup>, caracterizado por la alteración de más de un sistema orgánico vital, principalmente los sistemas respiratorio, cardiovascular y nervioso<sup>17</sup>.

### Características clínicas de la COVID-19

La respuesta del sistema inmunológico ante el virus es la que determina, en parte, los síntomas de la enfermedad y su gravedad. Además, la presencia de comorbilidades (p. ej., obesidad, hipertensión, enfermedades pulmonares etc.) y las características demográficas como una edad avanzada, el género masculino, así como el tabaquismo o alcoh-

lismo son factores de riesgo para tener síntomas más graves<sup>18-19</sup>. Por lo tanto, la presentación de la COVID-19 puede variar desde un cuadro asintomático, que representa el 40% de todos los casos, hasta personas que desarrollan síntomas críticos, o incluso puede causar la muerte<sup>20</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>21</sup> los síntomas más comunes de la COVID-19 son la fiebre, escalofríos y dolor de garganta, aunque también pueden aparecer otros síntomas como dolores musculares, fatiga, congestión nasal, dolor de cabeza, mareo, tos, opresión o dolor en el pecho, dificultad para respirar, anosmia y ageusia, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea. Estos síntomas suelen ser parte de un cuadro leve de la enfermedad, y normalmente aparecen entre 2 y 7 días después de la exposición al virus, y suelen durar aproximadamente una semana.

En los casos moderados a graves, los pacientes desarrollan neumonía e/o hipoxia, y, por lo general, requieren hospitalización. En los casos críticos se puede producir una insuficiencia respiratoria, shock séptico o un FMO, lo que conlleva el ingreso de la persona en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y, por consiguiente, la asistencia respiratoria mecánica, y en casos mucho más severos incluso la muerte<sup>22,23</sup>.

A pesar de que el sistema respiratorio, donde hay una mayor expresión de la ECA<sup>24</sup>, es el principal afectado en esta enfermedad, existe un porcentaje de pacientes que cursan con alteraciones cardíacas, gastrointestinales, renales, hepáticas, endocrinológicas, dermatológicas, oculares, neurológicas o neuropsicológicas<sup>25</sup>.

### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

Según la literatura más reciente, entre un 35% y 85% de los pacientes infectados por el SARS CoV-2 presentan alteraciones del sistema nervioso, tanto periférico (SNP) como central (SNC)<sup>26</sup>. Las alteraciones del SNP tienden a ser las más leves e incluyen principalmente anosmia, ageusia y mialgia<sup>27,28</sup>, mientras que las lesiones del SNC dan lugar a alteracio-

nes más graves como la pérdida del conocimiento, enfermedad cerebrovascular isquémica, encefalopatía, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, encefalitis, meningitis, ataques epilépticos y enfermedades desmielinizantes como el síndrome de Guillain-Barré (SGB)<sup>27-30</sup> caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2. La presencia de estas alteraciones neurológicas en la COVID-19 empeora el pronóstico de los pacientes. Por ejemplo, se ha visto que la encefalopatía se relaciona con ingresos hospitalarios más largos, una peor funcionalidad tras el alta y una mayor tasa de mortalidad. De igual manera, casi un tercio de los pacientes infectados por el SARS CoV-2 y que presentan enfermedad cerebrovascular fallecen<sup>31</sup>.

Aunque los mecanismos que subyacen a la alteración neurológica tras la infección por el SARS CoV-2 siguen siendo motivo de debate, hay tres teorías que han obtenido un mayor apoyo científico. Una primera hipótesis postula que hay una infección directa del virus al cerebro; algunos autores indican que el acceso se da mediante la mucosa nasal, la **lámina cribiforme** y el bulbo olfatorio, y que por ello uno de los síntomas es la anosmia<sup>25</sup>, mientras que otros sostienen que se produce a través de las terminaciones nerviosas del SNP o del torrente sanguíneo<sup>32-33</sup>. Independientemente de la vía de acceso, en diversos estudios se ha reportado la presencia de partículas víricas tanto en el líquido cefalorraquídeo como en el cerebro de personas infectadas<sup>34-35</sup>. La segunda hipótesis propone que el daño cerebral es el resultado de la respuesta inflamatoria orquestada por la tormenta de citoquinas, que altera el sistema vascular del cerebro y la barrera hematoencefálica<sup>36</sup>. Una última hipótesis sugiere que la unión entre el SARS CoV-2 y la ECA2 provoca la liberación de angiotensina II, una sustancia que contrae los vasos sanguíneos, por lo tanto, se puede producir un bloqueo del flujo sanguíneo en el cerebro que causa hipoxia y provoca lesiones en el tejido cerebral, dando lugar a manifestaciones neurológicas y cognitivas<sup>37</sup>.

## ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

De manera similar a lo que sucede típicamente en estas afecciones, el daño neurológico mediado por

el SARS-CoV-2 puede provocar secuelas a corto y largo plazo que afectan tanto el funcionamiento cognitivo como la salud mental de los pacientes. No obstante, se ha visto que incluso las personas que han tenido presentaciones leves de la enfermedad y que no han requerido de hospitalización también pueden presentar secuelas cognitivas y emocionales tras ser infectados por el virus. De hecho, la presencia de síntomas como fatiga mental, problemas de concentración, confusión, olvidos recurrentes, pensamiento lento e incluso desorientación hacen parte del cuadro clínico conocido coloquialmente como “niebla mental”<sup>38-40</sup>. Aunque estos síntomas pueden desaparecer poco después de recuperarse de la enfermedad, muchas personas continúan experimentándolos durante más de dos meses después de la infección. La presencia de estos problemas cognitivos, junto con otros síntomas físicos/somáticos (p. ej., cambio en el gusto/olfato, problemas respiratorios y digestivos) y emocionales (p. ej., ansiedad, depresión, irritabilidad) a largo plazo es lo que se ha denominado como “síndrome post-COVID persistente” o “COVID persistente”<sup>38-40</sup>. Si bien el principal mecanismo propuesto para la aparición de la niebla mental es la neuroinflamación provocada por el sistema inmunológico, hay investigadores que argumentan que hay otros factores multifactoriales pueden mediar (directa o indirectamente) estos síntomas, como los trastornos psiquiátricos (p. ej., ansiedad y depresión) y las alteraciones del sueño<sup>40,41</sup>.

A pesar de que las secuelas de la COVID-19 tienen un fuerte impacto en el funcionamiento y la calidad de vida de las personas<sup>42</sup>, gran parte de la investigación en este ámbito se centra principalmente en reportar las alteraciones a través de estudios de casos<sup>43</sup> y desde una perspectiva puramente diagnóstica. Sin embargo, son escasos los estudios en los que se utilizan otras herramientas para examinar dichas secuelas, como las pruebas neuropsicológicas, la resonancia magnética funcional (RMf) u otros instrumentos estandarizados/validados.

Por ejemplo, Zhou et al. (2020)<sup>44</sup> encontraron que, en comparación con los controles sanos, los 29 pacientes de su muestra obtuvieron peores

resultados en las pruebas que evaluaban atención sostenida. Por su parte, Ferrucci et al. (2021)<sup>45</sup> realizaron una evaluación neuropsicológica a 53 pacientes a los 5 y 12 meses después de ser dados de alta del hospital. Los autores encontraron que el 63.2% de los participantes obtuvo un bajo rendimiento en al menos una de las pruebas. Aunque las puntuaciones mejoraron al año, la velocidad de procesamiento y la memoria verbal y espacial continuaron afectadas. Poletti et al. (2021)<sup>46</sup> reportaron resultados similares, donde un alto porcentaje de los pacientes con COVID-19 obtuvo puntuaciones bajas en al menos un dominio cognitivo al mes (79%) y a los 3-6 meses (75%) después de la infección. Además, al compararlos con controles sanos, los pacientes rindieron peor en las pruebas de velocidad de procesamiento y coordinación motora. Miskowiak et al. (2021)<sup>47</sup> también encontraron que entre el 59% y 65% de su muestra de 29 participantes con COVID-19 mostró alteraciones cognitivas, principalmente en memoria verbal y funciones ejecutivas 3-4 meses después del alta hospitalaria. Más recientemente, Schild et al. (2023)<sup>48</sup>, en un estudio transversal, encontraron que de los 52 pacientes con COVID persistente que evaluaron, más de la mitad presentaba un trastorno neurocognitivo, con alteraciones en la memoria y las funciones ejecutivas (60.7%), atención (51.6%), lenguaje (35.5%) y las habilidades perceptivas y motoras (29%).

Otros grupos de investigación han explorado la presencia de síntomas persistentes tras la COVID-19 a través de autoreportes en encuestas en línea. Así pues, Orrú et al. (2021)<sup>49</sup> encontraron que los problemas de concentración estaban dentro de los síntomas más reportados por los 507 pacientes que contestaron a su encuesta, junto con el dolor de cabeza, la fatiga y la mialgia. Davis et al. (2021)<sup>50</sup> recogieron información sobre la prevalencia de 203 síntomas en una muestra de 3762 personas, de las cuales 1020 habían tenido COVID-19 confirmado por un test y el resto sospechaba haber tenido la enfermedad sin haber sido comprobada. Estos autores encontraron que, incluso 7 meses después de la infección, gran parte de su muestra continuaba presentando síntomas, principalmente problemas cognitivos (88%), fatiga (86.7%) y malestar después de hacer esfuerzo

(85.9%). En el estudio de Frontera et al. (2021)<sup>51</sup> los 999 pacientes con COVID persistente reportaron principalmente ansiedad, confusión mental, dificultad para concentrarse y olvido. Además, encontraron que las mujeres jóvenes hispanas eran más vulnerables a desarrollar estos síntomas. Ziauddeen et al. (2022)<sup>52</sup> obtuvieron datos acerca de los síntomas persistentes de 2550 participantes de Reino Unido, y encontraron que el 88.8% refería síntomas cardiopulmonares, cognitivos y fatiga. Además, una mayor gravedad de los síntomas se asoció con ser mujer, tener ingresos más bajos y tener problemas de salud previos a la infección por el SARS CoV-2. En Malasia, Moy et al. (2022)<sup>53</sup> encontraron que el 44% de los 732 pacientes que respondieron a su encuesta reportaron síntomas persistentes, siendo la fatiga, la confusión mental, la depresión, la ansiedad y el insomnio los más prevalentes. Al igual que en los estudios de Frontera et al. (2021)<sup>51</sup> y Ziauddeen et al. (2022)<sup>52</sup>, estos autores también reportaron que las mujeres tenían mayor riesgo de presentar estas secuelas. Los resultados de Kim et al. (2022)<sup>54</sup> son muy similares a los de Moy et al. (2022)<sup>53</sup> en cuanto a que los síntomas persistentes más reportados por su muestra de 454 personas fueron la fatiga, los problemas de concentración y memoria, depresión y ansiedad. Por último, en la encuesta de McLaughlin et al. (2023)<sup>55</sup> 253 personas de Escocia indicaron que los síntomas persistentes más prevalentes eran malestar por esfuerzo (95%), fatiga (85%) y problemas cognitivos (68%).

Recientemente, un grupo de investigadores de España y Estados Unidos realizaron una investigación en la que se recogió información, a través de una encuesta en línea distribuida globalmente, sobre la presencia de síntomas neuroconductuales antes, durante y después de la infección por el SARS CoV-2. Estos síntomas fueron reportados a través del *Neurobehavioral Symptom Inventory (NSI)*. Además, se recogieron datos demográficos e información sobre la gravedad de los síntomas y las intervenciones médicas recibidas. De esta investigación se han publicado dos artículos. En el primer artículo<sup>56</sup>, se comparó la presencia de los síntomas neuroconductuales reportados por los participantes en los tres tiempos, permitiendo observar su

evolución. Además, se evaluaron los posibles factores de riesgo para el desarrollo de dichos síntomas. Finalmente, se hizo una comparación de la presencia de los síntomas por regiones del mundo. Se encontró un incremento de todos los síntomas durante la infección en comparación con el estado premórbido de los participantes, siendo más notorios la fatiga y los dolores de cabeza (síntomas afectivos), los mareos y los cambios en el gusto/olfato y apetito (síntomas somáticos), así como los problemas de atención y procesamiento lento de la información (síntomas cognitivos). Al examinar la evolución de estos síntomas, incluso 5 meses después de superar la enfermedad, se encontró una ligera mejora de los síntomas somáticos y afectivos, mas no de los síntomas cognitivos. Además, los factores de riesgo relacionados con el aumento de estos síntomas fueron: ser mujer/trans, estar desempleado, ser joven, tener menor nivel educativo, tener otra condición de salud crónica, mayor gravedad de la COVID-19, mayor número de días desde el diagnóstico de la COVID-19, no haber recibido oxigenoterapia y haber sido hospitalizado. Por otra parte, las personas de América del Norte, Europa y Asia Central reportaron tener mayores síntomas neuroconductuales tras la infección que aquellas personas de América Latina y África subsahariana.

En el segundo artículo<sup>57</sup>, se aplicó un novedoso análisis de redes psicométricas que permitió examinar las interconexiones entre los síntomas neuroconductuales persistentes de la COVID-19 (cognitivos, afectivos y somáticos). Para ello, se utilizó únicamente la muestra de participantes hispanohablantes infectados por el SARS CoV-2 (n=650) y se comparó con un grupo de personas, también hispanohablantes, que habían completado el NSI antes de la pandemia (n=443), como parte de un estudio anterior<sup>58</sup>. En la muestra con COVID-19 se obtuvo una red bien interrelacionada, en la que cada síntoma neuroconductual estaba conectado positivamente a la red, siendo los dolores de cabeza, la frustración, los problemas de audición, los olvidos y la ansiedad los síntomas más centrales. En cambio, la red de la muestra sin COVID-19 resultó estar en gran medida desarticulada, con la mayoría de los síntomas somáticos

formando su propio grupo, sin conexiones con otros grupos de síntomas y la fatiga estando desconectada de todos los síntomas.

Aunque una de las mayores limitaciones del uso de encuestas en línea es que no se puede garantizar la veracidad de lo informado por los participantes, es una herramienta muy útil y válida para obtener información de muestras muy grandes y de diversas regiones del mundo, lo que facilita la representatividad de la población y la generalización de los resultados.

Por otra parte, varios estudios de neuroimagen han concluido que estas alteraciones neuropsicológicas podrían estar relacionadas con lesiones estructurales y cambios metabólicos en el cerebro, principalmente en la sustancia blanca<sup>59</sup>. Asimismo, algunos estudios han encontrado que la conectividad estructural y funcional también se encuentra alterada en estos pacientes. Por ejemplo, Fischer et al. (2022)<sup>60</sup> compararon la conectividad funcional y estructural de 11 pacientes con trastorno de la conciencia (DoC, por sus siglas en inglés) debido a la COVID-19, 18 pacientes con DoC por traumatismo craneoencefálico severo (TCE) y 14 controles sanos. Dentro de los hallazgos, se destaca que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con COVID-19 mostraron una reducida conectividad de la red neuronal por defecto (DMN), así como una reducción en la conectividad entre la DMN y la red de saliencia (SN). De manera similar, Díez-Cirarda et al. (2022)<sup>61</sup> realizaron un estudio transversal de neuroimagen funcional y estructural, además de una evaluación neuropsicológica a 86 pacientes con COVID persistente y 36 controles sanos, encontrando alteraciones principalmente en atención y memoria, así como hipoconectividad entre la circunvolución parahipocampal izquierda y derecha, y entre el cerebelo III izquierdo y la corteza orbital superior frontal izquierda y derecha.

En el reciente estudio de Ramos-Usuga (2024)<sup>62</sup> se comparó longitudinalmente el funcionamiento cognitivo y la conectividad funcional de un grupo de pacientes ingresados en la UCI por un FMO debido a la COVID-19 con el de otro grupo de

pacientes con FMO debido a otra causa y un grupo de controles sanos. El principal hallazgo fue un patrón de hipoconectividad entre la RND y la red de saliencia en los pacientes con COVID-19, que se asoció con peores puntuaciones en atención y velocidad de procesamiento de la información. En personas sanas, la RND y la red de saliencia presentan una conectividad negativa, es decir, que una mayor activación de una de las redes implica una menor activación en la otra. Esto es debido a que la RND se asocia con un estado de reposo o introspectivo, mientras que la red de saliencia está implicada en la integración de información sensorial, emocional y cognitiva para facilitar procesos cognitivos superiores como la comunicación, la autoconciencia y el comportamiento social<sup>63</sup>. Por lo tanto, la disminución de la conectividad funcional entre estas redes, encontrada en los pacientes con COVID-19, supone un patrón atípico ya reportado en el estudio de Fischer et al. (2022)<sup>60</sup>, y que, de hecho, ha sido observado en otras poblaciones clínicas<sup>64-66</sup>.

A excepción de las investigaciones previamente mencionadas, la mayoría de los estudios realizados con neuroimagen, incluidos aquellos que combinan esta herramienta con la neuropsicología<sup>67,68</sup>, se centran en la evaluación de cambios estructurales o metabólicos en el cerebro de los pacientes con COVID-19<sup>43,69-71</sup>, sin incluir la evaluación funcional.

El estudio de la conectividad funcional, y en concreto, en estado de reposo (fMRI-resting state) ha demostrado tener múltiples ventajas tanto en investigación como en la clínica y ser una herramienta sumamente útil para la evaluación de diversas enfermedades del SNC<sup>72</sup>, las cuales parecen tener la etiología en desórdenes de la conectividad cerebral<sup>64-66,73,74</sup>. Por ello, el uso de estas técnicas de neuroimagen y su combinación con el examen neuropsicológico podría suponer un avance para la comprensión de alteraciones neuropsicológicas que presentan algunas personas que han tenido COVID-19. Además, teniendo en cuenta que muchos de estos pacientes presentan secuelas a largo plazo, es preciso realizar más estudios longitudinales.

## CONCLUSIONES

A pesar de que la COVID-19 ya no se considera una emergencia sanitaria internacional, y los casos de infección y muerte por este virus han disminuido considerablemente, existe una preocupación generalizada por las secuelas que está dejando esta enfermedad en un alto porcentaje de personas infectadas. La COVID persistente o síndrome post-COVID, como así se le ha llamado a este síndrome, puede cursar con una amplia variedad de síntomas que difieren de una persona a otra y que pueden seguir presentes más de dos meses después de la infección. No obstante, según los estudios realizados en este campo, los síntomas más prevalentes son la fatiga y los problemas cognitivos, principalmente dificultades atencionales, procesamiento lento de la información y olvidos frecuentes. Además, algunos estudios también han reportado problemas emocionales como ansiedad y depresión. Por otra parte, en las pocas investigaciones en las que se ha evaluado la conectividad funcional en estos pacientes, se ha encontrado una hipoconectividad entre diversas redes neuronales, como la red de saliencia o la red neuronal por defecto (RND), que se asocia con alteraciones cognitivas medidas con pruebas neuropsicológicas.

Si bien la comunidad científica se ha volcado en el estudio del SARS CoV-2 y la COVID-19 desde el momento en el que se reportaron los primeros casos y la investigación ha proporcionado información muy relevante sobre las posibles secuelas neuropsicológicas de las personas que han tenido COVID-19, se requiere de más estudios en este tema que suplan las limitaciones que tiene la literatura disponible hasta la fecha. En primer lugar, la mayoría de los estudios que evalúan la presencia de síntomas persistentes tras la COVID-19 a través de encuestas en línea no utilizan instrumentos estandarizados/validados, sino que incluyen preguntas creadas por los propios autores. Además, la muestra de la mayor parte de los estudios es relativamente pequeña a pesar del alcance que puede tener este tipo de diseños, y proviene principalmente de países anglosajones, sin incluir personas de otras regiones del mundo. De hecho, tal y como ocurre en otros ámbitos científicos, los

estudios que incluyen poblaciones de habla hispana son mínimos. Esto supone una gran limitación teniendo en cuenta que los países latinoamericanos, donde se concentra la mayor parte de los hispanohablantes, han sido gravemente afectados por la pandemia de COVID-19, tanto a nivel sanitario, quedando patentes las debilidades de los sistemas de salud, como a nivel socioeconómico, aumentando las desigualdades existentes en estos países. Cabe señalar también que son pocos los estudios que exploran otros aspectos relevantes más allá de los propios síntomas, como factores de riesgo para el desarrollo de las secuelas y variables que intensifican los síntomas.

En cuanto a los estudios que evalúan las secuelas cognitivas a través de técnicas más directas y objetivas como la evaluación neuropsicológica y/o las técnicas de neuroimagen, es preciso señalar que son muy limitados los que combinan estas dos herramientas de evaluación. Además, la gran mayoría de estudios de neuroimagen, incluidos los pocos que también incluyen medidas cognitivas, evalúan cambios estructurales o metabólicos en el cerebro, dejando de lado la conectividad funcional.

Finalmente, una de las mayores limitaciones se relaciona con el diseño transversal que tiene la mayoría de los estudios. Teniendo en cuenta la presencia de las secuelas a corto y a largo plazo de la enfermedad, se hace necesario realizar estudios longitudinales que permitan seguir la evolución de los síntomas y comprenderlos mejor, con el objetivo último de poder desarrollar programas de manejo e intervención que mejoren la funcionalidad y la calidad de vida de estas personas.

## GLOSARIO<sup>1</sup>

**Aparato de Golgi:** orgánulo celular que ayuda en la fabricación y empaquetamiento de las proteínas y los lípidos, especialmente de aquellas proteínas destinadas a ser exportadas por la célula.

**ARN viral:** ácido nucleico formado por una cadena de ribonucleótidos que constituye el material genético de algunos virus.

**ARN mensajero (ARNm):** es un tipo de ARN de cadena única que participa en la síntesis de las proteínas.

**Blood oxygenation level dependent (BOLD):** cambios en el nivel de oxigenación de la sangre que están asociados con la actividad neuronal, y que pueden medirse a través de la resonancia magnética funcional.

**Citomembrana:** capa lipídica que separa el medio intracelular del extracelular.

**Citoplasma:** líquido gelatinoso que llena el interior de una célula.

**Endocitosis:** Proceso por el cual la célula introduce moléculas grandes o partículas a su interior

**Enterocito:** tipo de célula del epitelio intestinal que recubre toda la superficie interna del intestino delgado. Su función es la de digerir los alimentos y absorber sus nutrientes.

**Exocitosis:** Proceso por el cual la célula transporta al exterior moléculas grandes o partículas a través de su membrana.

**Genoma:** conjunto del material hereditario de un organismo.

**Glicoproteína:** moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios glúcidos.

**Lámina cribiforme:** estructura ósea delgada situada en la parte superior de la cavidad nasal, que contiene pequeños orificios a través de los cuales pasan los filamentos nerviosos olfativos.

**Patogenicidad:** la capacidad de los parásitos para infectar un huésped y causar enfermedad.

**Poliproteína:** proteínas que se sintetizan como una única macromolécula y que luego se divide en varias proteínas diferentes.

**Proteasa:** enzima que rompe los enlaces peptídicos de las proteínas para dividirlos en proteínas más pequeñas.

**Proteínas ARN polimerasas:** conjunto de proteínas con carácter enzimático capaces de polimerizar los ribonucleótidos para sintetizar ARN a partir de una secuencia de ARN viral que sirve como patrón o molde.

**Proteólisis:** degradación de proteínas ya sea mediante enzimas específicas, llamadas proteasas, o por medio de digestión intramolecular.

<sup>1</sup> Las palabras incluidas en el glosario se han señalado en negrita en el texto.

**Retículo endoplásmico:** orgánulo celular, que puede ser liso o rugoso, y cuya principal función es producir proteínas para que el resto de la célula pueda funcionar.

**Ribosoma:** orgánulo celular encargado de unir aminoácidos para formar proteínas.

**Traducción:** proceso mediante el cual se produce la síntesis de las proteínas a partir de la unión de cadenas de aminoácidos. Este proceso tiene lugar gracias a la codificación de la información del ARNm.

**Transcripción:** proceso mediante el cual una célula elabora una copia de ARN a partir de una pieza de ADN. Esta copia de ARN, que se llama ARN mensajero (ARNm), transporta la información genética que se necesita para elaborar las proteínas en una célula. En el caso de los virus ARN monocatenario positivos, la transcripción se realiza del ARN viral al ARNm.

**Virión:** partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa, formada un el ácido nucleico, ADN o ARN, y proteínas víricas.

#### *Declaración de intereses*

Los/as autores/as no tienen conflictos de intereses que declarar

#### *Financiamiento*

Este trabajo fue apoyado por una beca predoctoral de Gobierno Vasco (PRE\_2019\_1\_0164).

## REFERENCIAS

1. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):549–56.
2. Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty.* 2020 Dec;9(1):99.
3. Kesheh MM, Hosseini P, Soltani S, Zandi M. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. *Rev Med Virol.* 2022 Mar;32(2):e2282.
4. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2019 Dec;33(4):869–89.
5. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/sars/index-sp.html>
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [Internet]. 2022. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
7. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/#:~:text=Globally%2C%20as%20of%2012%3A00pm%20CET%2C,vaccine%20doses%20have%20been%20administered>
8. Food and Drug Administration (FDA). Vacunas contra el COVID-19 [Internet]. 2023. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol/vacunas-contr-el-covid-19>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Información de vacunas autorizadas [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%E2%80%9119/informacion-de-vacunas-autorizadas/>
10. Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J Odontostomat.* 2020 Dec;14(4):501–7.

11. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020 Oct 23;m3862.
12. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141–54.
13. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2021 May;13(33):1917–31.
14. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2012 Jul;23(4):446–57.
15. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Hist*. 2020 Dec;51(6):613–28.
16. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 May;368(6490):473–4.
17. Marshall JC. The multiple organ dysfunction syndrome. In: Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6868/>. Holzheimer RG, Mannick JA, editors.
18. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Factores que aumentan el riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19 [Internet]. 2023. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/risks-getting-very-sick.html>
19. Elrobaa IH, New KJ. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health*. 2021 Sep 28;9:711616.
20. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):655–62.
21. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus [Internet]. s.f. Available from: [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
22. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753–8.
23. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, et al. CUADRO CLÍNICO DEL COVID-19. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2021 Jan;32(1):20–9.
24. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
25. Vázquez JB, Menchén DA, Lloréns MMM, Moreno JS. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2022 May;13(55):3235–45.
26. Nolen LT, Mukerji SS, Mejia NI. Post-acute neurological consequences of COVID-19: an unequal burden. *Nat Med*. 2022 Jan;28(1):20–3.
27. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Jul;194:105921.
28. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):636–44.
29. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020;11:518.
30. Mishra R, Banerjee AC. Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue! *Front Immunol*. 2020;11:565521.
31. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2221–30.

32. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019 Dec 20;12(1):14.
33. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Sep 30];26. Available from: <https://www.medsci-monit.com/abstract/index/idArt/928996>
34. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):919–29.
35. Li Y, Zhang Y, Tan B. What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2021 Jul;93(7):4247–57.
36. Isacson O. The Consequences of Coronavirus-Induced Cytokine Storm Are Associated With Neurological Diseases, Which May Be Preventable. *Front Neurol*. 2020;11:745.
37. Hirunpattarasilp C, James G, Freitas F, Sethi H, Kittler JT, Huo J, et al. SARS-CoV-2 binding to ACE2 triggers pericyte-mediated angiotensin-evoked cerebral capillary constriction. *bioRxiv*; 2021 Apr.
38. Hugon J, Msika EF, Queneau M, Farid K, Paquet C. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol*. 2021 Jun 18;269(1):44–6.
39. Mahase E. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020 Jul 14;370:m2815.
40. Krishnan K, Lin Y, Prewitt KRM, Potter DA. Multidisciplinary Approach to Brain Fog and Related Persisting Symptoms Post COVID-19. *J Health Serv Psychol*. 2022 Feb;48(1):31–8.
41. Benzakour L, Assal F, Péron JA. Neuropsychological long-COVID: neurologic or psychiatric origin? *Rev Med Suisse*. 2021 Apr 28;17(736):822–6.
42. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021 Sep;290(3):621–31.
43. Meo SA, Abukhalaf AA, Alomar AA, Al-Hussain F. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and neurological manifestations in SARS-CoV-2 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jan;25(2):1101–8.
44. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res*. 2020 Oct;129:98–102.
45. Ferrucci R, Dini M, Rosci C, Capozza A, Groppo E, Reitano MR, et al. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *Euro J of Neurology*. 2022 Jul;29(7):2006–14.
46. Poletti S, Palladini M, Mazza MG, De Lorenzo R, The COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Irene B, et al. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Aug;272(5):773–82.
47. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021 May;46:39–48.
48. Schild AK, Goereci Y, Scharfenberg D, Klein K, Lülling J, Meiberth D, et al. Multidomain cognitive impairment in non-hospitalized patients with the post-COVID-19 syndrome: results from a prospective monocentric cohort. *J Neurol*. 2023 Mar;270(3):1215–23.
49. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel)*. 2021 May 13;9(5):575.
50. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clin Med*. 2021 Aug;38:101019.
51. Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:690383.

52. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey. *Sutcliffe CG*, editor. *PLoS ONE*. 2022 Mar 8;17(3):e0264331.
53. Moy FM, Hairi NN, Lim ERJ, Bulgiba A. Long COVID and its associated factors among COVID survivors in the community from a middle-income country—An online cross-sectional study. *Hafeez Kamran S*, editor. *PLoS ONE*. 2022 Aug 30;17(8):e0273364.
54. Kim Y, Bitna-Ha, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis*. 2022 Dec;22(1):93.
55. Mclaughlin M, Cerexhe L, Macdonald E, Ingram J, Sanal-Hayes NEM, Meach R, et al. A Cross-Sectional Study of Symptom Prevalence, Frequency, Severity, and Impact of Long-COVID in Scotland: Part I. *Am J Med*. 2023 Jul;S0002934323004606.
56. Ramos-Usuga D, Perrin PB, Bogdanova Y, Olabarrieta-Landa L, Alzueta E, Baker FC, Iacovides S, Cortes M, Arango-Lasprilla JC. Moderate, Little, or No Improvements in Neurobehavioral Symptoms among Individuals with Long COVID: A 34-Country Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 2;19(19):12593. doi: 10.3390/ijerph191912593. PMID: 36231893; PMCID: PMC9564784.
57. Perrin PB, Ramos-Usuga D, West SJ, Merced K, Klyce DW, Lequerica AH, Olabarrieta-Landa L, Alzueta E, Baker FC, Iacovides S, Cortes M, Arango-Lasprilla JC. Network Analysis of Neurobehavioral Symptom Patterns in an International Sample of Spanish-Speakers with a History of COVID-19 and Controls. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 23;20(1):183. doi: 10.3390/ijerph20010183. PMID: 36612505; PMCID: PMC9819652.
58. Lequerica AH, Arango-Lasprilla JC, Krch D. Factor analysis of the Neurobehavioral Symptom Inventory among a sample of Spanish-speakers. *Neuropsychol Rehabil*. 2020 Aug 31;1–14.
59. Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B. Brain Imaging Changes in Patients Recovered From COVID-19: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2022 Apr 22;16:855868.
60. Fischer D, Snider SB, Barra ME, Sanders WR, Rapalino O, Schaefer P, et al. Disorders of Consciousness Associated With COVID-19: A Prospective Multimodal Study of Recovery and Brain Connectivity. *Neurology*. 2022 Jan 18;98(3):e315–25.
61. Díez-Cirarda M, Yus M, Gómez-Ruiz N, Polidura C, Gil-Martínez L, Delgado-Alonso C, et al. Multimodal neuroimaging in post-COVID syndrome and correlation with cognition. *Brain*. 2022 Oct 26;awac384.
62. Ramos-Usuga D, Jimenez-Marin A, Cabrera-Zubizarreta A, Benito-Sanchez I, Rivera D, Martínez-Gutiérrez E, Panera E, Boado V, Labayen F, Cortes JM, Arango-Lasprilla JC. Cognitive and brain connectivity trajectories in critically ill COVID-19 patients. *NeuroRehabilitation*. 2024;54(3):359-371. doi: 10.3233/NRE-230216. PMID: 38393927.
63. Menon V. Salience Network. In: Toga AW, editor. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Academic Press: Elsevier; 2015. p. 597–611.
64. Calhoun VD. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2009 [cited 2022 Sep 30];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/neuro.09.017.2009/abstract>
65. Dennis EL, Thompson PM. Functional Brain Connectivity Using fMRI in Aging and Alzheimer's Disease. *Neuropsychol Rev*. 2014 Mar;24(1):49–62.
66. Palacios EM, Yuh EL, Chang YS, Yue JK, Schnyer DM, Okonkwo DO, et al. Resting-State Functional Connectivity Alterations Associated with Six-Month Outcomes in Mild Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*. 2017 Apr 15;34(8):1546–57.
67. 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. *J Neurol*. 2022 Jul;269(7):3400–12.
68. Klinkhammer S, Horn J, Visser-Meily JMA, Verwijk E, Duits A, Slooter AJC, et al. Dutch multicentre, prospective follow-up, cohort study comparing the neurological and neuropsychological sequelae of hospitalised non-ICU- and ICU-treated COVID-19 survivors: a study protocol. *BMJ Open*. 2021 Oct;11(10):e054901.

69. Huang Y, Ling Q, Manyande A, Wu D, Xiang B. Brain Imaging Changes in Patients Recovered From COVID-19: A Narrative Review. *Front Neurosci*. 2022 Apr 22;16:855868.
70. Hafiz R, Gandhi TK, Mishra S, Prasad A, Mahajan V, Di X, et al. Higher limbic and basal ganglia volumes in surviving COVID-negative patients and the relations to fatigue. *Neuroimage: Reports*. 2022 Jun;2(2):100095.
71. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*. 2020 Nov;297(2):E242–51.
72. Proal E, Alvarez-Segura M, de la Iglesia-Vayá M, Martí-Bonmatí L, Castellanos FX, Spanish Resting State Network. [Functional cerebral activity in a state of rest: connectivity networks]. *Rev Neurol*. 2011 Mar 1;52 Suppl 1:S3-10.
73. Luo C, Qiu C, Guo Z, Fang J, Li Q, Lei X, et al. Disrupted Functional Brain Connectivity in Partial Epilepsy: A Resting-State fMRI Study. Sporns O, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jan 5;7(1):e28196.
74. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, Roig T, Tormos JM, Bargallo N, et al. Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Activity and Connectivity and Cognitive Outcome in Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2013 Jul 1;70(7):845.