

SECUELAS NEUROLÓGICAS PERSISTENTES TRAS LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2: UNA REVISIÓN NARRATIVA DEL LONG COVID / PASC

AUTOR: SILVANA AVECILLA TORRES.

ESCUELA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD.
UNIVERSIDAD ANÁHUAC QUERÉTARO.

RESUMEN

El Long COVID, también denominado PASC (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection o secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2), es un síndrome multisistémico complejo. Puede persistir durante meses o años tras la fase aguda. Entre los síntomas neurológicos más frecuentes están la fatiga, el deterioro cognitivo ("brain fog" o niebla mental, que implica dificultades para pensar con claridad), la cefalea (dolor de cabeza), la disautonomía (alteración del sistema nervioso autónomo que controla funciones involuntarias) y las alteraciones del sueño, entre otros. Esta sintomatología es muy común y puede afectar significativamente la calidad de vida. Recientemente, la investigación ha identificado varios mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Estos incluyen neuroinflamación crónica (inflamación persistente del sistema nervioso), disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE, que protege el cerebro), microtrombosis (formación de pequeños coágulos), daño vascular mediado por autoanticuerpos, persistencia viral y alteraciones metabólicas y mitocondriales. Sin embargo, no se dispone de biomarcadores confiables ni de criterios diagnósticos definidos. Tampoco existen tratamientos curativos. Este artículo recopila la evidencia más reciente. Expone los principales mecanismos biológicos propuestos y resalta las áreas en las que persisten interrogantes.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, se ha observado que numerosas personas presentan síntomas persistentes, como fatiga, dificultades cognitivas, trastornos del sueño, disfunción autonómica y dolores, tras superar la fase aguda. Este conjunto de secuelas se describe en la literatura como Long COVID o PASC (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection).

Al principio, se pensó que estas manifestaciones serían transitorias. Sin embargo, estudios de cohorte y metaanálisis han demostrado que muchas persisten durante meses o incluso años. Su relevancia es considerable en los ámbitos clínico, social y económico. Esto se debe a que afectan la calidad de vida, la capacidad laboral y la salud mental y suponen una carga adicional para los sistemas de salud.

Las manifestaciones neurológicas se caracterizan por su frecuencia y su potencial de evolución a una forma crónica. Inicialmente se atribuyeron al estrés o a la ansiedad. Sin embargo, la evidencia actual indica una base biológica: daño estructural, alteraciones vasculares y procesos inflamatorios en el sistema nervioso central.

El objetivo de la presente revisión es presentar una síntesis actualizada de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para el Long COVID neurológico, así como su evaluación clínica, sus implicaciones y desafíos.

DESARROLLO

Prevalencia y carga del Long COVID neurológico

Las investigaciones más recientes han permitido estimar la gravedad del daño neurológico en quienes sobrevivieron al COVID-19. Un metaanálisis que reunió a más de 4 millones de pacientes reveló que la fatiga tenía una prevalencia del 43,3 %. Los problemas de memoria afectaban al 27,8 %, el deterioro cognitivo al 27,1 % y los trastornos del sueño al 24,4 %.

Un estudio con unos 10 000 participantes mostró que el 52,8 % presentaba fatiga y el 35,4 % alteraciones cognitivas. El 32,9 % presentaba trastornos del sueño. Además, se observaron proporciones variables de mareos, cefaleas y síntomas sensoriales. Las revisiones neuropsicológicas reportan déficits persistentes en la atención, la memoria, el procesamiento de la información y las funciones ejecutivas.

Estos hallazgos muestran que el impacto del Long COVID neurológico es significativo y variado. Afecta tanto a pacientes con síntomas leves como a quienes estuvieron hospitalizados. Esto se observa incluso en personas jóvenes y sin enfermedades preexistentes.

Principales síntomas neurológicos

Las manifestaciones más comunes y reportadas de manera consistente en la literatura son las siguientes:

- **Fatiga persistente:** es una disminución marcada y prolongada de la energía que no mejora con el descanso. Presenta una intolerancia significativa al esfuerzo físico o mental, que se diferencia del cansancio habitual.

Deterioro cognitivo ("brain fog"): incluye desorientación mental, lentitud mental y dificultades para concentrarse, mantener la atención y recordar información.

Cefalea crónica: ocurre con frecuencia; su intensidad varía y, a veces, es similar a la de las cefaleas tensionales o mixtas.

Disautonomía: signos que sugieren trastornos de la regulación vascular. Estos se deben a problemas del sistema nervioso autónomo, que controla funciones involuntarias. Los síntomas incluyen mareos, taquicardia postural ortostática (POTS, aumento del ritmo cardíaco al ponerse de pie) e intolerancia ortostática (dificultad para permanecer de pie sin presentar síntomas).

Alteraciones del sueño: incluyen sueño poco reparador o fragmentado, insomnio y somnolencia durante el día. Estas alteraciones producen fatiga y deterioro de las habilidades cognitivas.

Otros síntomas, aunque menos comunes, incluyen alteraciones sensoriales, cambios en el estado de ánimo, parestesias y dolores musculoesqueléticos. A pesar de su menor frecuencia, son de gran relevancia.

Mecanismos fisiopatológicos

La variedad de manifestaciones clínicas del Long COVID sugiere la existencia de varios procesos patológicos. Estos pueden diferir entre individuos. A continuación, se describen los principales mecanismos patológicos propuestos y la evidencia disponible.

Alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) y trastorno neurovascular

Un hallazgo recurrente en estudios recientes es que las personas con Long COVID presentan una alteración persistente de la BHE.

En 2025, se investigó esto mediante un método de RM no invasivo para medir la permeabilidad de la BHE. El estudio detectó un incremento significativo del parámetro PS (permeabilidad-superficie) en 97 sujetos con Long COVID, en comparación con 31 sujetos controles recuperados. Esta diferencia se observó más de dos años después de la infección.

El mismo estudio indicó una relación entre una mayor permeabilidad y una peor función motora.

Otro estudio de 2024 aplicó DCE-MRI (resonancia con contraste) y mostró que los pacientes con “brain fog” persistente presentaban fuga vascular cerebral en regiones del lóbulo temporal y de la corteza frontal. También presentaban cambios en el volumen cerebral: reducción del volumen de la materia blanca y aumento del volumen del líquido cefalorraquídeo.

Desde el punto de vista molecular, se ha propuesto que la infección por SARS-CoV-2 afecta directamente a las células endoteliales, pericitos y astrocitos, ya que muchas de ellas expresan receptores como el receptor de la angiotensina convertidora 2 (ACE2).

Además, se ha observado que la activación de metaloproteinasas (como MMP-9, enzimas que degradan componentes de la matriz extracelular) degradaría el colágeno de la membrana basal vascular. Las alteraciones en las señales citosqueléticas, que forman la estructura interna de la célula, pueden provocar la pérdida de impermeabilidad de la barrera celular al desorganizar las uniones estrechas.

Estas uniones conectan las células e impiden el paso de sustancias.

Estos cambios facilitan el paso de proteínas plasmáticas, mediadores inflamatorios y células inmunes al sistema nervioso central. Como resultado, la protección normal se ve comprometida y se genera un ambiente neurotóxico e inflamatorio. El daño neuronal puede ser difuso, con alteración de la conectividad, disfunción sináptica y, a largo plazo, atrofia cerebral. Estos procesos explican síntomas como problemas de memoria, de concentración, de fatiga y de cefaleas.

Un análisis reciente en ancianos con Long COVID demostró que las anomalías microestructurales cerebrales y la BHE alterada se asocian con el deterioro cognitivo. Esto ocurre con mayor frecuencia en individuos con riesgo genético de Alzheimer. Lo anterior sugiere que la disfunción neurovascular relacionada con COVID-19 podría interactuar con factores de vulnerabilidad y tener consecuencias a largo plazo en la neurodegeneración.

Por lo tanto, la disfunción del sistema neurovascular y de la BHE se reconoce como un mecanismo clave, aunque no el único, del Long COVID neurológico. Tiene un papel relevante en la persistencia de los síntomas.

Activación glial y neuroinflamación crónica

Cuando la barrera hematoencefálica se altera, células inmunes periféricas, mediadores inflamatorios y proteínas plasmáticas penetran en el tejido cerebral. Esto podría activar a los astrocitos y a la microglía.

Este estado de neuroinflamación sostenida, que persiste incluso en ausencia de replicación viral activa, altera la homeostasis sináptica. Produce estrés oxidativo, libera radicales libres y afecta tanto la plasticidad neuronal como la neurogénesis.

Además, la presencia de mediadores inflamatorios y los cambios en el entorno neurovascular pueden modificar la función de los oligodendrocitos, la mielinización y la integridad de la sustancia blanca. Esto podría causar déficits en la velocidad de procesamiento, en las funciones ejecutivas y en la conectividad cerebral.

Alteraciones vasculares, disfunción endotelial y microtrombosis

El daño vascular es otro componente fundamental de este problema. El SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales que expresan ACE2, lo que propicia un estado procoagulante. Así, aparecen microtrombos que pueden persistir tras la fase aguda. Estos microtrombos y la disrupción endotelial crónica pueden causar un insuficiente flujo sanguíneo cerebral de manera sostenida. Esto conduce a isquemia leve y a daño neuronal por estrés metabólico. Este mecanismo podría explicar por qué muchos pacientes con Long COVID presentan síntomas de disautonomía, como palpitaciones cardíacas, mareos o dificultad para ejercitarse.

Autoanticuerpos y disfunción inmunológica adaptativa

Algunos estudios han detectado la presencia de autoanticuerpos funcionales dirigidos contra receptores adrenérgicos y muscarínicos, así como contra componentes

neuronales y autonómicos, en pacientes con Long COVID. Estos autoanticuerpos podrían alterar la regulación de neurotransmisores, la excitabilidad neuronal, la señalización vascular y la regulación autonómica. En particular, la disautonomía, la intolerancia ortostática, las alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo cerebral o periférico, así como los síntomas de fatiga podrían explicarse, al menos en parte, por esta disfunción inmunológica. Este mecanismo representa una vía alternativa o complementaria a la neuroinflamación o al daño vascular, lo que podría justificar la persistencia de los síntomas en ausencia de daño estructural evidente y sugiere un problema funcional debido a la alteración de la señalización y la regulación neuronales o autonómicas.

Persistencia del virus y reservorios de tejido

A pesar de que no se ha comprobado con regularidad la replicación activa del virus en el SNC, determinadas investigaciones han identificado partículas virales (ARN y proteínas) en tejidos epiteliales y linfoides, e incluso en el tejido nervioso periférico, meses después de contraer la infección. Esta "persistencia no productiva" podría mantener un estímulo inflamatorio crónico, activar de forma constante el sistema inmunológico y propiciar procesos previos de daño vascular, de neuroinflamación o de autoinmunidad.

Este modelo ayuda a explicar la variabilidad de los síntomas, que pueden empeorar ante factores como el estrés, infecciones concomitantes, el cansancio u otras causas, dado que los reservorios virales podrían

actuar como desencadenantes de la reactivación de procesos patológicos.

Trastornos metabólicos y disfunción mitocondrial

La alteración del metabolismo celular es otro factor emergente de la patogenia: múltiples estudios han indicado mutaciones en proteínas relacionadas con el funcionamiento mitocondrial, la producción energética, el transporte de iones celulares y la homeostasis redox en células contaminadas por SARS-CoV-2.

La disfunción mitocondrial se manifiesta como una disminución en la producción de ATP, un aumento de radicales libres y de estrés oxidativo, lo que reduce la capacidad para satisfacer demandas energéticas tanto cognitivas como físicas. Esta deficiencia energética cerebral y sistémica podría explicar la fatiga persistente, la incapacidad para tolerar el esfuerzo, los "colapsos energéticos" tras actividades mínimas y el deterioro cognitivo asociado al "agotamiento mental".

3.4 Evaluación diagnóstica

Dada la complejidad y la ausencia de "prueba dorada", el diagnóstico de Long COVID neurológico requiere un enfoque multimodal y progresivo:

- **Neuroimagen avanzada:** técnicas como resonancia magnética con contraste dinámico, imagen por tensor de difusión (DTI) y fMRI para detectar cambios en BHE, perfusión, conectividad y microestructura, ya que se han documentado alteraciones años después de la infección.

- **Pruebas neuropsicológicas estandarizadas:** permiten analizar la atención, la memoria, la velocidad de procesamiento, el agotamiento cognitivo y las funciones ejecutivas, **lo que** facilita la identificación de déficits que no suelen detectarse únicamente mediante la evaluación clínica subjetiva.
- **Biomarcadores exploratorios:** se han estudiado marcadores de disfunción endotelial, inflamación (GFAP, S100B, citoquinas), autoanticuerpos y señales de daño neuronal, **aunque todavía no están validados para su uso clínico rutinario. Aun así**, en pacientes con *brain fog* se han identificado aumentos de GFAP, alteraciones asociadas a una mayor permeabilidad vascular y cambios en factores de crecimiento, lo que sugiere posibles vías biológicas implicadas.
- **Evaluación clínica completa y seguimiento longitudinal:** para descartar otras causas de los síntomas (anemia, trastornos metabólicos, trastornos psiquiátricos, efectos secundarios de la medicación) y documentar su evolución, persistencia, fluctuaciones o mejoras.
- **Integración multidisciplinaria:** neurología, neuropsicología, medicina interna, cardiología (en casos de disautonomía), rehabilitación.

Tratamientos y manejo clínico

Actualmente, no existe un tratamiento definitivo y comprobado para el Long COVID neurológico. Sin embargo, algunas estrategias han demostrado utilidad clínica.

Los resultados de la rehabilitación multidisciplinaria, que engloba las intervenciones físicas, psicosociales y cognitivas, han sido alentadores. Se ha demostrado que los programas que combinan terapia ocupacional, fisioterapia, rehabilitación neuropsicológica y asistencia psicológica contribuyen a mejorar la calidad de vida, a reducir el cansancio y a favorecer la recuperación funcional.

En este enfoque, la neurorehabilitación y la terapia cognitiva desempeñan un papel crucial. Incorporan la modificación de hábitos de descanso y de higiene del sueño, la inclusión de pausas activas durante todo el día, además de ejercicios para estimular la cognición, tácticas compensatorias para la memoria y la atención, así como el reentrenamiento de las funciones cognitivas.

También es esencial el tratamiento sintomático individualizado. Esto puede incluir el manejo de cefaleas, el tratamiento de la disautonomía mediante hidratación adecuada, aumento de la sal, modificaciones posturales y ejercicios para adaptarse, así como el control de trastornos del sueño, del dolor, de la ansiedad o de la depresión, si están presentes.

Finalmente, el estudio de las terapias dirigidas se está expandiendo gracias a la evidencia sobre la disfunción vascular y la neuroinflamación. Se han propuesto estrategias futuras basadas en moduladores de la inflamación, terapias vasculares, neuromodulación y neuroprotección. Sin embargo, antes de ser consideradas para la práctica clínica, requieren estudios clínicos sólidos.

Dado que los mecanismos pueden variar, es probable que en el futuro deban implementarse terapias personalizadas según el “fenotipo” de la Long COVID: vascular, inflamatorio, metabólico, mixto, etc.

La presencia de alteraciones permanentes en la BHE, la microvasculatura, la materia blanca y la conectividad cerebral, junto con la neuroinflamación crónica y el estrés oxidativo, sugiere la posibilidad de efectos a largo plazo, como el declive cognitivo gradual, la susceptibilidad a procesos neurodegenerativos y la aceleración de enfermedades como el Alzheimer.

Un análisis reciente en adultos mayores con Long COVID halló que la fuga vascular y las modificaciones microestructurales en el cerebro están vinculadas con una memoria deficiente, especialmente en quienes presentan riesgo genético de Alzheimer.

Esta situación requiere un monitoreo a largo plazo, análisis mediante neuroimagen, la medición de biomarcadores de neurodegeneración y supervisión clínica para identificar de manera temprana deterioros susceptibles de intervención.

DISCUSIÓN

La evidencia actual respalda que el Long COVID neurológico no es un fenómeno puramente subjetivo ni atribuible únicamente a factores psicógenos. Existen bases biológicas, estructurales y funcionales que permiten una explicación coherente de las múltiples manifestaciones clínicas. La existencia de una enfermedad con impacto significativo en el sistema nervioso central se sustenta en los

hallazgos de alteración de la barrera hematoencefálica, modificaciones microvasculares, neuroinflamación crónica, disfunción mitocondrial y cambios en el metabolismo energético.

Sin embargo, la amplia heterogeneidad fisiopatológica y clínica plantea retos significativos. La ausencia de criterios diagnósticos estandarizados dificulta la comparación de estudios y la estimación precisa de la prevalencia. Además, la mayoría de los estudios existentes emplean diseños transversales o seguimientos breves, lo que genera escasez de cohortes longitudinales a mediano y largo plazo. La implementación clínica de los biomarcadores propuestos aún carece de una validación adecuada. Dado que no existen terapias específicas aprobadas, los tratamientos disponibles son principalmente sintomáticos y centrados en la rehabilitación. Asimismo, la posible existencia de múltiples fenotipos de Long COVID neurológico subraya la importancia de enfoques diagnósticos diferenciados.

CONCLUSIONES

El Long COVID/PASC representa un desafío complejo que afecta tanto a la salud pública como a la práctica clínica. Las manifestaciones neurológicas son frecuentes y persistentes y en una proporción considerable de pacientes, pueden causar un grado relevante de discapacidad. La fisiopatología subyacente implica una red de múltiples factores.

Mecanismos como la persistencia viral, la presencia de autoanticuerpos, el deterioro mitocondrial, las alteraciones metabólicas, la microtrombosis,

el daño vascular y la neuroinflamación sostenida han sido identificados por diversas líneas de estudio.

Estos procesos pueden actuar de manera independiente o interactuar entre sí, lo que contribuye a la variabilidad y amplitud del fenotipo clínico observado.

Ante la ausencia de terapias curativas y de biomarcadores validados para su uso habitual, el tratamiento clínico debe abordarse mediante un enfoque multidisciplinario, integral y personalizado. Actualmente, la estrategia con mayor respaldo es la rehabilitación cognitiva, física y psicosocial. Sin embargo, persiste la necesidad urgente de realizar ensayos clínicos enfocados en los mecanismos fisiopatológicos, especialmente los de carácter vascular, inmunológico y neuroprotector.

REFERENCIAS

1. Wong-Cornall C, et al. Long COVID neurological symptoms: A systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.* 2025. Disponible en: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-025-04174-9>
2. Crivelli L, et al. Long-term neurological symptoms after COVID-19. *J Neurol Sci.* 2022. PMID: 35785594. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785594/>
3. de Paula JJR, et al. Cognitive impairment in post-COVID syndrome. *Front Psychol.* 2024. PMID: 38850628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38850628/>
4. Nalbandian A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12166599/>
5. Roques V, et al. Headache in Long COVID. *J Headache Pain.* 2022. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9221935/>
6. Yazdi Z, et al. Sleep disorders in post-COVID patients. *Nat Sci Sleep.* 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10108156/>
7. Hernández-Parra A, et al. Alteration of the blood-brain barrier by COVID-19 and its implications in the permeation of drugs into the brain. *Front Med.* 2023. PMID: 36998270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36998270/>
8. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keeffe E, Zaporozhan L, et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci.* 2024. PMID: 38388736. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38388736/>
9. Rubin LH, Shi W, Azola A, Bhattacharyya A, Dastgheyb RM, Wu J, et al. Blood-brain barrier disruption in long COVID and cognitive correlates: A cross-sectional MRI study. *Brain Behav Immun.* 2025;129:989-999. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.07.024>
10. —. COVID-19 and Long COVID: Disruption of the Neurovascular Unit, Blood-Brain Barrier, and Tight Junctions. *Rev Neurovasc.* 2023. PMID: 37694571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37694571/>
11. Study: Blood-brain barrier breakdown and microstructure in older adults with long COVID (Long COVID-related blood-brain barrier breakdown and microstructure in older adults are modified by sex and Alzheimer's disease genetic risk). *Imaging Neuroscience.* 2024. <https://direct.mit.edu/imag/article/doi/10.1162/IMAG.a.23/130857>
12. Choutka J, et al. Therapeutic interventions for Long COVID: A living systematic review. *Lancet Respir Med.* 2024. PMID: 39603702. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39603702/>
13. López-León S, et al. Clinical management strategies for Long COVID. *Prim Care Companion.* 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11072190/>