

## Cefalea post COVID-19: Una nueva entidad a considerar en la consulta diaria

### *Post COVID-19 headache: A new entity to consider in daily consultation*

Valeria A. Fernández-Garza,<sup>1</sup> Alejandro Marfil,<sup>2</sup> Luis E. Fernández-Garza<sup>2</sup>

Estimada editora:

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es la enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), detectado por primera vez en China en diciembre de 2019 y declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020, afectando a más de 200 millones de personas a la fecha. La presentación clínica de la COVID-19 va desde ser un portador asintomático hasta presentar una gran variedad de síntomas, siendo los más frecuentes los síntomas generales, respiratorios y gastrointestinales. El SARS-CoV-2 puede afectar una amplia variedad de tejidos debido a que su receptor funcional es la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA-2), presente en múltiples órganos y sistemas, incluidos el respiratorio, cardíaco, neurológico y musculoesquelético. Entre las diversas manifestaciones clínicas, la cefalea es uno de los cinco síntomas más frecuentes y el más frecuente de los síntomas neurológicos. Además de la presentación aguda de la COVID-19 se han descrito síntomas que persisten después de ésta, a los cuales en conjunto se les etiquetó como síndrome post-COVID-19<sup>1</sup>

Este síndrome lo componen síntomas o complicaciones que persisten o se presentan más allá de las 4 semanas desde el inicio sintomático de la infección por el SARS-CoV-2. Se le suele dividir en COVID-19 subaguda o continua, que incluye síntomas y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después de la COVID-19 aguda; y la post-COVID-19 o la COVID-19 crónica, que incluye síntomas y anomalías que persisten o están presentes más allá de las 12 semanas. Alrededor del 80% de los infectados sintomáticos continua con al menos un síntoma posterior a las 4

semanas y son variables en cada persona. Dentro de estos se ha encontrado que la prevalencia de la cefalea es de hasta el 44% y se le conoce como cefalea post-COVID-19<sup>1</sup>. Se han descrito casos de cefalea persistente de novo posterior a infecciones virales por el virus de la influenza y el virus del Epstein-Barr, lo cual podría mostrar relación con algunos de los casos de cefalea post-COVID-19<sup>2</sup>. Por lo anterior, hasta el momento, a esta cefalea se le clasificaría en el inciso 9.2.2.2 de la Clasificación Internacional de Cefaleas en su III edición, correspondiente a una cefalea crónica atribuida a infección vírica sistémica.

Existen múltiples hipótesis que pueden explicar la relación entre la cefalea y la infección previa por SARS-CoV-2, pero pueden dividirse en dos: fisiopatología directa e indirecta. Dentro de la fisiopatología indirecta, se encuentra la evidencia de una respuesta proinflamatoria prolongada; ésta ocurre tras la infección directa del SARS-CoV-2 en las células epiteliales del pulmón, lo que desencadena la respuesta inmune innata terminando en una hipercitocinemia y la respuesta retardada del interferón de tipo I (IFN-I), el cual conduce a una afluencia significativa de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas naturales (NK), fuentes principales de citocinas inflamatorias que producen un estado hiperinflamatorio también llamada “tormenta de citocinas” en pacientes COVID-19<sup>3</sup>. Es posible que este estado hiperinflamatorio pueda desencadenar una hiperexcitabilidad del sistema trigémino-vascular el cual culmina en el desarrollo de cefalea durante la infección o como síntoma del síndrome post-COVID-19<sup>1</sup>. Otras de las etiologías propuestas en cuanto a la fisiopatología indirecta, es la evidencia en algunos casos donde se han identificado

---

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup>Clinica de Cefaleas y Dolor Crónico, Servicio de Neurología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia:

Luis E. Fernández-Garza, MD (ORCID: 0000-0003-2387-4643)

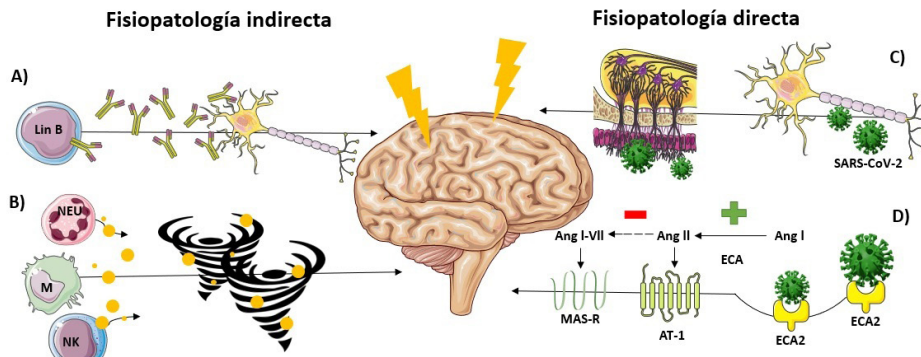
Clinica de Cefaleas y Dolor Crónico, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Dr. José E. González

Gonzalitos S/N, Mitras Centro. Monterrey, N.L., México, 64460

Teléfono: +52-1-(818) 187-7673

E-mail: luisfdz12@gmail.com

**Figura 1.** Fisiopatología directa e indirecta en pacientes COVID-19. Fisiopatología indirecta: A) Autoanticuerpos antineuronales en el líquido cefalorraquídeo en respuesta a la infección de SARS-CoV-2. B) Respuesta inflamatoria prolongada, con afluencia significativa de neutrófilos (NEU), macrófagos (M) y células asesinas naturales (NK), fuentes principales de citocinas inflamatorias que producen un estado de hiperinflamación (“tormenta de citocinas”). Fisiopatología directa: C) Infección viral directa y su diseminación por el bulbo olfatorio. D) Sobreestimulación de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), que conlleva a un aumento de la producción y acumulación excesiva de la Angiotensina 2 (Ang2) y estimulación del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AT-1) y por ende, una desregulación del eje ECA-2/Angiotensina 1-7 (Ang 1-7) /Mas Receptor (MasR).



Fuente: Creación de los autores.

autoanticuerpos antineuronales y antigliales en el líquido cefalorraquídeo, correlacionados con la inflamación causada por la infección de SARS-CoV-2 (4) (Figura 1).

La fisiopatología directa se refiere a la infección viral directa y su diseminación a través del bulbo olfatorio y los efectos que ésta produce en el sistema cerebrovascular, como la hipercoagulabilidad o la hipoxia.<sup>5</sup> Además, se cree que la ECA2 en el sistema nervioso central y periférico es la puerta de entrada del SARS-CoV-2 a través de la interacción con su receptor y la proteína S del CoV, llevando a un aumento de la producción de Angiotensina 2 (Ang 2) y a una desregulación del eje ECA-2/Angiotensina 1-7 (Ang 1-7)/Mas Receptor (MasR), lo cual conlleva una disminución del proceso antiinflamatorio producido por la Ang 1-7 y a un aumento de la función proinflamatoria de la Ang 2.<sup>6</sup> Otra razón propuesta es la producción del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) por la Ang 2, el cual es un neuropéptido relacionado con la presencia de migraña<sup>7</sup> (Figura 1).

Las características clínicas de la cefalea post-COVID-19 se suelen presentar de dos maneras, la más común es la cefalea similar a la tipo tensional, que se describe como un dolor opresivo bilateral que predomina en las regiones temporoparietales o frontales, con una intensidad de moderada a severa. En comparación, un menor porcentaje de presentan una cefalea de tipo migrañosa, unilateral, generalmente en la región periocular y/o frontal, con una intensidad severa, de calidad pulsátil y que se suele acompañar de fotofobia y/o fonofobia.<sup>1</sup> Sin embargo, cabe resaltar que un porcentaje de los individuos con

cefalea post-COVID-19 tenían una cefalea previa, lo que pudiera plantear que la infección por SARS-CoV-2 exacerbaba o cronifica la cefalea previa.<sup>8</sup> Además, se han descrito dos series de casos de cefalea post-COVID-19 donde se han reportado la presencia de síntomas disautonómicos como síntomas acompañantes.<sup>9,10</sup>

Un meta-análisis que incluyó 28,438 sobrevivientes de la COVID-19, determinó una prevalencia de 10.2% de cefalea post-COVID-19 a los 30 días, 16.5% a los 60 días, 10.6% a los 90 días y 8.4% a los 180 días del inicio de los síntomas de la infección o del egreso hospitalario.<sup>11</sup> Extrapolando estos datos a los casos que se han presentado a la actualidad, aproximadamente 16.8 millones de personas continuarían con cefalea post-COVID-19 a los 6 meses de su infección. Aunado a esto, se conoce poco acerca del tratamiento ideal para esta entidad, con sólo un estudio realizado con indometacina en 37 pacientes que presentaban cefalea post-COVID-19 refractaria a analgésicos.<sup>12</sup> Se llama a todos los médicos a tener en cuenta este diagnóstico durante la visita de pacientes con cefalea dentro de su consulta, así como a los investigadores a continuar investigando más acerca de la fisiopatología, características clínicas y tratamiento de esta entidad, la cual tendrá una alta prevalencia durante el resto de la pandemia.

## Referencias

1. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guerrero AL, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term

- post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia* 2021;41(13):1332-1341. <https://doi.org/10.1177/03331024211020404>
2. Rozen TD. Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: Lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. *Headache* 2020;40(13):1406-1409. <https://doi.org/10.1177/0333102420965132>
  3. Mulchandani R, Lyngdoh T, Kakkar AK. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation* 2021;51(1):e13429. <https://doi.org/10.1111/eci.13429>
  4. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021;93:415-419. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.022>
  5. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 – the story so far. *Nature Reviews Neurology* 2021;17:65-66. <https://doi.org/10.1016/s41582-020-00453-w>
  6. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *British Journal of Pharmacology* 2013;169(3):477-492. <https://doi.org/10.1111/bph.12159>
  7. Bolay H. COVID-19 is a Real Headache! *Headache The Journal of Head and Face Pain* 2020;60(7):1415-1421. <https://doi.org/10.1111/head.13856>
  8. Bozhenko N, Bozhenko M. Features of a headache after COVID-19 in patients with primary headache. *Journal of the Neurological Sciences* 2021;429:119285. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.119285>
  9. Borysova SI. Headache in office workers after coronavirus infection. *European Journal of Technical and Natural Sciences* 2020;5-6:10-13. <https://doi.org/10.29013/EJTNS-20-5.6-10-13>
  10. Marfil A, Fernandez-Garza LE, Preciado-Gonzalez O. Post COVID-19 headache: A Mexican online survey. *Headache* 2021;61(S1):33. Available from 63rd Annual Scientific Meeting American Headache Society: <https://doi.org/10.1111/head.14130>
  11. Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *European Journal of Neurology* 2021;28(11):3820-3825. <https://doi.org/10.1111/ene.15040>
  12. Krymchantowski AV, Silva-Néto RP, Jevoux C, Krymchantowski AG. Indometachin for refractory COVID or post-COVID headache: a retrospective study. *Acta Neurologica Belgica* 2021. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01790-3>