

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19: una revisión narrativa

Rodolfo Arredondo-Nontol^{1,a}; Miriam Arredondo-Nontol^{1,b}; Narcisca Reto^{2,c}; Angel Suyon-Castillo^{1,d}; Urbina-Rojas Yrene Esperanza^{3,e}

RESUMEN

La pandemia de la COVID-19 ha dejado como consecuencia una alta mortalidad, así como una disminución de la respuesta de los servicios de salud a nivel mundial. Muchas personas modificaron sus estilos de vida debido al deterioro de su salud tanto durante el proceso agudo de la enfermedad como en la etapa posterior. La depresión y, especialmente, los trastornos del sueño merecen atención debido a su alta prevalencia dentro del denominado síndrome pos-COVID-19 por estar relacionados con un deterioro de la calidad de vida de los afectados. Conocer su prevalencia y entender su fisiopatología, espectro clínico y forma de tratamiento aún son motivo de investigación. El objetivo de la presente revisión narrativa es mostrar los últimos alcances acerca de los trastornos del sueño como manifestación del síndrome pos-COVID-19; para ello, se consultó literatura científica utilizando tres bases de datos, PubMed, Scopus y SciELO, obteniendo un total de 867 artículos, los cuales fueron sometidos a revisión por título y resumen. Esta búsqueda se actualizó en dos oportunidades, y de esta evaluación resultaron 61 artículos que fueron incluidos para esta revisión narrativa. Se destaca una prevalencia de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 de 9,7 % hasta 50 %; en la determinación de la causa se identifica que es de origen multifactorial, donde la respuesta inflamatoria sistémica podría jugar un papel fundamental por la acción tóxica de las citoquinas y la respuesta neuronal deficiente para revertir el proceso inflamatorio. El insomnio es el síntoma más frecuente; el sexo femenino y los trastornos depresivos concomitantes representan los factores de riesgo prevalentes. Existe un posible efecto benéfico de los fármacos antidepresivos para el control de los síntomas, así como de medidas no farmacológicas como la terapia física individualizada y un régimen nutricional antioxidante. Se concluye que aún existen muchos vacíos respecto a la comprensión de esta patología y que dilucidarlos amerita mayor investigación.

Palabras clave: Trastornos del Inicio y del Mantenimiento del Sueño; SARS-CoV-2; COVID-19 (Fuente: DeCS BIREME).

Sleep disorders and post-COVID-19 syndrome: a narrative review

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has resulted in both high mortality rates and a decrease in the response of health services worldwide. Many people changed their lifestyles due to the deterioration of their health both during the acute and post-illness stages. Depression, and especially sleep disorders, deserve attention due to their high prevalence within the so-called post-COVID-19 syndrome because they are associated with a deterioration in the quality of life of those affected. Knowing its prevalence and understanding its pathophysiology, clinical spectrum and treatment methods remain matters of research. The objective of this narrative review is to present the latest findings on sleep disorders as manifestations of post-COVID-19 syndrome. For this purpose, scientific literature was consulted using three databases—PubMed, Scopus and SciELO—resulting in a total of 867 articles, which were reviewed by title and abstract. This search was updated twice, resulting in 61 articles, which were included in this narrative review. A prevalence of sleep disorders in post-COVID-19 syndrome ranging from 9.7 % to 50 % is noted; its cause is identified as multifactorial, and the systemic inflammatory response may play a fundamental role due to the toxic action of cytokines and the poor neuronal response to revert the inflammatory process. Insomnia is the most frequent symptom; being female and suffering from concomitant depressive disorders are prevalent risk factors. There is a possible beneficial effect on symptom control resulting from antidepressants as well as non-pharmacological treatments such as individualized physical therapy and an antioxidant nutritional regimen. It is concluded that many gaps remain in the understanding of this pathology and further research is needed to elucidate them.

Keywords: Sleep Initiation and Maintenance Disorders; SARS-CoV-2; COVID-19 (Source: Mesh NLM).

1 Universidad Nacional de Tumbes, Escuela de Medicina, Departamento Académico de Medicina Humana. Tumbes, Perú.

2 Universidad César Vallejo. Piura, Perú.

3 Universidad Nacional de Tumbes, Escuela de Medicina, Departamento de Enfermería. Tumbes, Perú.

^a Médico especialista en medicina interna, magíster en Salud con mención en Salud Familiar y Comunitaria; ^b médico especialista en pediatría, magíster en Medicina con mención en Pediatría; ^c médico especialista en neurología, magíster en Docencia, Currículo e Investigación; ^d tecnólogo médico especialista en laboratorio clínico, segunda especialidad en histotecnología; ^e enfermera, doctora en Ciencias de Enfermería.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció, el 30 de enero del 2020, el inicio de la pandemia de la COVID-19 en el mundo. A partir de entonces, ha ocurrido una propagación rápida de casos en todo el planeta, alcanzando un total de 626 337 158 eventos confirmados y, a la vez, un total de 6 831 681 muertes a enero del 2023 ⁽¹⁾.

El impacto de la pandemia en la población ha sido importante tanto en el ámbito sanitario como también en lo social y económico, pues es posible que muchos países entren a una profunda recesión en un corto plazo, agudizando la crisis sanitaria e incrementando los niveles de pobreza a cifras extremas ⁽²⁾.

La sintomatología aguda de la COVID-19 se caracteriza por un cuadro clínico en su mayoría asintomático o similar a un cuadro gripal con fiebre, tos, malestar general, cefalea, pérdida del gusto y del olfato, donde solo un 10 % a 15 % desarrolla una enfermedad severa y un 5 % requiere cuidados críticos, siendo el periodo de recuperación de aproximadamente tres a cuatro semanas ⁽³⁾.

Antes del inicio de las inmunizaciones, la tasa de letalidad por COVID-19 era muy alta, especialmente en población hospitalizada y con comorbilidades ^(4,5); ahora, las vacunas han cambiado el curso de la enfermedad para muchas personas, reduciendo el riesgo de muerte y la tasa de hospitalización ^(6,7).

Los esfuerzos por combatir la enfermedad y su propagación en la actualidad se ven amenazados por una nueva entidad relacionada con las secuelas ocasionadas por la infección del virus SARS-CoV-2; ahora se ha descrito la presencia de síntomas persistentes en un periodo posterior a doce semanas, conocido como síndrome pos-COVID-19, COVID crónico o COVID prolongado ⁽⁸⁾.

El síndrome pos-COVID-19 se caracteriza por un espectro de síntomas que incluyen manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, entre estas últimas se encuentran trastornos cardíacos, renales, endocrinos y neuropsiquiátricos ⁽⁹⁾. Dentro de los trastornos neuropsiquiátricos descritos en el síndrome pos-COVID-19, las alteraciones del sueño muestran una prevalencia que oscila entre 17 % a 30 %, siendo el insomnio el trastorno más frecuente ⁽¹⁰⁾.

El impacto de los trastornos del sueño durante la pandemia ha sido motivo de investigación debido a que la prevalencia de patologías como el insomnio se vio incrementada hasta en un 80 % en la población general ⁽¹¹⁾. El origen de estos trastornos podría deberse a múltiples razones, entre las cuales se encuentran el neurotropismo del virus, su capacidad de replicación e invasión del sistema nervioso

central (SNC) y la generación de un proceso inflamatorio prolongado en áreas encefálicas relacionadas a la regulación del sueño, así como un proceso errático de remodelación de la glía ⁽¹²⁾. El incremento en la frecuencia de otros procesos neuropsiquiátricos como la ansiedad, depresión y el estrés durante la pandemia también contribuyó al origen de los trastornos del sueño ⁽¹³⁾.

Se han descrito algunos factores de riesgo asociados al síndrome pos-COVID-19 y la presencia de alteraciones del sueño, como el sexo femenino, trastornos mentales previos y la presencia de comorbilidades, y se presume que muchos de estos serían reversibles en el tiempo; sin embargo, aún no se conocen por completo los efectos a largo plazo en la calidad del sueño de las personas afectadas ⁽¹⁴⁾.

El objetivo del presente artículo es presentar una revisión actualizada acerca de los trastornos del sueño asociados al síndrome pos-COVID-19, enfocándonos en su epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para la ejecución de esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y, para la literatura en español, Scielo de todos los artículos publicados hasta el 17 de julio 2022. La búsqueda de términos incluyó las palabras clave sugeridas por el vocabulario controlado Medical Subjects Headings (MeSH) y los conectores booleanos "Post-acute COVID-19 syndrome" [MESH] AND "Sleep Wake Disorders" OR "Sleep Quality". Con los criterios mencionados, se obtuvo 867 resultados; de ellos, 297 corresponden a PubMed, 550 a Scopus y 20 a Scielo. Esta búsqueda fue actualizada en dos oportunidades; la primera, el 22 de diciembre del 2022, obteniendo 261 artículos más, de los cuales 175 pertenecen a PubMed y 86 a Scopus, y la última actualización fue el 12 de junio del 2023, donde se obtuvieron 115 artículos adicionales, de los cuales 13 pertenecieron a PubMed y 102 a Scopus. Se empleó la herramienta web para revisiones sistemáticas Rayyan ⁽¹⁵⁾ y se seleccionaron aquellos artículos que contenían información pertinente relacionada al tema; para ello, se aplicaron filtros por título, resumen y texto completo. Como resultado de este proceso se incluyeron 61 artículos para la revisión, además, se realizó una búsqueda manual en la lista de referencias de los trabajos elegibles para nutrir la literatura de la revisión.

Epidemiología y factores de riesgo de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Durante la pandemia de la COVID-19, la mayor parte de los pacientes desarrollaron un cuadro respiratorio alto asociado a fiebre, con un tiempo promedio de recuperación de dos a tres semanas dependiendo de la severidad de los síntomas; solo un 15 % desarrolló una enfermedad grave y el 5 %, un cuadro crítico ⁽⁹⁾. Sin embargo, se ha descrito

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19: una revisión narrativa

que una de cada cinco personas, independientemente de la gravedad de su cuadro agudo, presenta síntomas durante cinco semanas o más, mientras que una de cada diez podría mantenerse sintomáticas por doce semanas⁽³⁾. Pasado este periodo, los síntomas que persisten conforman lo que se denomina síndrome pos-COVID-19, COVID prolongado o “Long COVID”, el cual estaría asociado a procesos aún no bien definidos, pero que podrían incluir daño de órganos, disfunción autonómica, respuesta inflamatoria continua y trastornos de coagulación⁽¹⁰⁾.

Existen reportes de prevalencia de síntomas en el periodo posterior a la COVID-19 con datos que no alcanzan a uniformizarse debido a las diferencias en los diseños de estudio, muestras heterogéneas, así como también una diversidad de síntomas descritos⁽¹⁶⁾. A pesar de ello, algunos autores distinguen a la fatiga, la disnea y los trastornos del sueño como las manifestaciones pos-COVID-19 en un periodo temprano, es decir, antes de las doce semanas, y pasado ese lapso, un periodo tardío; además de los trastornos del sueño, se encuentra comúnmente la depresión y la mala calidad de vida. Teniendo esto en consideración, los trastornos del sueño varían en un 36 % y 33 %, respectivamente, y es probable que exista una disminución de la prevalencia en relación al tiempo⁽¹⁷⁾.

Los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 también se reportan en otras series, mostrando una prevalencia que oscila entre 9,7 % y 50 %⁽¹⁸⁻²³⁾. Incluso para los casos de los pacientes que fueron hospitalizados, los reportes indican una prevalencia de hasta 80 %. Estas cifras son muy superiores a la prevalencia de la población general, que solo alcanza 4 %⁽²¹⁾.

Para el caso de poblaciones específicas como los niños, por ejemplo, los datos son aún muy escasos y bastante heterogéneos; la prevalencia reportada para la población infantil es de 2 % a 63 %^(24,25). En relación a la población

adulto mayor, los reportes de prevalencia muestran 63 % de frecuencia de trastornos del sueño en mayores de 73 años durante el pos-COVID-19, siendo el sueño interrumpido, el insomnio y el incremento del sueño las presentaciones más frecuentes (27 %, 24 % y 12 %, respectivamente)⁽²⁶⁾.

Los periodos de seguimiento para evaluar la persistencia de los trastornos del sueño también son muy heterogéneos, lo cierto es que estos síntomas pueden persistir, según algunos reportes, hasta por un año, con una prevalencia de 22 %⁽²⁷⁾. Asimismo, un metaanálisis reciente con una población total de 257 348 individuos nos muestra una prevalencia de 22 % a 30 % en un seguimiento sistemático de seis meses hasta un año, siendo este uno de los reportes más completos desde el punto de vista de la magnitud y confiabilidad del análisis⁽²⁸⁾. Sin embargo, también hay un metaanálisis que coloca a los trastornos del sueño y la niebla cerebral en similar magnitud de prevalencia en el periodo pos-COVID-19 (32 % vs. 31 %)⁽²⁹⁾.

Si bien es cierto que los factores de riesgo para las complicaciones agudas de la COVID-19 son cada vez más claros —por ejemplo, en relación al sexo, se sabe que los hombres son los que más complicaciones agudas desarrollan—, son pocos los estudios que han descrito datos desglosados por género sobre las secuelas de la infección, que serían útiles para identificar los factores de riesgo del síndrome pos-COVID-19, sobre todo con la intención de implementar medidas preventivas tempranas y estrategias terapéuticas personalizadas⁽³⁰⁾. Algunos reportes describen que factores como el sexo femenino, antecedentes de otros problemas de salud mental y un mayor número de comorbilidades podrían incrementar el riesgo de trastornos del sueño en el periodo pos-COVID-19⁽¹⁰⁾. Asimismo, se ha descrito una correlación positiva entre la edad, el estado civil soltero, la presencia de limitaciones físicas y emocionales y el vivir en zonas urbanas y la severidad del insomnio pos-COVID-19⁽³¹⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de hallazgos sobre prevalencia de trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Frecuencia de prevalencia
Wu et al. ⁽⁵⁹⁾	China	2023	Metaanálisis Comunicación corta	La población analizada oscila entre 402 a 1733	La incidencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) oscila entre 21 % y 28,6 %.
Avittan et al. ⁽²⁵⁾	Letonia	2023	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia de los trastornos del sueño en niños, 46 %.
Kotova et al. ⁽²³⁾	Rusia	2023	Artículo de revisión	No aplica	Antes de la pandemia de la COVID-19, la prevalencia mundial del insomnio era del 10,8 %-15,1 %; pospandemia, ha aumentado a 42 %, presentándose en una de cada tres personas que se recuperan de COVID-19.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	N.º de pacientes	Frecuencia de prevalencia
Taruffi et al. ⁽²²⁾	Italia	2023	Observacional retrospectivo	103 pacientes no hospitalizados	Prevalencia de trastornos del sueño, 24,3 %.
Taskiran-Sag et al. ⁽²⁰⁾	Turquía	2022	Cohorte	50 pacientes no hospitalizados con infección por COVID-19 moderada	Prevalencia de trastornos del sueño, 36 %.
Efstathiou et al. ⁽¹⁰⁾	Grecia	2022	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia entre 4,9 % y 41,8 % entre los diversos autores citados.
Premraj et al. ⁽²⁹⁾	Australia	2022	Revisión sistemática Metaanálisis	10 530 pacientes	Prevalencia de trastornos del sueño en promedio de 31 % (19 %-42 %).
Rass et al. ⁽²⁷⁾	Austria	2022	Cohorte	81 pacientes con antecedente de infección por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño, 22 %.
Alkodaymi et al. ⁽²⁸⁾	Arabia Saudí	2022	Revisión sistemática Metaanálisis	257 348 participantes	Prevalencia de trastornos del sueño luego de tres a seis meses de 24 %; luego de seis a nueve meses, 36 %, y más de doce meses, 30 %.
Yong ⁽¹⁶⁾	Malasia	2021	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia entre 17 % y 50 % entre los diversos autores citados.
Zimmermann et al. ⁽²⁴⁾	Suiza	2021	Revisión narrativa	No aplica	Prevalencia entre 2 % y 63 % en niños y adolescentes.
Sykes et al. ⁽¹⁸⁾	Reino Unido	2021	Cohorte	387 pacientes dados de alta por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño, 35 %.
Huang et al. ⁽¹⁹⁾	China	2021	Cohorte	1733 pacientes de 2469 dados de alta por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño, 23 %.
Jennings et al. ⁽¹⁷⁾	Suiza	2021	Revisión sistemática	Población analizada oscila entre 32 y 1733	Prevalencia de trastornos del sueño, entre 33 % y 36 %.
Lombardo et al. ⁽²¹⁾	Italia	2021	Cohorte	303 pacientes hospitalizados y egresados por COVID-19	Prevalencia de trastornos del sueño de 47 %.
Aly et al. ⁽²⁶⁾	Egipto	2021	Estudio transversal retrospectivo	115 adultos mayores del sexo femenino	Prevalencia de trastornos del sueño de 63,47 %.
El Sayed et al. ⁽³¹⁾	Egipto	2021	Transversal observacional	500 pacientes con antecedente de infección por COVID-19	59 %, insomnio leve. 27 %, insomnio moderado. 5 %, insomnio severo.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Fisiopatología de los trastornos del sueño del síndrome pos-COVID-19

El SARS-CoV-2 es capaz de ingresar al organismo por la cavidad nasal y activar la respuesta antiviral mediada por el interferón tipo I y otros antígenos de presentación como la proteína Spike (S), así como los linfocitos CD4+ y CD8+ ⁽³²⁾. Asimismo, es capaz de acceder al SNC, según se ha demostrado en modelos animales, a través de un transporte retrógrado de antígenos virales por la vía de axones del nervio olfatorio, del nervio vago y otros nervios craneales ^(10,33-37). Concomitantemente, se ha propuesto un mecanismo hematógeno de ingreso y por vías transinápticas asociadas al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), que se encuentra en diversas células corporales ⁽³⁴⁾.

A nivel molecular, la proteína viral Spike (S) tiene capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica en micos, el SARS-CoV-2 liga esta proteína al receptor ACE2, que se expresa en abundancia en el tejido neural, tanto en neuronas como en células gliales y núcleos cerebrales, involucrando el equilibrio del sistema renina-angiotensina ^(10,33,34). La unión es facilitada por la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) que prepara a la proteína S, y para esta afinidad emplea el CD147 como ruta de ingreso a las células, produciendo una respuesta inmune intensa con liberación de macrófagos infectados, así como importantes cantidades de Th-1 (IL-1 β , IL-6, interferón- γ , factor α de necrosis tumoral, CXCL10 y CCL2) y citoquinas Th-2 (IL-4, IL-10 y receptor agonista IL-1) ⁽³³⁾. La IL-6 es la citoquina más importante en la respuesta inflamatoria alterada inducida por el virus, y también se ha visto elevada en trastornos depresivos ^(10,32,34,36,37).

La tormenta de citoquinas, como parte del estado inflamatorio sistémico en la infección aguda por COVID-19, genera cambios en la perfusión cerebral, aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, generando cambios en los astrocitos que participan en la sinaptogénesis y en el balance de neurotransmisores; también altera la regulación de la neurogénesis, ocasionando que tanto neuronas como oligodendrocitos y células gliales pierdan su función fisiológica y la plasticidad neuronal ^(10,35). La demora en el retorno de la neuroglía a su estado fisiológico contribuye a las secuelas tardías de la COVID-19, pues los cambios incluyen remodelación morfológica y funcional del astrocito y la microglía, lo cual explicaría la persistencia de trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo en esta enfermedad ⁽¹⁰⁾. Se produciría un círculo vicioso de inflamación y disfunción mitocondrial que amplifica los procesos inflamatorios, lo que resulta en restricciones inmunometabólicas en el metabolismo energético neuronal ⁽³²⁾, con un hipometabolismo de la glucosa en el sistema nervioso central ^(38,39). No se ha identificado el virus en el LCR, lo que orienta más hacia la hipótesis de daño inflamatorio sistémico ⁽³⁵⁾.

El índice inflamatorio-inmune sistémico (SII = plaquetas X neutrófilos/linfocitos) revela la respuesta inflamatoria

del huésped y se ha asociado a ansiedad y depresión; los individuos con menos marcadores son los que tienen reducidos síntomas neuropsiquiátricos ^(10,40). De otro lado, se ha confirmado en estudios neuropatológicos el reclutamiento excesivo de células inflamatorias, especialmente células T y macrófagos, en los espacios perivasculares de pacientes con neuro-COVID ⁽³³⁾.

La respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2 parece ser diferente según el sexo: los varones tienen más alta tasa de infección y resultados negativos, incluyendo la muerte, quizás relacionados a respuestas inmunológicas adaptativas e innatas influenciadas por los genes, hormonas y microbiota; igualmente, tienen niveles más altos de citoquinas IL-8, IL-18, CD15, CD16 y anticuerpos neutralizantes de Ig G contra la proteína S del SARS-CoV-2 en comparación con las mujeres y personas sanas; por otro lado, las mujeres tienen mayor activación de células T CD4 y CD8 y pobre respuesta de células T ⁽³⁷⁾.

En el sistema nervioso, los receptores ACE2 se expresan en el bulbo olfatorio, amígdala cerebral, hipocampo, *gyrus* temporal medial, corteza cingulada posterior y tronco encefálico; es por eso que la infección por el SARS-CoV-2 se ha asociado a síntomas como hiposmia, trastornos del ánimo, trastorno cognitivo, trastornos de sueño y disautonomía ^(34,40,41). Este virus es neurotrópico, por lo que afectaría, entre varias, a las vías del sueño, lo cual ha quedado demostrado en estudios de polisomnografía, que revelan una mayor prevalencia del sueño REM sin atonía en pacientes con COVID-19 que en la población general ⁽⁴²⁾.

El trastorno del sueño como secuela neurológica parece relacionarse más con la sobreproducción de citoquinas, neuroinflamación y la invasión directa del SNC; en tanto, el daño vascular, la disfunción endotelial y los estados de hipercoagulabilidad son mecanismos para *stroke* o encefalopatías y encefalitis debidas al virus SARS-CoV-2 ^(37,40,43). Todas las células neuronales son capaces de producir citoquinas. Por ejemplo, los astrocitos tipo 1 producen IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL1-3, IL-15, IL-17, interferones y factor de necrosis tumoral en respuesta al coronavirus; por otro lado, la microglía induce la producción de IL-6, interferones y factor de necrosis tumoral ^(32,33). La IL-6 puede influir en procesos de memoria como potenciación a largo plazo y depresión, incrementando la actividad en regiones de la corteza cingulada anterior, reduciendo la conectividad con la amígdala y la corteza prefrontal medial, promoviendo alteraciones en los procesos relacionados con el sueño ⁽³²⁾.

La afección del nervio vago podría ser un elemento clave en los síntomas del sistema nervioso periférico y los autoanticuerpos contra adrenoreceptores α/β y los receptores muscarínicos, al promover disfunciones autonómicas a través de un proceso autoinmune, como se

observa en el síndrome de Guillain-Barré (GBS), asociado a la infección por SARS-CoV-2 ⁽³⁴⁾. Un atlas de autoantígenos de COVID a nivel molecular, recientemente descrito, podría servir de referencia para investigaciones sobre autoinmunidad inducida por COVID y las posibles causas autoinmunes en el síndrome pos-COVID-19 ⁽⁴⁴⁾.

En el síndrome pos-COVID-19 también se ha propuesto la hipótesis de que el SARS-CoV-2 produce un desbalance redox similar al síndrome de fatiga crónica posviral, por disminución de la expresión de genes codificados en el núcleo relacionados con el complejo mitocondrial I, interrumpiendo la función mitocondrial por mecanismos aún desconocidos; este virus no afecta la transcripción mitocondrial, pero sí a las vías de biogénesis de productos específicos mitocondriales ^(45,46). También se asume que habría una disfunción microvascular que resulta en anticuerpos contra receptores beta 2 y de acetilcolina con hipoperfusión sistémica ^(36,44,47).

Recientemente se ha postulado que el virus causa desmielinización, también debido a la tormenta de citoquinas y la excesiva activación de las células gliales tanto en la infección aguda como en el pos-COVID-19 ^(33,43). Ante estas reacciones inmunológicas e inflamatorias, surge la opción de tratamientos con ácidos grasos poliinsaturados omega-3, que activan mecanismos antiinflamatorios, factores de transcripción como el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), la inhibición de quimiotaxis leucocitaria, la desactivación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), reducción de la molécula de adhesión expresión y lípidos de membrana desestabilizantes ⁽⁴⁵⁾.

Otra explicación a los trastornos del sueño, fatiga y

debilidad muscular en pacientes con COVID-19 persistente se basa en que la infección por SARS-CoV-2 causa, a largo plazo, alteración en la absorción del triptófano en el intestino debido al desbalance del ACE2 en el sistema gastrointestinal, lo que favorece la elevación de kinurinas, cuyos metabolitos son neurotóxicos ⁽⁴⁸⁾. Asimismo, se han correlacionado estos síntomas del síndrome pos-COVID-19 con la alteración en el microbioma intestinal, donde la disminución en diversidad y abundancia, denominada disbiosis, favorece un estado inflamatorio persistente que predispone a alteraciones del eje intestino-cerebro ^(37,39).

No puede precisarse si los trastornos del sueño, así como los efectos en ritmos circadianos y salud mental de los adultos, son solamente efectos del SARS-CoV-2 o se deben también al confinamiento o a los cambios sociales y económicos durante la pandemia ^(37,42). Estos estresores psicológicos, entre ellos el miedo a la infección potencialmente mortal o de una nueva variante y la estigmatización, activan el eje hipotálamo-pituitaria-glándula adrenal con secreción de glucocorticoides, que es la respuesta hormonal normal al estímulo de estrés físico o mental, y podrían ser mecanismos neurobiológicos que inhiben la neurogénesis y disminuyen la proliferación, así como la supervivencia de las células nerviosas en el *gyrus* dentado del hipocampo ^(10,37,45).

Algunas revisiones narrativas concluyen que los mecanismos de invasión directa del virus al SNC, la neuroinflamación con sobreproducción de citoquinas, serían los vinculados con los trastornos del síndrome pos-COVID-19, como la depresión, ansiedad y trastornos del sueño ^(40,50) (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de hallazgos sobre fisiopatología de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Efstathiou et al. ⁽¹⁰⁾	Grecia	2022	Artículo de revisión	El virus ingresa por la vía hematogena y transporte retrógrado a través de los axones del nervio olfatorio y del nervio vago; este último provoca desregulación cerebral con hipoxia subsecuente. Se desata la tormenta de citoquinas que altera la barrera hematoencefálica, activando cascadas apoptóticas y de desmielinización. El ingreso del virus es favorecido por el receptor ACE2 de la superficie de las neuronas. Las vías serotoninérgicas causan desbalance de neurotransmisores, incluyendo acetilcolina dopamina e histamina, que conlleva a déficits neuropsiquiátricos en el síndrome pos-COVID-19.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Desai et al. ⁽³⁵⁾	Estados Unidos de América	2022	Artículo de revisión	El virus no ha sido identificado en el LCR, por lo tanto, sería el daño inflamatorio sistémico el causante de las complicaciones neurocognitivas después de la infección por SARS-CoV-2.
Dressing et al. ⁽³⁸⁾	Alemania	2022	Cohorte prospectiva	La tomografía por emisión de positrones evidenció hipometabolismo cerebral, que se correlacionó con puntajes bajos en test neuropsicológicos.
Shimohata ⁽³⁹⁾	Japón	2022	Artículo de revisión	Luego de la infección viral, la activación microglial y la función mitocondrial anormal, además de la reacción inflamatoria sistémica, alteran la barrera hematoencefálica, causando inflamación del SNC con cambios similares a los vistos en enfermedades neurodegenerativas, incluso con agregación de la proteína tau.
Ahmad et al. ⁽⁴⁰⁾	Estados Unidos de América	2022	Artículo de revisión	La encefalopatía pos-COVID-19 subaguda, llamada “niebla cerebral”, se relaciona con elevación de anticuerpos antinucleares, sugiriendo etiología autoinmune en estados posagudos. La neuroinflamación causa hipometabolismo cerebral, con efectos negativos que pueden ser duraderos en las redes cognitivas. En los trastornos del sueño, el aislamiento social exacerba la enfermedad crónica.
Khazaal et al. ⁽³⁴⁾	Líbano, Francia, China	2022	Artículo de revisión	Relata que el neurotropismo del virus y el efecto posterior debido a la cascada citoquinas con neuroinflamación, aunado a la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona –que generan vasoconstricción, estrés oxidativo en la corteza cerebral e hipocampo con hipometabolismo encefálico y liberación de neurotransmisores como dopamina y acetilcolina– serían algunos mecanismos fisiopatológicos del síndrome pos-COVID-19.
Yang et al. ⁽⁴⁵⁾	Taiwan China	2022	Artículo de revisión	La inflamación sistémica no resuelta y el estrés oxidativo, la mala adaptación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de coagulación, la inmunidad desregulada, la disfunción de los neurotransmisores y del eje HPA y el estrés psicosocial impuestos por los cambios sociales en respuesta a esta pandemia son mecanismos que explican el síndrome pos-COVID-19.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Pozzi ⁽⁴⁶⁾	Japón	2022	Descriptivo	La infección por SARS-CoV-2 altera el metabolismo de los ARN mitocondriales pequeños sin afectar a la mitocondria en general, generando disfunción mitocondrial.
Merikanto et al. ⁽⁴²⁾	Finlandia	2022	Descriptivo	El SARS-CoV-2 es neurotrópico, por lo cual afectaría, entre varias, a las vías del sueño con mayor prevalencia del sueño REM sin atonía en pacientes con COVID-19 que en la población general.
Wang et al. ⁽⁴⁴⁾	Estados Unidos de América China	2022	Analítico	Explica posibles causas autoinmunes en síndrome pos-COVID-19 mediante un atlas de autoantígenos de COVID-19 a nivel molecular para referencia de investigaciones sobre autoinmunidad inducida.
Castanares-Zapatero et al. ⁽⁵⁰⁾	Bélgica	2022	Revisión sistemática	La disfunción del sistema autónomo explicaría la disregulación inmunitaria, la autoinmunidad, la disfunción endotelial, la persistencia viral oculta y la activación de la coagulación como mecanismos fisiopatológicos del síndrome pos-COVID-19.
Kubota et al. ⁽⁴³⁾	Japón	2022	Revisión narrativa	El daño directo a la neurona causa desmielinización, neurodegeneración y reducción de la actividad metabólica debido a la desregulación de la actividad mitocondrial. También, la respuesta inflamatoria prolongada ocasionada por la tormenta de citoquinas causa inflamación de los vasos sanguíneos y astrogliosis con isquemia y microinfartos cerebrales.
Kappelmann et al. ⁽³²⁾	Alemania, Estados Unidos de América y Reino Unido	2021	Comunicación corta	Las alteraciones de las células T, células dendríticas, actividad de citoquinas, otras alteraciones inducidas por interferones y proteínas afectan el tejido cerebral, causando los síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome pos-COVID-19.
Jesuthansan et al. ⁽³³⁾	Reino Unido y Alemania	2021	Artículo de revisión	Luego del ingreso del virus, se ha demostrado que la tormenta de citoquinas altera la barrera hematoencefálica. Asimismo, la disfunción mitocondrial permite producción de especies de oxígeno reactivo a tal nivel que las mitocondrias inducen producción de citoquinas e inflamación, lo cual incrementa con los interferones y predispone a los síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos del síndrome pos-COVID-19.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Research Accessibility Team (RAT) ⁽³⁶⁾	Egipto	2021	Artículo de revisión	Los efectos duraderos de la COVID-19 se deben a anomalías vasculares, como hipercoagulabilidad y lesión mediada por citoquinas, que termina en daño endotelial vascular, trombosis microvascular e isquemia.
Tizenberg et al. ⁽³⁷⁾	Bélgica	2021	Artículo de revisión	El virus tiene neurotropismo y activa las cascadas inflamatorias de citoquinas que alteran la barrera hematoencefálica, facilitando el ingreso de monocitos infectados. La microglía media respuestas inmunitarias y las citoquinas influirán en la neuroplasticidad, el comportamiento y la función cognitiva. Existiría “doble vulnerabilidad recíproca y activación secuencial”, lo que significa que existen condiciones proinflamatorias que crean vulnerabilidad persistente para que los factores estresantes habituales leves (inmunitarios, psicológicos, traumáticos) actúen como desencadenantes y perpetuadores.
Eroğlu et al. ⁽⁴⁸⁾	Turquía		Artículo de revisión	La infección por SARS-CoV-2 causa, a largo plazo, alteración en la absorción del triptófano en el intestino debido al desbalance del ACE2 en el sistema gastrointestinal, lo que favorece la elevación de kinurinas, cuyos metabolitos son neurotóxicos.
Hilpert et al. ⁽⁴⁹⁾	Reino Unido, Alemania	2021	Artículo de revisión	La disbiosis favorece un estado inflamatorio persistente que predispone a alteraciones del eje intestino-cerebro como posible explicación del síndrome pos-COVID-19.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Cuadro clínico de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

El síndrome pos-COVID-19, al igual que el COVID-19 agudo, consiste en un conjunto de daños a diversos órganos y sistemas como el respiratorio, cardiovascular, neurológico, sistema endocrino, urinario e inmunológico; pero a diferencia del proceso agudo, los síntomas multiorgánicos pueden permanecer de cuatro a doce semanas ^(34,51,52).

Los trastornos del sueño constituyen uno de los síntomas más frecuentes del síndrome pos-COVID-19 y se les atribuye un origen multifactorial agudizado por el aislamiento social y disminución de la actividad física ⁽²¹⁾.

Los factores de riesgo asociados a esta patología están relacionados con la edad, bajo nivel educativo, diabetes

mellitus, obesidad, hipertensión arterial, severidad de la COVID-19, proteína C reactiva, dímero D y ferritina altas ^(43,53). Asimismo, el sexo femenino está determinado como factor de riesgo para los trastornos del sueño y es independiente de la severidad del COVID-19 agudo ^(31,43,54). En Italia se realizó un estudio de cohorte de 303 pacientes pos-COVID-19, mayores de 18 años con seguimiento por un año, de los cuales el 47 % presentó trastornos de sueño, una prevalencia mayor a la de la población general, así como también un mayor riesgo en mujeres y un incremento de la incidencia conforme se aumenta la edad ⁽²¹⁾.

El espectro clínico descrito para los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 varía desde la dificultad para dormir, que incluye insomnio, apnea del sueño, cambios en el ciclo sueño-vigilia, sensación de sueño no reparador,

síndrome de sueño retrasado, trastornos de la continuidad del sueño, hasta excesiva somnolencia diurna, síntomas que pueden tardar meses en resolverse ^(20,21,23,43,55-57).

Un estudio de la Universidad de Texas, en 2021, utilizó el cuestionario de Pittsburg para medir la calidad de sueño en pacientes pos-COVID-19, encontrando un incremento de apnea del sueño, insomnio y somnolencia diurna; también determinó que la pobre calidad de sueño predijo el incremento de la severidad en la ansiedad y aumentó la disfunción diurna ⁽⁵⁸⁾. Otros estudios también reportan alteraciones en la calidad y latencia del sueño ^(26,31) y, además, describen que los trastornos agudos del sueño están más asociados con síntomas cognitivos subagudos que con otros síntomas centrales ⁽²⁰⁾. Por otro lado, la apnea del sueño muestra una prevalencia de entre 21 % y 28,6 % ^(1,59), y el síndrome de piernas inquietas, descrito en mujeres durante el pos-COVID-19, no resulta más frecuente que en la población

general ⁽⁶⁰⁾.

El insomnio es uno de los trastornos del sueño descritos con mayor frecuencia y parece estar muy asociado a trastornos depresivos, ansiedad, disfunción cognitiva y olfatoria ^(61,62); sin embargo, no está claro el efecto de los cuadros depresivos en el insomnio y viceversa ⁽⁶³⁾. La hipertensión arterial, el sexo femenino, el hipotiroidismo, la hipoxia y los síntomas psiquiátricos preexistentes se reportan como factores de riesgo de insomnio pos-COVID-19 ^(61,64).

Los pacientes con síndrome pos-COVID-19 pueden presentar fatiga, signos de depresión y disfunción cognitiva de manera más común que los sobrevivientes de sepsis, independientemente de la gravedad de la infección aguda, y los signos de disfunción cognitiva están asociados a la hospitalización ^(31,54,65) (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de hallazgos sobre manifestaciones clínicas y tipos de trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Kotova et al. ⁽²³⁾	Rusia	2023	Artículo de revisión	Reportan insomnio, trastornos en la continuidad, cambios del ciclo sueño-vigilia, sueño no reparador y deterioro de calidad de sueño en pacientes con síndrome pos-COVID-19.
Takao et al. ⁽⁶¹⁾	Japón	2023	Artículo de revisión	El insomnio asociado a ansiedad, depresión, disfunción cognitiva y olfatoria es frecuente en síndrome pos-COVID-19, siendo la hipertensión, el hipotiroidismo, la hipoxia y los síntomas psiquiátricos preexistentes factores de riesgo para trastornos del sueño.
Bocek et al. ⁽⁶⁴⁾	Republica Checa	2023	Artículo de revisión	Mencionan a la enfermedad mental y sexo femenino como factores de riesgo para insomnio.
Paranhos et al. ⁽⁶²⁾	Brasil	2023	Transversal analítico	Reportan que existe alta correlación entre disfunción olfativa y mala calidad de sueño.
Kubota et al. ⁽⁴³⁾	Japón	2022	Revisión narrativa	Registran que el síndrome de fase de sueño retrasado fue la forma clínica más frecuente, siendo el sexo femenino, la edad avanzada, el bajo nivel educativo, la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial, la severidad de COVID, la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D altos los factores de riesgo más frecuentes.
Nowakowski et al. ⁽⁵⁸⁾	Estados Unidos de América	2022	Retrospectivo	Luego de dos meses pos-COVID-19, fatiga, mala calidad de sueño asociada a depresión, ansiedad y estrés postraumático. Se encontraron diagnósticos de apnea del sueño, somnolencia diurna excesiva e insomnio, así como asociación entre mala calidad de sueño y disfunción diurna en síndrome pos-COVID-19.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Young ⁽⁶³⁾	Alemania	2022	Estudio de casos	Insomnio fue frecuente, hubo hipersomnias asociadas a autoanticuerpos pos-COVID-19.
Weinstock et al. ⁽⁶⁰⁾	Estados Unidos de América	2022	Cohorte prospectiva	Aumento de prevalencia de síndrome de piernas inquietas.
Khazaal et al. ⁽³⁴⁾	Líbano Francia	2022	Artículo de revisión	En el síndrome pos-COVID-19, pueden aparecer síntomas pulmonares, cardiovasculares y trastornos psicológicos como ansiedad, depresión, insomnio y trastorno de estrés postraumático.
Taskiran-Sag et al. ⁽²⁰⁾	Turquía	2022	Cohorte prospectiva	Las complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 subagudo fueron cefalea, anosmia prolongada, trastornos del gusto prolongado, fatiga, vértigo y trastornos del sueño. De los trastornos del sueño hubo pacientes con hipersomnia e insomnio.
Aly et al. ⁽²⁶⁾	Egipto	2021	Transversal retrospectivo	Los adultos mayores tienen mayor tendencia a complicaciones pos-COVID-19, debido a la presencia de estrés, depresión, sueño facturado, el insomnio, fatiga, trastornos cognitivos y la tendencia a caídas.
El Sayed et al. ⁽³¹⁾	Egipto	2021	Observacional transversal	La calidad de vida se vio deteriorada en pacientes pos-COVID-19 debido al insomnio subclínico y moderado, a la mala calidad de sueño con alteración en la duración, eficiencia y mayor uso de medicamentos.
Fernández-Lázaro et al. ⁽⁵²⁾	España	2021	Revisión narrativa	Los síntomas pos-COVID-19 de tipo psicológico incluyen bajo estado de ánimo, tristeza, ansiedad, dificultad para dormir, miedo y estrés debidos a la infección cerebral, las enfermedades cerebrovasculares, intervenciones médicas, aislamiento social y el impacto de una nueva enfermedad.
Lombardo et al. ⁽²¹⁾	Italia	2021	Estudio de cohorte	Los síntomas pos-COVID-19 más frecuentes fueron fatiga, dolor, trastornos del sueño con mayor tendencia en varones, originados multifactorialmente por el aislamiento social, disminución de actividad física y la infección viral.
Schou et al. ⁽⁵⁴⁾	Dinamarca	2021	Revisión sistemática	24 estudios informaron alteraciones del sueño a 4-6 meses de seguimiento, y esto disminuía con el tiempo desde la recuperación, independiente de la gravedad de la COVID-19; el insomnio suele mejorar luego de tres meses.
Mazza et al. ⁽⁵⁶⁾	Italia	2021	Cohorte prospectiva	Luego de tres meses pos-COVID-19 persisten los síntomas depresivos, mientras que el trastorno de estrés postraumático, la ansiedad y el insomnio van disminuyendo.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Nath ⁽⁸²⁾	Estados Unidos de América	2021	Artículo de revisión de casos	Los trastornos a largo plazo del COVID-19 incluyen disautonomía, intolerancia al ejercicio, malestar general, trastornos del sueño, deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo.
Terlizzi et al. ⁽⁵⁷⁾	Estados Unidos de América	2021	Transversal	En casos de subagudos y prolongados de COVID-19, entre los síntomas neurológicos indican trastornos de la marcha, trastornos del sueño y la vigilia caracterizados por el insomnio.
Buttery et al. ⁽⁶⁵⁾	Reino Unido	2021	Método mixto cuantitativo y cualitativo	No hubo variación entre pacientes hospitalizados o no con cuadro de COVID-19 prolongado; los síntomas más frecuentes fueron problemas respiratorios, fatiga, debilidad, trastornos del sueño, problemas con la capacidad mental, cambios de humor con afección de la calidad de vida en estos pacientes.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Tratamiento de los trastornos del sueño en pos-COVID-19

Inicialmente se pensó que la infección por SARS-CoV-2 era una enfermedad de curso agudo que remitiría en pocos días; sin embargo, en la actualidad hay cada vez más reportes de que la infección por este agente puede tomar un curso prolongado con síntomas sistémicos, entre los cuales se distinguen fatiga o debilidad muscular (63 %), dolor o incomodidad (27 %) y disnea (26 %) ⁽¹⁹⁾.

Una proporción no menos importante de pacientes presentan secuelas neurológicas asociadas al pos-COVID-19, entre ellas los trastornos del sueño ⁽¹⁷⁾. Se sabe que el sueño está relacionado con la calidad de vida, y cualquier evento adverso relacionado a una disrupción acarrea en el paciente un deterioro importante en sus funciones diarias, lo cual ha sido corroborado en series de pacientes ya recuperados de la infección aguda por COVID-19 ⁽⁶⁶⁾.

Es por ello que actualmente se está buscando la manera más adecuada de manejar estas secuelas, ya que la presentación de los síntomas pos-COVID-19 es muy inespecífica, y según se ha descrito, no es exclusiva de algún grupo etario y tampoco está relacionada a la gravedad de la enfermedad inicial, pues incluso pacientes con formas leves de infección han presentado síntomas luego de varias semanas de concluido el proceso agudo ⁽³⁾.

Los tratamientos que en la actualidad se están planteando como alternativa podrían tener como base la experiencia adquirida en el manejo de otras patologías con secuelas prolongadas propias de los síndromes posinfecciosos virales, como los producidos por SARS-CoV-1, síndrome

respiratorio del oriente medio (MERS), virus de Epstein Barr e incluso el virus del dengue. Estos síndromes posinfecciosos se caracterizan por la presencia de fatiga crónica como principal síntoma, además de discapacidad psiquiátrica, incluyendo dos entidades muy definidas como son la encefalomiélitis miálgica y la taquicardia postural ortostática ⁽¹⁶⁾. En base a ello, las terapias propuestas se pueden dividir en farmacológica y no farmacológica, pero siempre teniendo en consideración la premisa de que en la actualidad no existe una terapia conocida y efectiva probada con ensayos clínicos para revertir los síntomas relacionados a los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19.

Dentro de la terapia farmacológica general se ha propuesto, por ejemplo, el uso de antivirales, inmunomoduladores, analgésicos, melatonina e incluso suplementos nutricionales y vitamínicos, pero muchos de ellos aún se encuentran en fase experimental ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

Los procesos de neuroinflamación demostrados en pacientes con infección por COVID-19, tanto en modelos animales como en piezas *post mortem*, han sido implicados en la patogenia de las secuelas producidas por el virus ⁽³⁵⁾. La microglía es un componente importante de la respuesta inmunológica del tejido neuronal, ya que ocasiona una activación de los mastocitos con un consiguiente incremento del estado inflamatorio y una mayor predisposición a procesos posinfecciosos. Por esta razón, se postula que los fármacos inhibidores de la liberación de mastocitos podrían tener alguna utilidad en detener la respuesta antiinflamatoria y reducir la progresión hacia estos procesos ⁽⁷⁰⁾. También se propone que algunos flavonoides

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19: una revisión narrativa

naturales, como la luteolina y quercetina, podrían contribuir a reducir los fenómenos inflamatorios al controlar la activación de los mastocitos, pudiendo ser utilizados bajo las formas liposomales como en el tratamiento de los trastornos del espectro autista ⁽⁷¹⁾.

Los antidepresivos son los medicamentos más comúnmente utilizados y prescritos. Fármacos como la moclobemida y el metilfenidato han mostrado utilidad para mejorar la fatiga crónica, asimismo, fármacos como la gabapentina y pregabalina podrían ser útiles en reducir las secuelas neurológicas del síndrome pos-COVID-19, especialmente el dolor neuropático ^(72,73).

La terapia no farmacológica ha sido utilizada como alternativa en el síndrome de fatiga crónica, donde la rehabilitación, higiene del sueño, fisioterapia, fitoterapia y medicina tradicional china han resultado muy beneficiosas ^(11,43,74).

Acerca de la rehabilitación física, se plantea que podría ser beneficiosa siempre y cuando sea personalizada al ritmo del paciente y de manera progresiva hasta alcanzar la mejora en el rendimiento funcional ⁽⁷⁵⁾. Se hace énfasis en la evaluación previa e individualizada antes de iniciar la terapia física de rehabilitación en vista de que podría ser contraproducente si el paciente tuviera como secuela adicional algún daño severo cardíaco o pulmonar ^(75,76). Los ejercicios propuestos son de naturaleza aeróbica, de cinco a diez minutos de duración, asociados a ejercicios respiratorios ⁽⁷⁷⁾.

Un potencial beneficio en la reducción de los síntomas neurológicos del pos-COVID-19 es la dieta basada en plantas que, gracias a su potencial efecto antiinflamatorio, ha logrado una mejora significativa de la calidad del sueño; por el contrario, la dieta occidental de características proinflamatorias no sería capaz de conseguir el mismo efecto ⁽⁷⁸⁾. Se reporta que una dieta rica en triptófano mejora los síntomas depresivos y la ansiedad, asimismo, las dietas carentes de este compuesto están asociadas a mayores síntomas del síndrome pos-COVID-19 ⁽⁴⁸⁾. Se ha indicado que la presencia de polifenoles en la dieta, especialmente en las manzanas, cerezas y cebollas, tiene un gran potencial antidepresivo ⁽⁷⁸⁾. Los ácidos grasos omega 3 también están asociados a procesos antiinflamatorios e inmunomoduladores, y en general su consumo muestra un efecto positivo en la calidad de vida al mejorar la actitud frente a los eventos adversos en pacientes ⁽⁷⁹⁾.

La terapia cognitivo-conductual se utilizó durante la fase aguda de la pandemia, donde muchas personas, especialmente el personal de salud, sufrían los estragos del insomnio y la depresión, logrando con ello una mejora en la calidad de vida; por otro lado, en los trastornos del sueño asociados al síndrome pos-COVID-19 solo hay escasos reportes de serie de casos, en los cuales el uso de la terapia cognitivo-conductual ha logrado una mejoría muy discreta de los síntomas, especialmente en el insomnio ⁽⁸⁰⁾ (Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de propuestas terapéuticas de los trastornos del sueño por el síndrome pos-COVID-19

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Kotova et al. ⁽²³⁾	Rusia	2023	Artículo de revisión	El tratamiento de los trastornos del sueño depende del tratamiento de la enfermedad mental e incluye corrección de las deficiencias de vitaminas y micronutrientes, la prevención y corrección de los trastornos mentales, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio, el tratamiento sintomático del insomnio agudo y el uso de antidepresivos y otros fármacos psicotrópicos para el insomnio crónico.
Shaik et al. ⁽⁶⁸⁾	Estados Unidos de América	2023	Artículo de revisión	Los principios básicos de higiene del sueño deben ser reforzados para el tratamiento, el uso de melatonina, la terapia conductiva, terapias alternativas como yoga, terapia física y técnicas de meditación.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Souissi et al. ⁽⁶⁹⁾	Túnez	2023	Revisión narrativa	Se propone el uso de la melatonina como un agente potencial de efectos beneficiosos sobre los trastornos del sueño provocados por el pos-COVID-19, basados en el uso ya demostrado en otros trastornos del sueño como en la privación del sueño y en el síndrome de <i>jet lag</i> , así como también por su efecto antioxidante y antiinflamatorio, sin embargo, aún faltan más estudios que respalden su uso.
Guezguez et al. ⁽⁷⁴⁾	Túnez	2023	Revisión narrativa	Prioriza la terapia no farmacológica basada en un programa individualizado y combinado con terapia conductual asociada a terapia de relajación e higiene del sueño. Asimismo, considera el uso cuidadoso de fármacos hipnóticos debido a los efectos colaterales como somnolencia diurna, insomnio de rebote, deterioro de la alerta y el rendimiento y, finalmente, el síndrome de abstinencia luego de la discontinuación de la terapia.
Kubota et al. ⁽⁴³⁾	Japón	2022	Revisión narrativa	Se propone el uso de sustancias denominadas “adaptógenos”, un tipo de hierba medicinal que, según algunos estudios controlados, mejoró los síntomas físicos, acortó el tiempo de fatiga y el dolor crónico, así como también redujo los niveles de IL-6 comparados con placebo en pacientes con síndrome pos-COVID-19.
Yong ⁽¹⁶⁾	Malasia	2021	Revisión narrativa	Propuesta de medidas no farmacológicas como rehabilitación con ejercicios aeróbicos ligeros y personalizados, así como ejercicios respiratorios y acompañamiento psicológico cercano.
Theoharides et al. ⁽⁷¹⁾	Estados Unidos de América	2021	Revisión narrativa	Plantea el uso de luteolina, un flavonoide que actúa como un antiinflamatorio al inhibir la acción de los mastocitos, mejorando el proceso de neuroinflamación.
Moghimi et al. ⁽⁷³⁾	Estados Unidos de América	2021	Revisión narrativa	Plantea el uso de una terapia farmacológica similar al enfoque terapéutico para encefalitis miálgica y síndrome de fatiga crónica secuelas a muchos agentes infecciosos y sobre los que se tiene experiencia previa. Los fármacos propuestos son antidepresivos, inhibidores de la monoaminoxidasa como la moclobemida, metilfenidato, acetil-L-carnitina, ácido lipoico y N-acetilcisteína. Asimismo, el uso de opioides, como morfina y naloxona, podría ser efectivo. La terapia no farmacológica como la conductual y el ejercicio tienen una utilidad limitada.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19:
una revisión narrativa

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Hallazgos
Storz ⁽⁷⁸⁾	Alemania	2021	Revisión narrativa	Propone una terapia no farmacológica basada en dieta rica en vegetales y algunos micronutrientes como el triptófano y magnesio, los cuales están asociados a mejoras en la calidad del sueño, la duración, latencia de inicio, así como el despertar temprano.
Richter et al. ⁽¹¹⁾	Alemania	2021	Revisión narrativa	Hace énfasis en el uso de la terapia no farmacológica, la nutrición y medicina tradicional china; sin embargo, explica la necesidad de ampliar estudios sobre terapia cognitivo-conductual, especialmente en el manejo del insomnio pos-COVID-19.
Demeco et al. ⁽⁷⁵⁾	Italia	2020	Revisión narrativa	La propuesta plantea el inicio de la rehabilitación temprana para mejorar la recuperación a largo plazo, el apoyo de la asistencia virtual a través de la telerehabilitación podría ser beneficioso en situaciones de restricciones sociales, así como el uso del telemonitoreo para el reporte de síntomas nuevos por parte del paciente.
Wang et al. ⁽⁷⁷⁾	Estados Unidos de América	2020	Revisión narrativa	Enfoca la rehabilitación del paciente en la fase posaguda del COVID-19 con la implementación del ejercicio físico individualizado y progresivo, así como la terapia ocupacional, sobre todo en pacientes con tiempo prolongado de hospitalización.
Chang et al. ⁽⁷⁹⁾	Reino Unido	2020	Revisión narrativa	Postula el efecto beneficioso de los ácidos grasos poliinsaturados, especialmente del ácido eicosapentaenoico, en la reducción del efecto antiinflamatorio frente al COVID-19, ya que es el factor más relacionado a las secuelas, especialmente las de origen neurológico. El autor enfatiza el uso de una dieta balanceada y rica en dichos nutrientes.
Ballesio et al. ⁽⁸⁰⁾	Italia	2020	Revisión narrativa	El autor plantea una propuesta basada en la gestión del sueño dirigida al personal de salud de primera línea. El enfoque plantea, entre otras directrices, el cuidado del sueño, gestión del tiempo para un sueño conciliador, ambientes propicios y evitar el uso de estimulantes y drogas hipnóticas.

Nota: elaborado según bibliografía revisada.

Las patologías posinfecciosas han sido descritas asociadas principalmente a virus, entre las que destacan el dengue, citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, entre otros ⁽⁶³⁾. En este grupo de agentes, los coronavirus que afectan a humanos también han sido asociados a procesos posinfecciosos; al respecto, se cuenta con alguna experiencia en el manejo de ellos, sobre todo en el síndrome respiratorio agudo (SARS) y el virus respiratorio del oriente medio (MERS), donde se tiene un enfoque claro sobre el curso de los síntomas, los cuales se caracterizan por la presencia de fatiga y trastornos psiquiátricos que pueden permanecer hasta por cuatro años luego de la infección aguda y que algunas series han descrito hasta por un periodo cercano a quince años de duración ⁽⁸¹⁾.

Las secuelas neurológicas de la COVID-19 son más frecuentes que las producidas por el virus de la influenza, especialmente en pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y, de otro lado, la prevalencia de fatiga crónica es mucho mayor que la que se observa en dengue, el virus de Epstein-Barr y mononucleosis ^(16,53).

En el caso de los trastornos del sueño como manifestación del síndrome pos-COVID-19, aún no se conoce el tiempo exacto de persistencia de este problema, ya que muchos estudios observacionales al respecto están aún en curso ⁽⁴²⁾.

El espectro clínico que se ha descrito hasta ahora respecto a la secuelas en el pos-COVID-19 corresponde a una sintomatología sistémica muy diversa que incluye desde trastornos autonómicos hasta daño de órganos específicos, y lo más crítico son los trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos prolongados, dentro de los cuales los trastornos del sueño son los que han ocasionado una importante morbilidad, además de problemas funcionales relacionados con la calidad de vida tan igual o peor que los trastornos de fatiga crónica, disnea y niebla cerebral igualmente descritos en muchas series ^(10,82).

Si es bien es cierto, aún hay mucho por dilucidar respecto a la prevalencia, factores de riesgo y cuadro clínico de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19, va quedando claro que es el sexo femenino uno de los más afectados, y mucho más si de por medio existen trastornos mentales o neuropsiquiátricos asociados ⁽³¹⁾. Asimismo, los estudios de prevalencia de los trastornos del sueño en el síndrome pos-COVID-19 más grandes realizados indican que esta no supera el 50 % en todas las series, incluso en las más extensas y de seguimiento más prolongado, y que, al parecer, dicha prevalencia va disminuyendo con el tiempo, pero todo llega a indicar que es muy superior al de la población general ^(10,17,21,28,54).

Es evidente que el SARS-CoV-2 es un virus con una tendencia a ocasionar trastornos sistémicos por su capacidad de invasión a órganos nobles, entre los que se incluyen el

sistema nervioso central, y que es la respuesta inflamatoria sistémica la que está muy relacionada con las secuelas, según como se ha intentado comprender en el origen fisiopatológico de estos trastornos ^(10,40). Una cuestión aún no muy comprendida es la predisposición genética en las manifestaciones neurológicas del pos-COVID-19. Si bien es cierto que existen descripciones de variantes genéticas de la ACE2 implicadas en la gravedad de la presentación aguda entre diferentes etnias, el papel genético para el mayor compromiso neurológico es aún desconocido, a diferencia de variantes descritas, por ejemplo, para el virus del herpes simple, donde se han descubierto mutaciones innatas de la vía toll-like receptor 3 (TLR3), la cual lleva a una respuesta desregulada frente al virus; se mantiene la sospecha que una situación similar ocurra con la COVID-19 ⁽³³⁾.

El manejo de los síntomas pos-COVID-19, especialmente los trastornos del sueño, aún es un ámbito de investigación incipiente, pero todo apunta a que, en vista de que dichos trastornos van desapareciendo en el tiempo, el manejo paliativo y la terapia conductual van a ser los métodos terapéuticos preponderantes, aunque aún hay mucho que dilucidar sobre la terapia farmacológica y dietética ⁽¹⁶⁾. Acerca de esta última, en la actualidad hay una tendencia muy fuerte sobre el uso de la dieta vegana, basada en el menor riesgo de complicaciones en personas que consumen dietas exentas de proteínas de origen animal y bajas en carbohidratos, al igual que la dieta rica en sustancias antioxidantes, como los ácidos omega 3. Ambas se muestran como alternativas interesantes para combatir las secuelas posinflamatorias de la COVID-19 ⁽⁷⁸⁾.

CONCLUSIONES

Nos enfrentamos a una nueva y silenciosa pandemia producto de las secuelas aún no muy bien estudiadas de la COVID-19, donde los trastornos neuropsiquiátricos están ocasionando un deterioro del funcionamiento individual, siendo los trastornos del sueño uno de los problemas más frecuentes en este tipo de situación, con una prevalencia entre 9,7 % hasta 50 %.

El origen de los trastornos del sueño en el pos-COVID-19 podría explicarse por una serie de factores, entre los que predomina el tropismo del virus al SNC, la respuesta inflamatoria, una inadecuada regeneración del tejido neuronal y un componente psicosocial aún no bien estudiado, como la depresión y el aislamiento social.

El insomnio constituye uno de los trastornos del sueño más frecuentes del síndrome pos-COVID-19 y se presenta predominantemente en población femenina, adultos jóvenes y con trastornos neuropsiquiátricos agregados.

El manejo de dichos trastornos es aún tema de estudio. La terapia farmacológica con antidepresivos ha demostrado

cierta utilidad, así como las medidas no farmacológicas, como la terapia física corta y personalizada y la terapia alternativa como la medicina china y la terapia dietética vegana y de consumo de alimentos antioxidantes, las cuales podrían tener cierta utilidad en el control de los síntomas. En suma, siendo las patologías del sueño tan variadas y frecuentes, sería importante realizar estudios más profundos que las describan de manera más específica para su abordaje terapéutico, tanto farmacológico como no farmacológico, considerando su influencia en la calidad de vida de las personas.

Contribuciones de los autores: Los autores son responsables del contenido del artículo. No existen consideraciones de tipo ético y confidencialidad de datos por ser un artículo de revisión.

Fuentes de financiamiento: Los autores financiaron este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2023. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Tejedor-Estupiñán JM. Los impactos sociales y económicos de la pandemia de la Covid-19 en Latinoamérica. *Rev finanz política econ* [Internet]. 2020;12(2):335-40.
3. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* [Internet]. 2021;114(9):428-42.
4. Lara Rivera AL, Parra Bracamonte GM, López Villalobos N. Tasas de letalidad y factores de riesgo por COVID-19 en México. *Rev Cub Salud Publica* [Internet]. 2021;47(4):e2872.
5. Franco Escobar VD, Morales Chorro L, Baltrons Orellana R, Rodríguez CR, Urbina O, López de Blanco C. Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Alerta* [Internet]. 2021;4(2):28-37.
6. Escobar-Agreda S, Vargas Herrera J, Rojas-Mezarina L. Evidencias preliminares sobre el efecto de la vacunación contra la COVID-19 en el Perú. *Bol Inst Nac Salud* [Internet]. 2021;27(3-4):35-9.
7. López L, Portugal W, Huamán K, Obregón C. Efectividad de vacunas COVID-19 y riesgo de mortalidad en Perú: Un estudio poblacional de cohortes pareadas. *An Fac Med* [Internet]. 2022;83(2):88-94.
8. Carod-Artal FJ. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. *Rev Neurol* [Internet]. 2021;72(11):384-96.
9. Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, Khan M, Almutairi AB, et al. "LONG COVID": An insight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021;25(17):5561-77.
10. Efstathiou V, Stefanou M-I, Demetriou M, Siafakas N, Makris M, Tsigoulis G, et al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2022;23(5):363.
11. Richter K, Kellner S. "Coronasomnia"- Resilienzförderung durch Insomniebehandlung. *Somnologie* [Internet]. 2021;25(3):170-5.
12. Tremblay M-E, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: The role for Glia. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2020;14:592214.
13. Cherem J, Robledo Z, Fajardo G. Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes [Internet]. Editorial Medica Panamericana; 2023. Disponible en: https://anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/Libro-Sindrome-post-COVID.pdf
14. Fernández-de-las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, de-la-Llave-Rincón AI, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, Florencio LL, et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect* [Internet]. 2021;83(4):496-522.
15. Uzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016;5(1):1-10.
16. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis* [Internet]. 2021;53(10):737-54.
17. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: Ongoing symptomatic phase vs. Post-COVID-19 syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(24):5913.
18. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it? *Lung* [Internet]. 2021;199(2):113-9.
19. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. RETRACTED: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021;397(10270):220-32.
20. Taskiran-Sag A, Eroğlu E, Canlar Ş, Poyraz BM, Özülken K, Mumcuoğlu T, et al. Subacute neurological sequelae in mild COVID-19 outpatients. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2022;70(1):27-36.
21. Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, Mangiavini L, Battezzati A, Bertoli S, et al. Long-term Coronavirus disease 2019 complications in inpatients and outpatients: A one-year follow-up cohort study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2021;8(8):1-8.
22. Taruffi L, Muccioli L, Mitolo M, Ferri L, Descovich C, Mazzoni S, et al. Neurological manifestations of long COVID: A single-center one-year experience. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2023;19:311-9.
23. Kotova OV, Medvedev VE, Poluektov MG, Belyaev AA, Akarachkova ES. Sleep disorders in post-COVID syndrome: a psychiatric or neurological problem? *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2023;53(1):16-20.
24. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021;40(12):482-7.
25. Avittan H, Kustovs D. Cognition and mental health in pediatric patients following COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023;20(6):5061.
26. Aly MAEG, Saber HG. Long COVID and chronic fatigue syndrome: A survey of elderly female survivors in Egypt. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(12):e14886.
27. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Lindner A, Kofler M, Ianos BA, et al. Neurological outcomes 1 year after COVID-19 diagnosis: A prospective longitudinal cohort study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022;29(6):1685-96.
28. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2022;28(5):657-66.
29. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2022;434:120162.
30. Pelà G, Goldoni M, Solinas E, Cavalli C, Tagliaferri S, Ranzieri S, et al. Sex-related differences in long-COVID-19 syndrome. *J Womens Health* [Internet]. 2022;31(5):620-30.

31. El Sayed S, Gomaa S, Shokry D, Kabil A, Eissa A. Sleep in post-COVID-19 recovery period and its impact on different domains of quality of life. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* [Internet]. 2021;57(1):1-10.
32. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2021;131:105295.
33. Jesuthasan A, Massey F, Manji H, Zandi MS, Wiethoff S. Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021;428(117608):117608.
34. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, et al. The pathophysiology of long COVID throughout the renin-angiotensin system. *Molecules* [Internet]. 2022;27(9):2903.
35. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2022;322(1):1-11.
36. Research Accessibility Team (RAT). The microvascular hypothesis underlying neurologic manifestations of long COVID-19 and possible therapeutic strategies. *Cardiovasc Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;10(4):193-203.
37. Tizenberg BN, Brenner LA, Lowry CA, Okusaga OO, Benavides DR, Hoisington AJ, et al. Biological and psychological factors determining neuropsychiatric outcomes in COVID-19. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2021;23(10):1-25.
38. Dressing A, Bormann T, Blazhenets G, Schroeter N, Walter LI, Thurow J, et al. Neuropsychologic profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive long COVID syndrome. *J Nucl Med* [Internet]. 2022;63(7):1058-63.
39. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clin Exp Neuroimmunol* [Internet]. 2022;13(1):17-23.
40. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci* [Internet]. 2022;21(3):77.
41. Martínez-Salazar B, Holwerda M, Stüdle C, Piragyte I, Mercader N, Engelhardt B, et al. COVID-19 and the vasculature: Current aspects and long-term consequences. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2022;10:1-23.
42. Merikanto I, Dauvilliers Y, Chung F, Holzinger B, De Gennaro L, Wing YK, et al. Disturbances in sleep, circadian rhythms and daytime functioning in relation to coronavirus infection and Long-COVID - A multinational ICOS study. *J Sleep Res* [Internet]. 2022;31(4):e13542.
43. Kubota T, Kuroda N, Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2023;77(2):84-93.
44. Wang JY, Zhang W, Roehrl VB, Roehrl MW, Roehrl MH. An autoantigen atlas from human lung HFL1 cells offers clues to neurological and diverse autoimmune manifestations of COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2022;13:1-26.
45. Yang C-P, Chang C-M, Yang C-C, Pariante CM, Su K-P. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2022;103:19-27.
46. Pozzi A. COVID-19 and mitochondrial non-coding RNAs: New insights from published data. *Front Physiol* [Internet]. 2022;12:1-9.
47. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce 'brain fog' and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit* [Internet]. 2021;27:e930886.
48. Eroğlu İ, Eroğlu BÇ, Güven GS. Altered tryptophan absorption and metabolism could underlie long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutrition* [Internet]. 2021;90:111308.
49. Hilpert K, Mikut R. Is there a connection between gut microbiome dysbiosis occurring in COVID-19 patients and post-COVID-19 symptoms? *Front Microbiol* [Internet]. 2021;12:1-5.
50. Castanares-Zapatero D, Chalou P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* [Internet]. 2022;54(1):1473-87.
51. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Menétré F, Bachelet D, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021;27(7):1041.
52. Fernández-Lázaro D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, García-Hernández JL, González-Bernal JJ, Seco-Calvo J. Long COVID a new derivative in the chaos of SARS-CoV-2 infection: The emergent pandemic? *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(24):5799.
53. Blomberg B, Mohn KG-I, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen B-A, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(9):1607-13.
54. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021;97:328-48.
55. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Foldbo BM, Danielsen ME, Á Steig B, et al. Prevalence of long COVID in a national cohort: longitudinal measures from disease onset until 8 months' follow-up. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022;122:437-41.
56. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021;94:138-47.
57. Terlizzi K, Kutscher E, Yoncheva Y. Monitoring new symptoms after COVID-19 infection among primary care patients in New York city. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2021;34(5):1014-6.
58. Nowakowski S, Kokonda M, Sultana R, Duong BB, Nagy SE, Zaidan MF, et al. Association between sleep quality and mental health among patients at a post-COVID-19 recovery clinic. *Brain Sci* [Internet]. 2022;12(5):586.
59. Wu Y, Qiao L, Bao M, Chao J. Prevalence of sleep disorders among survivors of severe COVID-19 infections: A meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* [Internet]. 2023;35(2-3):204-6.
60. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Restless legs syndrome is associated with long-COVID in women. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2022;18(5):1413-8.
61. Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2023;77(2):72-83.
62. Paranhos ACM, Dias ARN, Bastos TDR, Rodrigues AN, Santana KHY, Dias LHA, et al. Persistent olfactory dysfunction associated with poor sleep quality and anxiety in patients with long COVID. *Front Neurosci* [Internet]. 2023;17:1161904.
63. Young P. Sleep disorders and fatigue syndrome in long COVID syndrome: case-based experiences from neurological/sleep medicine rehabilitation. *Somnologie (Berl)* [Internet]. 2022;26(2):73-9.
64. Bocek J, Prasko J, Genzor S, Hodny F, Vanek J, Pobeha P, et al. Sleep disturbance and immunological consequences of COVID-19. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2023;17:667-77.
65. BATTERY S, Philip KEJ, Williams P, Fallas A, West B, Cumella A, et al. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 2021;8(1):e001075.
66. Vitale JA, Perazzo P, Silingardi M, Biffi M, Banfi G, Negrini F. Is disruption of sleep quality a consequence of severe Covid-19 infection? A case-series examination. *Chronobiol Int* [Internet]. 2020;37(7):1110-4.
67. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):601-15.

Trastornos del sueño y síndrome pos-COVID-19: una revisión narrativa

68. Shaik L, Boike S, Ramar K, Subramanian S, Surani S. COVID-19 and sleep disturbances: A literature review of clinical evidence. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023;59(5):818.
69. Souissi A, Dergaa I, Romdhani M, Ghram A, Irandoust K, Chamari K, et al. Can melatonin reduce the severity of post-COVID-19 syndrome? *Excli J* [Internet]. 2023;22:173-87.
70. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Neuroinflammation, mast cells, and Glia: Dangerous liaisons. *Neuroscientist* [Internet]. 2017;23(5):478-98.
71. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* [Internet]. 2021;47(2):232-41.
72. Toogood PL, Clauw DJ, Phadke S, Hoffman D. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? *Pharmacol Res* [Internet]. 2021;165(105465):105465.
73. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2021;21(9):44.
74. Guezguez F, Romdhani M, Boutaleb-Joutei A, Chamari K, Ben Saad H. Management of long-COVID-19 patients with sleep disorders: practical advice to general practitioners. *Libyan J Med* [Internet]. 2023;18(1)1-8.
75. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res* [Internet]. 2020;48(8):030006052094838.
76. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med* [Internet]. 2021;57(2):189-98.
77. Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam G-T, Lin N, Humbert S. Physical medicine and rehabilitation and pulmonary rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020;99(9):769-74.
78. Storz MA. Lifestyle adjustments in long-COVID management: Potential benefits of plant-based diets. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2021;10(4):352-63.
79. Chang JP, Pariante CM, Su KP. Omega-3 fatty acids in the psychological and physiological resilience against COVID-19. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* [Internet]. 2020;161:102177.
80. Ballesio A, Lombardo C, Lucidi F, Violani C. Caring for the carers: Advice for dealing with sleep problems of hospital staff during the COVID-19 outbreak. *J Sleep Res* [Internet]. 2021;30(1):e13096.
81. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(7):611-27.
82. Nath A. Neurologic manifestations of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *Continuum* [Internet]. 2021;27(4):1051-65.

Correspondencia:

Miriam Arredondo-Nontol

Dirección: Mz. D Lote 18 Urb. Santa Rosa. Tumbes.


Teléfono: +51 988930781

Email: marredondon@untumbes.edu.pe

Recibido: 15 de mayo de 2023

Evaluado: 12 de junio de 2023

Aprobado: 18 de julio de 2023


© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional.
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iD


Rodolfo Arredondo-Nontol

 <https://orcid.org/0000-0003-3333-2741>


Miriam Arredondo-Nontol

 <https://orcid.org/0000-0001-6269-7593>


Narcisa Reto

 <https://orcid.org/0000-0002-8107-1657>

Angel Suyon-Castillo

 <https://orcid.org/0000-0002-7251-5850>

Urbina-Rojas Yrene Esperanza

 <https://orcid.org/0000-0001-6834-6284>