



Tomo 1

COVID-19



Manifestaciones neurológicas e impacto sobre la salud mental

Laura Eréndira Gómez Mendoza
Elizabeth Bautista Rodríguez
Mayra Esther Rojas Quintana
Karla María López Martínez
Julio Méndez López
Victoriano Gabriel Covarrubias



Gobierno de Puebla
Hacer historia. Hacer futuro.



Secretaría
de Educación

CONCYTEP
Consejo de Ciencia
y Tecnología del Estado
de Puebla



U UPAEP

Sergio Salomón Céspedes Peregrina
Gobernador Constitucional Del Estado De Puebla

Miguel Barbosa Huerta
In memoriam

Gabriela Bonilla Parada
Presidenta del Sistema Estatal para el Desarrollo Integral de la Familia

José Luis Sorcia Ramírez
Secretario de Educación del Estado de Puebla

Eduardo Castillo López
Presidente de la Junta de Gobierno y Coordinación Política del
H. Congreso del Estado Libre y Soberano de Puebla

Margarita Gayosso Ponce
Presidenta del Tribunal Superior de Justicia del Estado de Puebla

Victoriano Gabriel Covarrubias Salvatori
Director General del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado
de Puebla

Luis Gerardo Aguirre Rodríguez
Responsable del Área de Publicaciones

Luis Gerardo Aguirre Ridríguez
Diseño Editorial y de Portada

María Angélica Hernández Hernández
Franco Anzures Cajica
Jesús Iglesias Castelán
Revisores de estilo

ISBN Obra completa: 978-607-8839-94-0
ISBN Volumen: 978-607-8901-06-7
Código identificador CONCYTEP: C-L-2023-02-21

México, 2023

Publicado por el Consejo de Ciencia y Tecnología del
Estado de Puebla (CONCYTEP) B Poniente de la 16 de
Sept. 4511, Col. Huexotitla, 72534. Puebla, Pue.

La dictaminación de este trabajo fue realizada de
manera externa por expertas y expertos en la materia.

La información contenida en este documento puede
ser reproducida total o parcialmente por cualquier
medio, indicando los créditos y las fuentes de origen
respectivas.

Tomo 1

COVID-19



Manifestaciones neurológicas e impacto sobre la salud mental

Laura Eréndira Gómez Mendoza
Elizabeth Bautista Rodríguez
Mayra Esther Rojas Quintana
Karla María López Martínez
Julio Méndez López
Victoriano Gabriel Covarrubias

Los artículos publicados son responsabilidad de las y los autores
por lo que el contenido no refleja necesariamente el punto de vista de la institución que edita.

Agradecimientos

Agradecimientos al Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla, a la IBRO (International Brain Research Organization), la Academia Mexicana de Ciencias (AMC), L'Oréal-México, la Oficina de la UNESCO en México, la Comisión Mexicana de Cooperación con la UNESCO (CONALMEX) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT: FORDECYT-PRONACES 3203 2019-2023) por el apoyo brindado en la realización del presente.

Presentación

El Covid-19 ha dejado secuelas sin precedentes. A nivel clínico se han reportado de forma abundante los efectos a nivel pulmonar, sin embargo, también se han descrito alteraciones neurológicas y graves consecuencias sobre la salud mental. El presente documento *Covid-19: Manifestaciones neurológicas e impacto sobre la salud mental*, comprendido en dos tomos, primero aborda temas relevantes en torno a la descripción de las características moleculares de SARS-CoV-2 y aspectos clínicos de la enfermedad el Covid-19. Posteriormente, se hace referencia a las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2 y los mecanismos moleculares que causan dicho daño, así como las secuelas neurológicas y cognitivas del mismo. En una segunda parte se revisa el impacto de la salud mental en diferentes grupos vulnerables: infantes, pacientes oncológico-pediátricos, adolescentes, adultos mayores, mujeres en periodo de embarazo y población psiquiátrica. Finalmente se abordan temas sobre depresión, ansiedad, uso y abuso de sustancias, así como técnicas de autocuidado de salud mental y estrategias para el manejo del duelo, *delirium*, uso y manejo de neurolépticos.

Comisión dictaminadora

Dra. Cecilia Mota González

*Investigadora en Ciencias Médicas
Coordinación de investigación en Psicología
Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”
Ciudad de México.*

Dr. Gustavo González González

*Especialista en Neurología, egresado del Centro Médico
Nacional Siglo XXI del IMSS
Hospital Regional ISSSTE Puebla*

Dr. José Luis Góngora Alfaro

*Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideo Noguchi”
Universidad Autónoma de Yucatán
Dra. María Eugenia López Caamal
Docente e Investigadora de la Licenciatura en Trabajo Social
Instituto Campechano; Campeche, México*

Dr. Raymundo Cuevas Escalante

*Neurólogo Pediatra Neurólogo Pediatra
Centro de Atención Neuropediátrica Integral
Dr. Natanael Zarco Salinas
Clínica Mayo, U.S.A.*

Dra. Vanesa López Guerrero

*Profesor Universitario Investigador
Universidad Autónoma del Estado de Morelos*

Dr. Iván Pérez Neri

*Investigador Departamento de Neuroquímica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*

Dr. Horacio Balam

*Instituto de Terapia Cognitivo Conductual
Clínica de Trastornos del Sueño, UNAM.*

Dra. Ivette Mata Maqueda

*Coordinadora de Investigación en Salud
Subdirección de Enseñanza
Secretaría de Salud de Querétaro*

Dra. Dulce María Judith Pérez Torres

*Profesora de la Facultad de Psicología
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla*

Dr. Ildefonso Rodríguez Leyva

*Investigador Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de San Luis Potosí*

Dra. Lourdes Nieto

*Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
Universidad Autónoma de Barcelona*

Dr. Guilherme Luiz Guimaraes

*Investigador en Ciencias Médicas “F”
Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente
Muñiz”*

Dra. Verónica Reyes Meza

*Doctora en Neuroetología
Docente investigadora del Centro Tlaxcala de Biología de la
Conducta
Universidad Autónoma de Tlaxcala.*

Dr. Julio César Morales Medina

*Laboratorio de Neurobiología Conductual,
Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta
Universidad Autónoma de Tlaxcala.*

Dra. Jazmín Mora Ríos

*Investigadora en Ciencias Médicas «D»
Profesora de Asignatura «A», Escuela Nacional de Enfermería y Obstetricia, UNAM.
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz*

Dr. Irvin Garay Salinas

*Profesor departamento de Psiquiatría
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla*

Dr. Ángel Ismael Melo Salazar

*Académico del Centro de Investigación en Biología de la Reproducción
UAT-CINVESTAV*

Dra. Yazmín Montserrat Flores

*Profesora/investigadora. Escuela Nacional de Medicina y
Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional.*

Abreviaturas

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2

ADP: adenosin difosfato

APN: aminopeptidasa N

ARN: ácido ribonucleico

ATV: área tegmental ventral

BDI: Inventario de Depresión de Beck

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

BSLCR: barrera sangre-líquido cefalorraquídeo

CK: creatinina cinasa

Covid-19: acrónimo del inglés Corona Virus Disease

CPF: corteza prefrontal

DAMP: patrones moleculares asociados a daño

DSM: Diagnóstico Estadístico de los Trastornos Mentales

EEG: electroencefalograma

EMDR: desensibilización del movimiento ocular

ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

ERGIC: retículo endoplásmico-aparato de Golgi

EVC: evento vascular cerebral

FGF: factor de crecimiento de fibroblastos

GABA: γ -aminobutírico

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

HGF: factor de crecimiento de hepatocitos

HPA: eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

HPA: Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal

HSV-1: herpes simple tipo 1

IFN- γ : interferón gamma

IL1: interleucina 1

IL6: interleucina 6

ISRND: Inhibidores de la Recaptación de Dopamina y Norepinefrina

ISRNS: Inhibidores de la Recaptación de Norepinefrina y Serotonina

ISRS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina

KDa: kilodaltos

LCR: líquido cefalorraquídeo

LRA: lesión renal aguda

MAPK: proteína quinasa activada por mitógenos

MCP1: proteína 1 quimioatrayente de monocitos

MHV: hepatitis murina

MIP1 α : proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa

MMSE: examen mínimo del estado mental

MOR: movimientos oculares rápidos

NAc: núcleo accumbens

NF: neurotrofina

NLR: índice neutrófilos/linfocitos

NSP: no structural proteins por sus siglas en inglés; proteínas no estructurales

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos

PET: tomografía por emisión de positrones

PGO: ponto geniculo occipitales

PHQ: Cuestionario de Salud del Paciente

RBD: receptor binding domain por sus siglas en inglés; dominio de unión al receptor

RMC: resonancia magnética cerebral

RT PCR: transcripción inversa acoplada a reacción en cadena de la polimerasa

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica

SDRA: dificultad respiratoria aguda

SERCA: calcio del retículo sarco endoplásmico

SGB: Síndrome de Guillán Barré

SLC: síndrome de liberación de citocinas

SNC: sistema nervioso central

SNP: sistema nervioso periférico

SPM: mediadores lipídicos solubles pro-resolutivos

TAG: trastorno de ansiedad generalizada

TCC: terapia cognitivo-conductual

TCS: trastorno por consumo de sustancias

TDM: trastorno Depresivo Mayor

TEPT: trastorno de Estrés Postraumático

TLR: receptores similares a Toll

TMPRS2: proteasa transmembranal serina 2

TNF: factor de necrosis tumoral

UCI: unidad de cuidados intensivos

VEFG: factor de crecimiento endotelial vascular

VPA: ácido valproico

Contenido

- 1 SARS-CoV-2: Biología, estructura y mecanismos de infección
 - 15 Manifestaciones neurológicas del Covid-19
 - 27 Principales aspectos clínicos de la enfermedad por coronavirus de 2019 (Covid-19)
 - 45 SARS-CoV-2: Presencia en el cerebro y sus manifestaciones neurológicas
 - 55 Respuesta de las quimiocinas y factores de crecimiento tras la neuroinfección por SARS-CoV-2, alternativas disponibles y posibles dianas terapéuticas para su tratamiento
 - 85 Secuelas neurológicas por SARS-CoV-2
 - 99 Alteraciones cognitivas en pacientes con Covid-19
 - 117 Mecanismos de daño del SARS-CoV-2 al Sistema Nervioso Central
 - 127 Salud mental infantil durante la pandemia por Covid-19
 - 133 Influencia del Covid-19 en la salud mental y el bienestar de pacientes oncológico-pediátricos y sus familias. La experiencia de Una Nueva Esperanza, asociación para niños con cáncer
-

- 147 Salud mental de las y los adolescentes durante la pandemia
 - 161 Salud mental de las y los adultos mayores durante la pandemia por Covid-19
 - 171 Trastornos depresivos y ansiosos en embarazos durante la pandemia por la COVID - 19
 - 181 IXTAB: un enfoque histórico, cultural y actual del suicidio en la península de Yucatán
-

SARS-CoV-2: Biología, estructura y mecanismos de infección

Resumen

Toledo-Rueda William^{1, 2*}

1 Departamento de Agentes Biológicos, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

2 Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

**Correspondencia: Toledo-Rueda William
correo: william.toledo@correo.buap.mx Teléfono:
2227146368*

La capacidad del virus para mutar, así como el contacto de humanos con diferentes especies tanto domésticas como salvajes, permiten que estos últimos salten de especie y causen nuevas infecciones nunca antes vistas en la persona, las cuales pueden dar origen a brotes epidémicos severos o pandemias. Antes del 2002, solo se conocían 4 coronavirus circulantes en la población humana, los cuales causan el resfriado común. Posteriormente, aparecieron 2 coronavirus con una alta tasa de mortalidad y la capacidad de causar síndromes respiratorios agudos: SARS-CoV y MERS-CoV. A finales de diciembre del 2019, China reportó casos de neumonía atípica que correspondían a los síntomas observados en infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV. Posteriormente se determinó que el agente etiológico era un nuevo coronavirus, el cual fue nombrado como SARS-CoV-2 y la enfermedad se nombró como Covid-19. Este nuevo coronavirus tiene ventajas evolutivas y patogénicas que lo separan de SARS-CoV y MERS-CoV que causan síndromes respiratorios severos, los más importantes son su capacidad para transmitirse de humano a humano, así como su capacidad de mutar y generar nuevas variantes con características patogénicas diferentes. Una de las preguntas que surge es si este virus llegó para quedarse o si las vacunas que actualmente se aplican tendrán la capacidad de neutralizar estas nuevas variantes. En este capítulo se abordarán las características tanto

Palabras Clave:

Coronavirus, espícula, mutaciones, replicación, variantes.

estructurales como genéticas de este nuevo coronavirus. Asimismo, se detallarán los procesos celulares que llevan a la infección de la célula, su replicación dentro de esta y su tropismo por otros tejidos como el sistema nervioso central.

1. Biología molecular de los coronavirus

Los coronavirus son virus que pertenecen al orden *Nidovirales*, a la familia *Coronaviridae* y a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, dentro de esta familia existen 4 géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus, Gammacoronavirus (Figura 1). Son virus esféricos, envueltos, con un diámetro aproximado de 120 nm en promedio, poseen un material genético de ARN de una sola cadena de polaridad positiva (grupo IV en el esquema de Baltimore)

que tiene un tamaño de 27-32 Kb, son los virus más grandes entre los virus con genoma de ARN (1).

El ARN de los coronavirus posee una estructura Cap en el extremo 5' y una cola poli A en el extremo 3', además, tiene al menos 13 marcos abiertos de lectura, los más grandes son ORF1a y ORF1b, los cuales codifican para dos poliproteínas denominadas ppla y pp2ab respectivamente. Estas dos poliproteínas se codifican para al menos 16 proteínas no estructurales. Los coronavirus poseen 4 proteínas estructurales: proteína de espícula (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E) y la nucleoproteína (N) (Figura 2) (2). La proteína S o de espícula tiene un peso aproximado de 150 KDa, forma homotrimeros en la superficie del virus. Al ser observado en el microscopio electrónico de transmisión sobresale como espículas de la partícula viral, asemejando a la corona solar, lo que originó el nombre de coronavirus. La proteína S es la encargada de interactuar con el receptor en la célula blanco. Una vez dentro de la célula, la

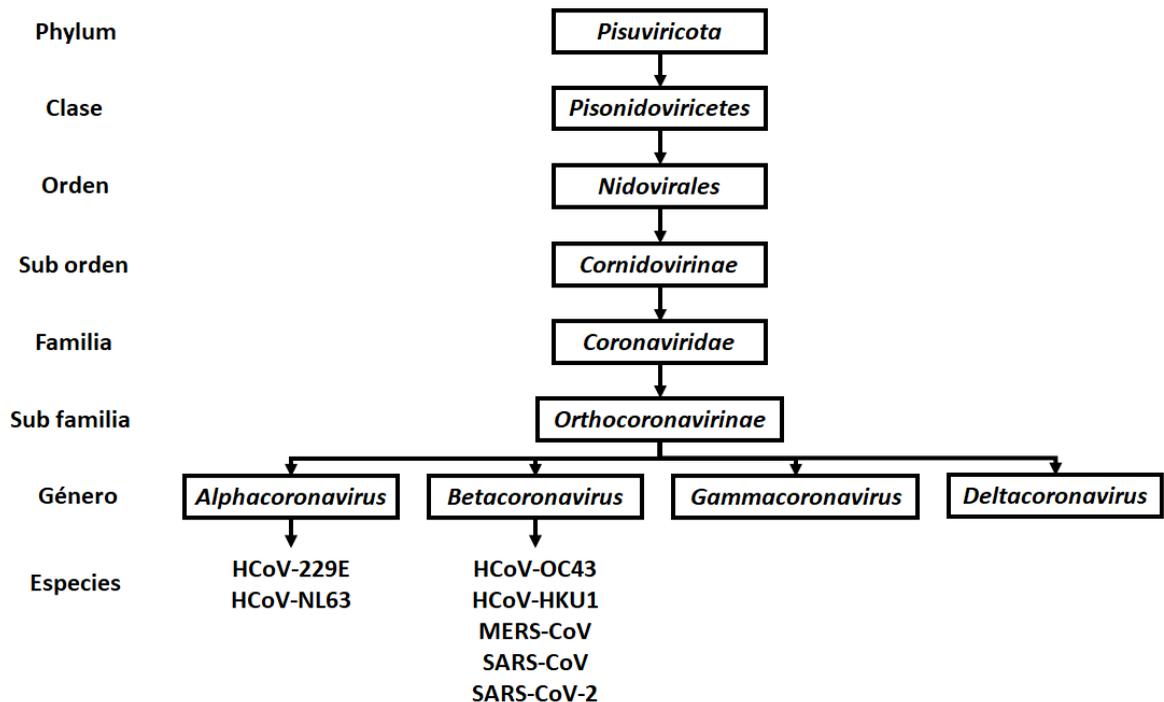


Figura 1. Taxonomía de los coronavirus de importancia sanitaria. Clasificación taxonómica de los coronavirus, solo se muestran las especies de coronavirus que infectan a la población humana.

proteína es modificada por enzimas similares a la furina, lo que permite que se distingan dos subunidades denominadas S1 y S2. En la subunidad S1 se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés), mientras que la subunidad 2 forma el soporte o “tallo” de la proteína. Actualmente el RBD y otras partes de la proteína S son los blancos de los anticuerpos generados por las vacunas. En los coronavirus causantes de resfriado común, la proteína S está sufriendo mutaciones de manera frecuente, lo cual tiene como consecuencia que las personas sufran más de una infección a lo largo del año (3).

La proteína M o de membrana es la proteína más abundante en el virión, tiene un peso aproximado de entre 25-30 KDa y se encarga de darle la forma al virión. La proteína E o de envoltura se encuentra en menor cantidad que la proteína M, tiene un peso aproximado de entre 8-12 KDa y es la más pequeña entre las proteínas que forman la estructura del virión. Estructuralmente, la proteína E tiene actividad de canal iónico, esto es indispensable en el ciclo replicativo del virus, ya que la acidificación

del virus genera un cambio conformacional de las proteínas de membrana, facilitando la fusión de las membranas tanto virales como del endosoma, liberando el material genético del virus en el citoplasma celular. La proteína E también se ha relacionado con el ensamble del virus en la membrana celular, así como en su liberación. La proteína N se encarga de proteger al material genético viral y permite la discriminación del ARN viral con el ARN mensajero de la célula durante el empaquetamiento del material genético dentro del virión. Aparte de las 4 proteínas estructurales, el virus posee hasta 16 proteínas no estructurales (NSP por sus siglas en inglés), las cuales tienen diferentes funciones, entre las que se destacan la inhibición de la respuesta antiviral de la célula mediada por interferones. Las funciones de las proteínas no estructurales se describen en la Tabla 1 (4).

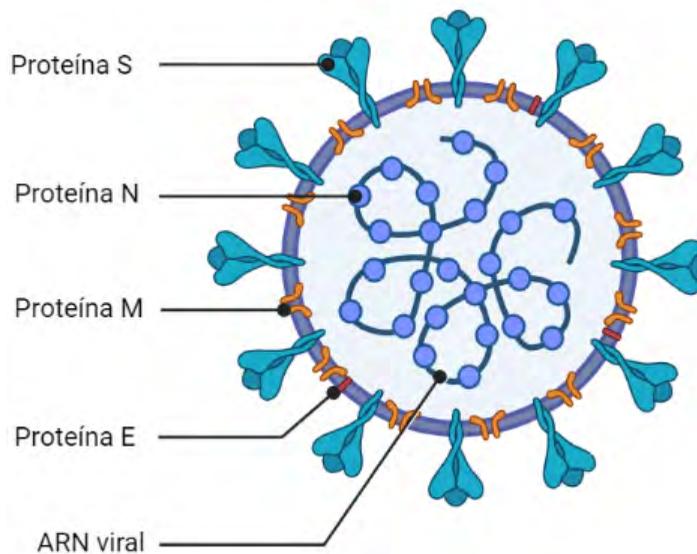


Figura 2. Virión de los coronavirus. Estructura general de los coronavirus en los que se muestran el ARN viral y las 4 proteínas estructurales: la proteína S o de espícula, la proteína M o de membrana, la proteína E o de envoltura, la proteína N o nucleocápside (BioRender).

Tabla 1. Proteoma del virus del SARS-CoV-2. Se describen las proteínas no estructurales y de las poliproteínas de las que se desprenden, así como las proteínas estructurales del virus SARS-CoV-2.

Poliproteína	Proteína	Función
pp1a/pp1ab	NS1	Degrada el ARN mensajero de la célula e inhibe la traducción
	NS2	Desconocida
	NS3	Procesamiento de la poliproteína, deubiquitinación, ADP ribosilación, formación de vesículas de doble membrana y antagonista de los interferones
	NS4	Formación de vesículas de doble membrana
	NS5	Procesamiento de la poliproteína y antagonista de la señalización por interferón
	NS6	Formación de vesículas de doble membrana
	NS7	Cofactor de la polimerasa de ARN dependiendo de ARN (RdRp)
	NS8	Primasa y cofactor de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp)
	NS9	Unión a cadenas sencillas de ARN
	NS10	Cofactor para NS14 y NS16
	NS11	Desconocido
pp1ab	NS12	Polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp), nucleotidiltransferasa
	NS13	Helicasa y ARN 5' trifosfatasa
	NS14	3'-5' exoribonucleasa, formación de Cap, guanosin N7-metiltransferasa, corrección de errores durante la polimerización
	NS15	Endoribonucleasa, evasión de la respuesta inmune
	NS16	Formación del Cap, ribosa 2'-O-metiltransferasa
	S	Proteína encargada de la interacción con el receptor en la célula blanco
	M	Proteína encargada de darle forma al virión
	E	Proteína que tiene función de canal iónico
	N	Proteína encargada de proteger el material genético del virus

2. Coronavirus que infectan a la población humana

Como se mencionó anteriormente, los coronavirus se dividen en 4 géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los coronavirus que circulan normalmente en la población se agrupan en el género Betacoronavirus. La secuenciación de genomas y el posterior análisis filogenético sugieren que los coronavirus del género alfa y beta provienen de roedores y murciélagos, mientras que los géneros gamma y delta tienen como reservorio a las aves y otros mamíferos (5). En la actualidad hay 7 especies de coronavirus que circulan a nivel mundial, 4 de ellos son causantes de los resfriados comunes: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1; los 3 restantes causan síndromes respiratorios agudos severos: SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV. Todos los coronavirus que infectan al humano tienen origen zoonótico. Los coronavirus que infectan animales se conocen desde la década de 1930 los cuales afectan principalmente a aves, perros, gatos, pavos, ratones, cerdos y vacas (Figura 3) (6).

El primer coronavirus descubierto que infectó a los humanos fue el HCoV-229E, el cual se aisló de secreciones nasofaríngeas de un paciente con síntomas de resfriado común en 1966. El segundo coronavirus identificado fue el HCoV-OC43, el cual fue aislado del cultivo de tejido de órganos. Estos dos coronavirus tienen una distribución mundial y los picos epidémicos generalmente ocurren en periodos fríos. Las infecciones de estos coronavirus son indistinguibles de otros virus que también causan el resfriado común como los rinovirus (7). El coronavirus HCoV-NL63 se aisló en el año de 2004 en un menor de 7 meses de edad de Países Bajos. Este virus es de distribución mundial y tiene mayor presencia en menores de edad, adultos mayores y personas con algún tipo de inmunocompromiso. En el mismo año, el coronavirus HCoV-HKU1 fue aislado de un paciente de 71 años, en Hong Kong, el cual presentaba síntomas como neumonía

y bronquiolitis. Aunque tiene una distribución mundial, usualmente se le relaciona con exacerbación de cuadros asmáticos (8).

El primer reporte de un coronavirus con potencial pandémico se dio en el 2002, en la provincia de Guangdong en China, reportado inicialmente como una neumonía atípica. Después de varios análisis genéticos y bioquímicos, se determinó que el agente causal era un nuevo coronavirus, al que llamaron SARS-CoV. En el primer brote epidémico, se reportaron 8096 casos y de estos fallecieron 774 personas. La sintomatología reportada para este virus incluye mialgias, dolor de cabeza, fiebre, malaria, escalofríos seguidos de tos, disnea y distrés respiratorio. El 30% de los pacientes infectados llegan a terapia intensiva y requieren asistencia mecánica ventilatoria. El virus inicialmente fue aislado de biopsia de pulmones de personas que viajaron a Hong Kong provenientes de la provincia de Guangzhou (9).

El segundo coronavirus con potencial pandémico apareció en el 2012 en Arabia Saudita, fue aislado de muestras de pulmón de un paciente de 61 años, el cual fue ingresado al hospital por un cuadro de neumonía aguda y fallo renal. La mayoría de los casos reportados por este virus se han registrado en países del Medio Oriente, aunque posteriormente se registraron casos importados esporádicos en Europa relacionados con viajes a estos países o debido a contacto cercano con personas infectadas. En el año 2015 se registró un segundo brote epidémico en Corea del Sur. Hasta febrero del 2020, se habían reportado por laboratorio poco más de 2500 casos, con un porcentaje de letalidad del 35% (10). Este nuevo coronavirus fue llamado MERS-CoV, por el cuadro clínico que desarrolla, llamado Síndrome respiratorio del Medio Oriente. Una de las características de estos coronavirus de alta patogenicidad es que no están bien adaptados a su hospedador humano, ya que su transmisión sostenida no es eficiente en comparación con los 4 coronavirus que circulan normalmente en la sociedad. SARS-CoV y MERS-CoV deben mantener un ciclo en su reservorio para poder replicarse y después pasar al humano por medio

del contacto directo. En el caso de SARS-CoV-2, tiene características de ambos grupos: la capacidad para transmitirse con facilidad dentro de la población de los coronavirus circulantes y su capacidad para causar cuadros respiratorios severos como los coronavirus de alta patogenicidad (11).

Actualmente, gracias a las tecnologías de última generación, como la secuenciación masiva y el análisis masivo de secuencias, podemos determinar el origen de los coronavirus, así como las especies que han servido de hospederos hasta llegar al ser humano. En el caso de SARS-CoV, se tiene certeza que la civeta (*Paguma larvata*) y el perro mapache o mapache japonés (*Nyctereutes procyonoides*) sirvieron de puente entre el virus y las personas, ya que estos son muy comunes en los mercados de China. Por otro lado, el dromedario (nombre científico) funciona como intermediario del MERS-CoV,

ya que se ha aislado el virus de hisopados nasales y heces de esta especie. El SARS-CoV-2 es un caso muy diferente, ya que no se ha logrado aislar el virus en otras especies. Se han identificado algunos coronavirus de murciélago, como RaTG13, o coronavirus de pangolín (*Manis javanica*) que tienen una identidad de al menos el 90% en la secuencia genética, aunque la diferencia es grande para determinar que es el ancestro inmediato del virus (12).

Los coronavirus que circulan normalmente en la población tuvieron un origen distinto a los coronavirus de alta patogenicidad. El análisis filogenético sugiere que los coronavirus HCoV-NL63 y HCoV-229E proceden de coronavirus de murciélagos. El primero está relacionado con el coronavirus ARCoV.2, el cual circula en murciélagos de Norteamérica, mientras que el segundo está relacionado con virus circulantes en murciélagos

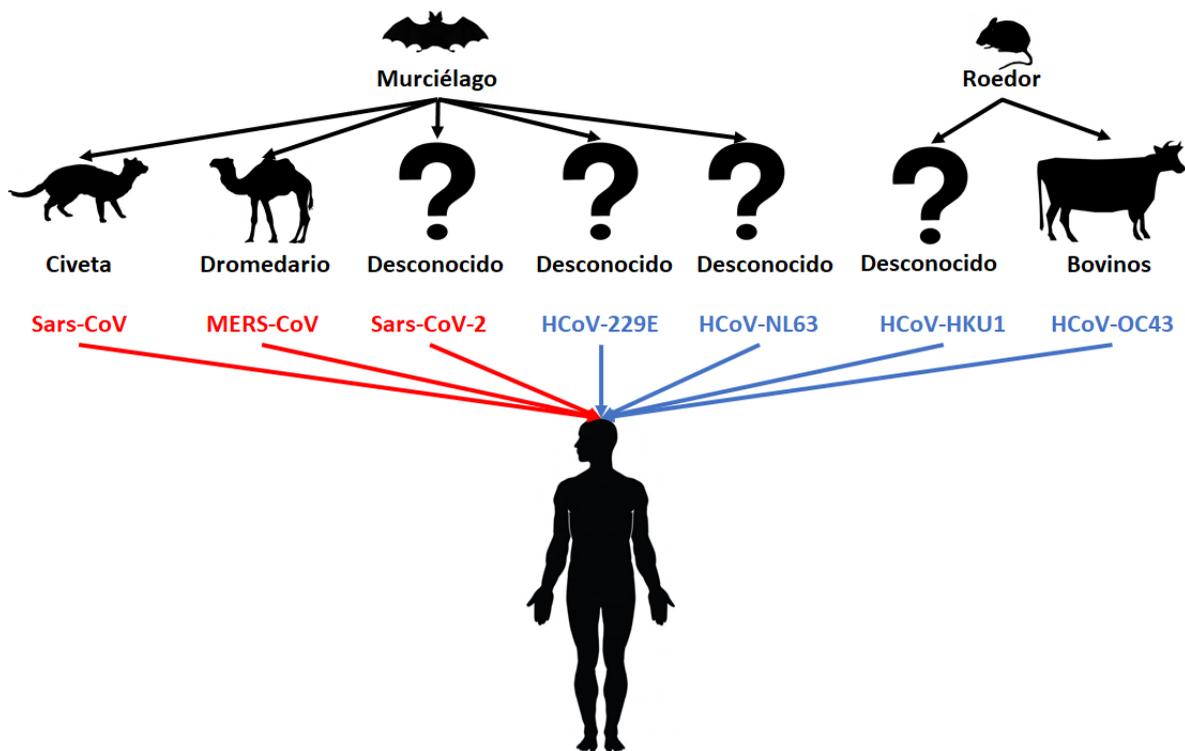


Figura 3. Origen de los coronavirus. Imagen en la que se muestran los reservorios de los coronavirus que infectan al ser humano. Los Betacoronavirus que infectan a la población humana tienen como origen los coronavirus de murciélago, en el caso de SARS-CoV y MERS-CoV sus hospedadores intermediarios son la civeta y el dromedario respectivamente. Para los Alphacoronavirus, el origen son los coronavirus de roedor, particularmente para HCoV-OC43 el intermediario son los bovinos. Para el resto de los coronavirus se desconoce aún el hospedador intermediario. En rojo se muestran los virus de las especies que causan síndromes respiratorios severos, mientras que en azul, se muestran los coronavirus que circulan generalmente en humanos (7).

endémicos de Ghana. Finalmente, los coronavirus HCoV-HKU1 y HCoV-OC43 tienen origen en los coronavirus de roedor. En el caso particular de la especie HCoV-OC43, se estima que empezó a circular a partir de 1890, cuando el humano estuvo en contacto con su hospedador bovino (13) (14).

3. SARS-CoV-2 y sus variantes de interés

A finales del mes de diciembre del 2019, se reportaron 27 casos de neumonía severa de origen desconocido en personas que laboraban en el mercado de productos animales en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China. Inicialmente se pensó que estos brotes eran causados por otros coronavirus ya conocidos como SARS-CoV o MERS-CoV. Sin embargo, analizar el genoma de este virus, se determinó que era un nuevo coronavirus que no había circulado previamente en la humanidad. Por la similitud en su secuencia genética que guardaba con respecto al primer virus SARS-CoV (79%) y con respecto a MERS-CoV (50%), a este nuevo virus se le denominó SARS-CoV-2. El 13 de mayo de 2020 la Organización Mundial de la Salud, tomando en cuenta el número de casos reportados y la distribución geográfica alcanzada por el virus hasta ese momento, declaró al SARS-CoV-2 y su enfermedad Covid-19 la segunda pandemia del siglo XXI (15).

Su genoma lo relaciona con el género de los Betacoronavirus junto con SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 y HCoV-229E. SARS-CoV-2 comparte un 90% de identidad en su secuencia proteica con SARS-CoV, excepto en la proteína de espícula (S) (16). Al comparar las secuencias genéticas con otras proteínas S de coronavirus aislados de civetas y humanos u otros coronavirus del subgénero *Sarbecovirus*, se llegó a la conclusión de que tienen una similitud del 70%, 75-97% con coronavirus de murciélagos y 90-92% con coronavirus de pangolín. Una de las características de este virus es que en la

proteína de espícula (S), formada por aproximadamente 1297 aminoácidos, presenta una mutación en el aminoácido 614, en el cual el ácido aspártico (D) es sustituido por una valina (V). En consecuencia, el nuevo virus se transmite con facilidad entre los humanos (17) (18).

Otro de los cambios significativos en la proteína S de SARS-CoV-2 se encuentra en el dominio de unión al receptor RBD. Se ha demostrado que este dominio tiene mayor afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el dominio de SARS-CoV. Independiente del sitio de unión al receptor de la subunidad S1, hay una adición de 4 aminoácidos (PRRA) en la unión de las subunidades 1 y 2, esto genera un sitio polibásico de corte, por lo tanto la efectividad de procesamiento de la proteína aumenta por parte de enzimas celulares como la furina. Análisis estructurales indican que este sitio polibásico reduce la estabilidad de la proteína S de SARS-CoV-2, además, facilita cambios conformacionales requeridos por RBD. Hasta la fecha se han detectado más de 15,000 mutaciones en los genomas de SARS-CoV-2 depositados en bancos de genomas (7).

Una de las preguntas que quedan por resolver es el origen del SARS-CoV-2. El reservorio de la mayoría de los coronavirus son los murciélagos, este virus no es la excepción, ya que el “pariente” más cercano es RatG13, cuya similitud en secuencia es del 96.2%. Esto apoya la tesis de que el origen de este virus se encuentra en los murciélagos. Aunque para que una mutación se establezca y pase a la siguiente generación puede requerir varios años, algunas estimaciones indican que para que SARS-CoV-2 fuera descendiente de RatG13 tendrían que haber pasado al menos 20 años, por lo que es poco probable que este coronavirus de murciélago sea su origen. Otra de las teorías que se postulan se basa en que desciende de un coronavirus de pangolines, los cuales son introducidos ilegalmente a China provenientes de Malasia (8). Estos coronavirus de pangolines tienen una identidad en secuencia genética del 92.4%. Uno de los aspectos importantes a tomar en cuenta es que mientras los coronavirus de murciélagos no

ocasionan sintomatología alguna en estos últimos, en el caso de los coronavirus de pangolines sí hay manifestaciones clínicas como neumonía intersticial, esto implica que los pangolines no pueden ser la fuente directa de adquisición del virus (19).

En cuestiones relacionadas con la patogenicidad, SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que SARS-CoV, el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), aunque la afinidad de la proteína de S de SARS-CoV por el receptor es menor comparado con la proteína S de SARS-CoV-2. La subunidad S1 de la proteína S del virus posee dos dominios denominados N-terminal y C-terminal. En este último se encuentra el dominio de unión al

receptor RBD, el cual está conformado en su totalidad por 211 aminoácidos y tiene un papel importante en la entrada del virus a la célula. Actualmente el blanco de las vacunas contra SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2, al poseer un material genético de ARN, es susceptible a generar mutaciones que pueden impactar en la transmisión y patogénesis del virus (20). Actualmente están circulando las denominadas variantes de interés de SARS-CoV-2. Se denomina variante a un virus aislado de una persona infectada y cuya secuencia genética difiere de la de un virus de referencia, aunque esta diferencia en secuencia no necesariamente tiene que impactar en la virulencia o transmisibilidad de este.

Tabla 2. Variantes preocupantes y de interés actualmente en circulación a nivel mundial.

La OMS reconoce 2 variantes preocupantes a nivel mundial (Delta y Ómicron, incluyendo las subvariantes de ésta última BA.1, BA.2 y BA.3), variantes preocupantes cuya circulación ha disminuido entre la población: Alpha (Variante inglesa/B.1.1.7), Beta (Variante sudafricana/B.1.351), Gamma (Variante brasileña/P.1). Las variantes de interés incluyen a Épsilon, Dseta, Eta, Zeta, Iota, Kappa, Lambda y Mu.

Clasificación OMS	Clasificación filogenética	País donde fue identificado	Mes y año de identificación
Alpha	B.1.1.7	Reino Unido	Septiembre de 2020
Beta	B.1.351	Sudáfrica	Septiembre de 2020
Gamma	P.1	Brasil	Diciembre de 2020
Delta	B.1.617.2	India	Diciembre de 2020
Ómicron	B.1.1.519	Varios países	Noviembre del 2021
Épsilon	B.1.427 B.1.429	Estados Unidos de América	Marzo de 2020
Dseta	P.2	Brasil	Abril de 2020
Eta	B.1.525	Varios países	Diciembre de 2020
Zeta	P.3	Filipinas	Enero de 2021
Iota	B.1.526	Estados Unidos de América	Noviembre de 2020
Kappa	B.1.617.1	India	Octubre de 2020
Lambda	C.37	Perú	Diciembre de 2020
Mu	B.1.621	Colombia	Enero del 2021

Bajo esta premisa, cada virus aislado de pacientes sería una variante, ya que en promedio varían 10 nucleótidos por cada 30, 000. Desde el año 2020, la OMS empezó a utilizar nomenclaturas específicas para las variantes SARS-CoV-2, debido a su rápida aparición, lo que supuso un riesgo potencial para la población. Actualmente existen 2 categorías para las variantes de SARS-CoV-2, la primera de ellas se denominó “variantes de interés” (VOI por sus siglas en inglés) y la segunda se llamó “variante preocupante” (VOC por sus siglas en inglés). Otra nomenclatura impuesta para estas variantes fue el alfabeto griego, así serían identificadas con mayor facilidad. Para que una variante de preocupación sea denominada como tal, debe cumplir con algunos criterios como: aumento de la transmisibilidad o cambio perjudicial en epidemiología del Covid-19; aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad; disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los medios de diagnóstico, las vacunas y los tratamientos disponibles (21). Las variantes de interés se definen como aquellos virus que presentan cambios en el genoma, los cuales, repercuten en la transmisibilidad, gravedad de la enfermedad, capacidad para evadir el sistema inmune, detección por medios diagnósticos y eliminación por fármacos existentes. Además, dan lugar a una transmisión significativa en medio extrahospitalario o causan varios conglomerados de Covid-19 en diferentes países, con una prevalencia relativa creciente, ocasionando números cada vez mayores de casos con el tiempo, o bien presentando, aparentemente, otras características que indiquen que pueden representar un nuevo riesgo para la salud pública mundial (21). Las variantes de preocupación se describen en la Tabla 2.

4. Ciclo replicativo de SARS-CoV-2

Actualmente existen 2 vías por las cuales el virus puede entrar a la célula: la vía endosomal y la vía membranal. En la entrada vía endosomas, el paso inicial está dado por la proteína S, la cual identifica al receptor en la célula blanco, que en este caso es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Este receptor no es nuevo para los coronavirus, ya que se ha descrito que también sirven de receptores a los virus HCoV-NL63 y SARS-CoV. No es el único receptor descrito para los coronavirus que infectan humanos, la aminopeptidasa N (APN) es el receptor de HCoV-229E, la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) para el MERS-CoV y el ácido siálico para el HCoV-OC43(4). Una vez realizada la unión con el receptor, hay un cambio conformacional en la proteína S, la subunidad S1 expone el sitio de corte S2´ de la subunidad S2. Dependiendo de la ruta de entrada que utilice el virus, este sitio puede ser procesado de diferentes formas: la primera depende de la presencia de una proteasa transmembranal serina 2 (TMPRS2), si la célula blanco tiene pocas copias de esta proteína en su membrana o el virus no interacciona con ella durante el reconocimiento del receptor, el virus es internalizado vía endosomas de clatrina. Una vez dentro del endosoma, este se acidifica, permitiendo la activación de diferentes enzimas como las catepsinas, las cuales procesan el sitio de corte S2´. En caso de que el virus se encuentre con la proteína TMPRS2 durante el reconocimiento del receptor ACE2, el procesamiento del sitio S2 se lleva a cabo en la membrana plasmática. En ambos casos el procesamiento del sitio de corte expone el péptido de fusión. La escisión de la S1 de la S2 genera un cambio conformacional que impulsa la fusión de la membrana del virus con la membrana del endosoma o con la membrana de la célula. Esta fusión crea un poro por el cual es liberado el material genético del virus al citoplasma de la célula (22).

El siguiente paso en el ciclo infeccioso del virus es la traducción de su material genético. El ARN del virus contiene dos marcos abiertos de lectura (ORFs por sus siglas en inglés): repla y replb, los

cuales van a dar origen a dos poliproteínas: pp1a y pp1ab. La poliproteína pp1a codifica para 11 proteínas no estructurales (NSP1-11), mientras que la poliproteína pp1ab codifica para 5 poliproteínas (NSP12-16). Las poliproteínas resultantes son procesadas por proteasas virales (NSP3 y NSP5) para dar lugar a proteínas individuales (22). El tercer paso es la formación del complejo transcriptasa-replicas a partir de la proteína NSP12, la cual tiene una función de ARN polimerasa dependiente de

ARN (RdRp por sus siglas en inglés), y la proteína NSP13, la cual tiene dos funciones: helicasa y ARN 5' trifosfatasa. Otra de las proteínas que forman el complejo es la proteína NSP14, la cual tienen función de endorribonucleasa y N7-metiltransferasa y por último la proteína NSP16, la cual tiene función de 2'-O-metiltransferasa. Una vez que ya está completo el complejo replicasa-transcriptasa, inicia la síntesis de ARN genómico y subgenómico, este último funciona como ARN mensajero de

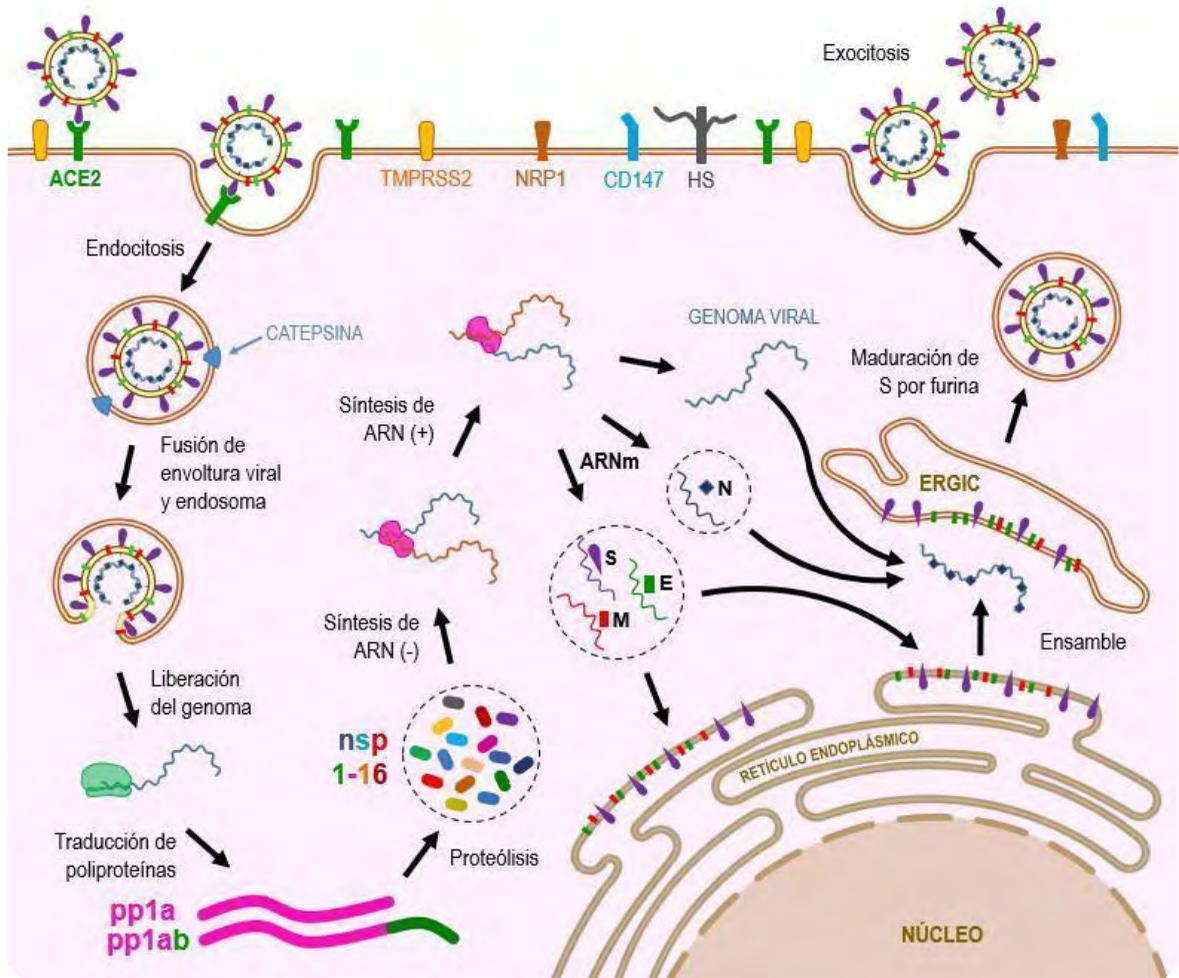


Figura 4. Ciclo replicativo del virus SARS-CoV-2. El ciclo replicativo inicia cuando la proteína S del virus reconoce a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), esto induce la internalización del virus. Una vez en el citoplasma las enzimas celulares modifican la proteína S, el cambio de forma propicia la fusión de las membranas del virus y del endosoma celular, lo cual libera el material genético al espacio citoplasmático. El material genético se traduce inmediatamente para producir las proteínas estructurales y no estructurales, ya con las proteínas accesorias se realiza la replicación del material genómico y subgenómico. Las proteínas estructurales se transportan a la membrana del retículo endoplásmico donde son transportados hacia el compartimiento intermediario retículo endoplásmico-aparato de Golgi (ERGIC). El material genómico del virus es rodeado por la proteína N y finalmente el material genético es empaquetado dentro del virión. Para terminar el ciclo infeccioso, el virión maduro es transportado en vesículas y liberado por exocitosis (23).

proteínas estructurales y accesorias. La producción de los ARN genómicos y subgenómicos (los cuales tienen una polaridad positiva) están precedidos por intermediarios de ARN de polaridad negativa los cuales representan el 1% del ARN viral total en la célula (22).

Una vez que se ha replicado el ARN genómico y subgenómico del virus, las proteínas estructurales S, M, E son transportadas e insertadas en la membrana del retículo endoplásmico. Posteriormente estas proteínas se mueven a través de la vía secretora y del compartimento intermediario del retículo endoplásmico-aparato de Golgi (ERGIC por sus siglas en inglés). El ARN genómico es empaquetado por la proteína N en el citoplasma de la célula, donde posteriormente se traslada al compartimento ERGIC ensamblándose el virión maduro. Finalmente, una vez que los viriones están ensamblados, son transportados en vesículas y liberados por exocitosis (23). El ciclo de replicación del virus SARS-CoV-2 se muestra en la Figura 4.

5. Neurotropismo de SARS-CoV-2

Si bien la mayoría de los síntomas por Covid-19 se limitan a fiebre, tos y malestar general, algunos pacientes refieren dolor de cabeza, discinesia, hipogeusia e hiposmia. Aunque actualmente sabemos que el receptor del virus en las células del epitelio respiratorio es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), se ha reportado que este receptor también es expresado en las membranas de las células del músculo liso, células gliales y neuronas, lo cual podría sugerir un posible neurotropismo del virus. SARS-CoV-2 no es el primer coronavirus que se ha asociado con complicaciones neurológicas, pues SARS-CoV fue el primer coronavirus asociado a patologías del sistema nervioso central, ya que fue aislado de líquido cefalorraquídeo de pacientes con convulsiones tónico-clónicas (24). Actualmente se desconocen las vías por las cuales el SARS-CoV-2 infecta al sistema nervioso central, sin embargo,

tomando como base los mecanismos de neurotropismo de SARS-CoV, se han propuesto dos mecanismos por los que el virus lo invade: vía hematogena y vía retrógrada neuronal (25).

En la vía hematogena, se propone que, durante la viremia, el virus infecta las células endoteliales capilares de la barrera hematoencefálica a través de su unión con ACE2, también se ha reportado el caso donde el virus invade los leucocitos (específicamente monocitos y macrófagos), lo cual le permite entrar al sistema nervioso central. Asimismo, se ha reportado que la tormenta de citocinas es causada por el estado proinflamatorio del paciente, ya que llega a romper la barrera hematoencefálica, lo que permite la entrada al virus sin necesidad de infectar células del endotelio (26). La segunda propuesta para la diseminación de SARS-CoV-2 al sistema nervioso central es la vía retrógrada neuronal, en la cual este invade los nervios periféricos y, a través de la maquinaria de transporte axonal, llega al sistema nervioso central. Uno de los nervios que el virus puede estar utilizando es el nervio olfatorio, cuyos axones llegan al bulbo olfatorio, dándole al virus un camino corto al sistema nervioso central.

Aunado a esto, se ha descrito que hay receptores de ACE2 en las células epiteliales de la mucosa oral (27). Conforme el número de casos por SARS-CoV-2 vayan aumentando, los casos de patologías neurológicas se incrementarán, esto permitirá discernir cuál de las vías de diseminación ocupa el SARS-CoV-2 para llegar al sistema nervioso central y qué factores son los que facilitan la diseminación del virus. Actualmente se cree que el uso de corticosteroides durante el tratamiento de infecciones moderadas a graves genera un estado de inmunosupresión el cual facilita la diseminación del virus por vía sanguínea (28).

No es la primera vez que un virus, cuyo tropismo es ajeno al sistema nervioso central, causa patologías a este por mecanismos desconocidos. Existen otro tipo de virus asociados a enfermedades cerebrales, por ejemplo, el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), el virus de Epstein-Barr y el *citomegalovirus* (HHV-5), los cuales se han asociado a la

enfermedad de Alzheimer, epilepsia, enfermedad de Parkinson y Síndrome de Guillain-Barre; por otro lado, el herpesvirus humano 6 (HHV-6) se ha relacionado con la aparición de esclerosis múltiple. Todos estos virus tienen células blanco, el tejido de la piel y nódulos linfáticos. Otros virus que se han asociado con enfermedades neurológicas son el virus de influenza A y el virus del dengue (29). Se tendrán que realizar más experimentos para clarificar los pormenores moleculares y bioquímicos que hacen posible que el SARS-CoV-2 infecte y cause patologías al sistema nervioso central.

Aunque actualmente se conoce un poco más del virus SARS-CoV-2, aún siguen algunas interrogantes que deberán resolverse a futuro: ¿Se erradicará el virus o estará circulando en la población como el virus causante de la pandemia por influenza en el 2009, como sugieren los datos hasta el momento?; ¿aparecerán nuevas variantes que pondrán en riesgo la salud pública? o, ¿las vacunas disponibles hasta ahora podrán neutralizar estas nuevas variantes emergentes? Por lo tanto, se necesita financiar la investigación de los virus, mejorar los servicios de salud y su infraestructura, además de capacitar debidamente al personal. No es la última pandemia que enfrentará la humanidad, pero seguro se estará mejor preparado. Aún quedan muchas preguntas por resolver: ¿por qué hay secuelas en el sistema nervioso central?, ¿cómo llega el virus al cerebro?, etc. Con el desarrollo de nuevas tecnologías para el estudio y prevención de virus emergentes, la elaboración de vacunas será más eficiente, segura y rápida. De tal forma que no solo se hará frente a la actual emergencia sanitaria, sino que también se podrán desarrollar vacunas para otro tipo de virus. La inversión pública y privada para el estudio y contención del virus ha permitido generar el conocimiento necesario que en otras circunstancias se tardaría más de una década en obtenerlo. El camino para entender completamente al virus todavía es largo, pero el panorama es prometedor.

Agradecimientos

Agradezco a los coordinadores de este libro Dra. Laura Eréndira Gómez Mendoza, Dra. Elizabeth Bautista Rodríguez, Dr. Elías Pezzat Said y al Dr. Fernando Leyva por la oportunidad para escribir este capítulo.

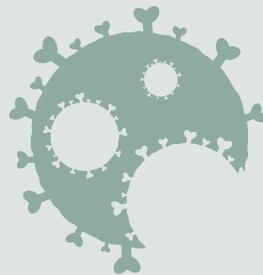
Financiamiento

Para la elaboración de este capítulo, no se contó con ningún financiamiento, ya sea público o privado.

Referencias bibliográficas

- [1] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–70.
- [2] Hidalgo P, Valdés M, González RA. Molecular biology of coronaviruses: An overview of virus-host interactions and pathogenesis. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(1):41–58.
- [3] Artika IM, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon.* 2020;6(8):e04743.
- [4] Maier HJ, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses: Methods and protocols. *Coronaviruses Methods Protoc.* 2015;1282(1):1–282.
- [5] Docea AO, Tsatsakis A, Albuлесcu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med.* 2020;45(6):1631–43.
- [6] El-Sayed A, Kamel M. Coronaviruses in humans and animals: the role of bats in viral evolution. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28(16):19589–600.
- [7] Choe H, Farzan M. How SARS-CoV-2 first adapted in humans. *Science (80-).* 2021;372(6541):466–7.

- [8] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev.* 2020;7(6):1012–23.
- [9] Lau K, Yu W, Chu C, Lau S, Sheng B. Infection by SARS Coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):2–4.
- [10] Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res.* 2008;133(1):4–12.
- [11] Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
- [12] Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: generalidades, origen y avances en el tratamiento. *Gac México.* 2021;157(1):88–93.
- [13] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1686–97.
- [14] Jo WK, Drosten C, Drexler JF. The evolutionary dynamics of endemic human coronaviruses. *Virus Evol.* 2021;7(1):1–12.
- [15] Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and Covid-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–54.
- [16] Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;0(0):1–10.
- [17] Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3:237–61.
- [18] Chathappady House NN, Palissery S, Sebastian H. Corona Viruses: A Review on SARS, MERS and Covid-19. *Microbiol Insights.* 2021;14:117863612110024.
- [19] Singh D, Yi S V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Exp Mol Med.* 2021;53(4):537–47.
- [20] Wu A, Wang L, Zhou HY, Ji CY, Xia SZ, Cao Y, *et al.* One year of SARS-CoV-2 evolution. *Cell Host Microbe.* 2021;29(4):503–7.
- [21] Singh J, Rahman SA, Ehtesham NZ, Hira S, Hasnain SE. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. *Nat Med.* 2021;
- [22] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. Covid-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91–8.
- [23] Santos-López G, Cortés-Hernández P, Melgarejo de Gante F, Vallejo-Ruiz V. Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2): características estructurales, moleculares y ciclo replicativo. En: Bautista Rodríguez E, Santos López G, Covarrubias Salvatori VG (Coord.). *Impacto del SARS-CoV-2/Covid-19: un enfoque interdisciplinario.* En prensa.
- [24] Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the Covid-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–8.
- [25] Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(3):113–9.
- [26] Abdelaziz OS, Waffa Z. Neuropathogenic human coronaviruses: A review. *Rev Med Virol.* 2020;30(5):1–11.
- [27] Riel D Van, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: A shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J Pathol.* 2015;235(2):277–87.
- [28] Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of Covid-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179–84.
- [29] Wouk J, Rechenchoski DZ, Rodrigues BCD, Ribelato EV, Faccin-Galhardi LC. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch Virol.* 2021;166(3):733–53.



Manifestaciones neurológicas del Covid-19

Resumen

Osorio-Antonio, Federico^{1, 2*};
Bautista-Rodríguez, Elizabeth²;
Rojas-Quintana, Mayra Esther²;
Gálvez-Romero, José Luis³

1. Departamento de Genética Médica, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México
2. Facultad de Biotecnología, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México
3. Departamento de Investigación Hospital Regional ISSSTE Puebla

Correspondencia: *Osorio Antonio Federico 0000-0002-3841-2663, federico.osorio@upaep.edu.mx; Tel. 2461339884

La enfermedad del coronavirus (Covid-19) ocasionada por el betacoronavirus SARS-CoV-2 afecta principalmente al pulmón, sin embargo, también daña otros órganos como el sistema nervioso central y periférico. Se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 tiene la capacidad de llegar al sistema nervioso (neuroinvasión) por vía retrógrada (neuronal) y anterógrada (axonal), además que el daño ocasionado se produce también de forma indirecta por la disminución del aporte de oxígeno y por la hiperactivación del sistema inflamatorio, por ejemplo, la *microglía*. El 84% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas que se dividen en centrales, periféricas o musculoesqueléticas, y deterioran en gran medida la condición del paciente. En la práctica clínica, se ha reportado que los pacientes con Covid-19 desarrollan uno o más problemas neurológicos que van desde cefalea, hasta hemorragia cerebral. En el presente trabajo se desglosan y analizan las principales manifestaciones neurológicas asociadas al Covid-19 reportadas hasta el momento.

Palabras clave:

Covid-19, SARS-CoV-2, manifestaciones neurológicas.

1. Introducción

La pandemia actual de Covid-19, causada por un betacoronavirus SARS CoV-2, se ha convertido en el principal problema de salud pública en el siglo XXI. Previamente se habían identificado brotes de infección por otros coronavirus, por ejemplo, en el 2002 se identificó un brote similar, causado por el virus SARS-CoV y en 2012 otro por el virus MERS-CoV. Covid-19 tuvo su origen en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019, donde se reportaron pacientes con las características clínicas de la neumonía, después se identificó el virus causante de la enfermedad, en su momento denominado 2019-nCov y finalmente llamado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como SARS-CoV-2. El 30 de enero de 2020, la OMS declaró formalmente la epidemia como una emergencia de salud pública. Desde entonces se ha extendido a todo el mundo y ha afectado a millones de personas y ocasionando miles de muertes. Sin duda representa un reto para los sistemas de salud y los gobiernos de todos los países (1, 2).

2. Características clínicas y epidemiológicas

Los coronavirus pertenecen a 4 subgrupos principales, alfa, beta, gamma y delta. Al subgrupo de los betacoronavirus pertenecen CoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, todos con la capacidad de infectar a la población humana. El genoma de SARS-CoV-2 es de tipo ARN de sentido positivo de una sola cadena, codifica para proteínas no estructurales y proteínas estructurales como la proteína N (de la nucleocápside), la proteína M (de la membrana), la proteína S (del inglés *spike*) y la proteína E (de la envoltura) (1, 3). Los reportes indican que muy probablemente el reservorio natural del SARS-CoV-2 es el murciélago y el intermediario el pangolín (3). El virus se transmite a través de gotas y fómites durante

el contacto cercano entre individuos infectados y no infectados sin protección, existe la posibilidad de transmitirse por aerosoles en instalaciones cerradas, sobre todo donde se realizan procedimientos médicos. La entrada del coronavirus al huésped está mediada por la glicoproteína pico (proteína S), que se une a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) presentes casi de forma ubicua en todos los tejidos: mucosa nasal, epitelio del tracto respiratorio, parénquima pulmonar, tracto gastrointestinal, tracto renal y urinario, endotelio vascular, tejidos linfoides, órganos reproductores y sistema nervioso central. Una vez en el interior de la célula huésped, el virus inicia su replicación, y la aparición de los síntomas de infección surgen generalmente después de un periodo de incubación de 5 días en promedio, con un rango de 1 a 14 días (2, 3, 4).

Las manifestaciones clínicas del Covid-19 pueden presentarse desde una enfermedad leve y moderada hasta un cuadro severo y crítico que requiere soporte vital. Pueden ocurrir también casos asintomáticos, los cuales tienen mayor riesgo de contagiar y propagar la enfermedad (5). El 80% de la población cursa la enfermedad de forma leve a moderada como un cuadro gripal con una recuperación sin complicaciones en un lapso de 10 a 14 días. Los síntomas más comunes son fiebre, tos, cefalea, mialgias, artralgias, fatiga, dolor de garganta, escalofríos, anosmia, disgeusia y anorexia, diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómito. Existen factores de riesgo que predisponen a la gravedad entre los cuales se han descrito ser mayor de 65 años, tener obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, neumopatías, nefropatías y hepatopatías (5). Alrededor del 20% de quienes han sido infectados cursan un cuadro grave que requerirán hospitalización y alrededor del 5%, presentará un síndrome de dificultad respiratoria aguda y requerirán ventilación mecánica. El síndrome de dificultad respiratoria y la falla orgánica múltiple lleva a los pacientes a la muerte (5).

3. Manifestaciones clínicas extra respiratorias

EL Covid-19 afecta predominantemente el sistema respiratorio, sin embargo, por la afinidad que tiene con ACE2, la distribución de estos receptores se encuentra de forma casi ubicua en el epitelio de vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, células renales y células del intestino delgado. Se teoriza que el SARS-CoV-2 tiene otros órganos blancos. Según reportes recientes, los pacientes con Covid-19 también presentan síntomas y signos extra respiratorios, los cuales incluyen síntomas y signos cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis y opresión torácica; síntomas gastrointestinales: anorexia, diarrea, náuseas vómito, dolor abdominal y elevación de transaminasas, falla renal aguda; manifestaciones oculares como conjuntivitis, cutáneas: erupción eritematosa, urticaria, acroisquemia; a nivel hematológico: linfopenia

trombocitopenia, trastornos de la coagulación y elevación de anticuerpos antifosfolípidos (6). Uno de los órganos más afectados después del sistema respiratorio es el sistema nervioso central y periférico, con síntomas neurológicos agudos, incluso, se ha propuesto como detonante de enfermedades neurodegenerativas en pacientes predispuestos. La prevalencia de sintomatología extrapulmonar se muestra en la Figura 1 (6, 7, 8).

4. Fisiopatología de las manifestaciones neurológicas

El sistema nervioso tiene mecanismos de protección contra las infecciones virales, como la barrera hematoencefálica y respuestas inmunes específicas (9) que le confieren alta protección; sin embargo, hay varios reportes de evidencia acerca del neurotropismo del

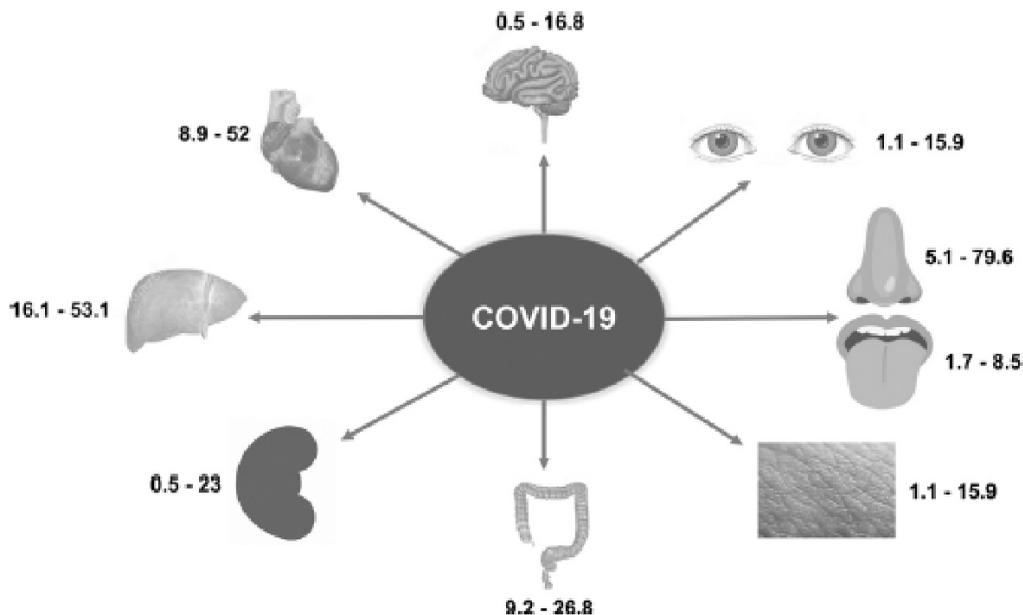


Figura 1. Rangos de prevalencia (%) de manifestaciones extrapulmonares en pacientes con Covid-19, por órgano/sistema.
Fuente: Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. *Extra-respiratory manifestations of Covid-19.* 2020;(January).

virus SARS-CoV-2. Básicamente se han descrito dos rutas por las que los virus causan neuroinvasión: la ruta del torrente sanguíneo vía retrógrada y la neuronal vía anterógrada. La entrada por vía hematogena se hace a través de la infección de células del endotelio de la barrera hematoencefálica, desde donde tiene acceso libre, o a través de la infección de leucocitos para su diseminación en el sistema nervioso. También se ha documentado que puede infectar a monocitos y macrófagos para movilizarse posteriormente a través de la barrera hematoencefálica, ya que la permeabilidad puede estar aumentada en algunos casos como en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (10). La segunda vía de entrada es la vía axonal. Otros virus como la varicela zóster, infectan a las neuronas desde la periferia y utilizan los axones para llegar al sistema nervioso central (10). Por otra parte, se demostró que el coronavirus SARS-CoV tiene la

capacidad de invadir el Sistema Nervioso Central (SNC). Los datos de la virulencia de los coronavirus parecen ser más drásticos, por ejemplo, el coronavirus humano HCoV (11) está relacionado a la desmielinización, es así que coronavirus murinos han sido usados como modelos de esclerosis múltiple por su capacidad de activar a células T e inducir desmielinización (12, 13).

Esto puede ocurrir por un lado desde las neuronas receptoras olfativas que extienden sus axones a través de la placa cribiforme hacia el bulbo olfatorio, por otro lado, se ha descrito que también puede entrar desde el nervio neumogástrico que inerva a los pulmones, Figura 2 (9, 10, 14, 15).

Una vez alcanzado el sistema nervioso central, la primera línea de defensa es la activación de la microglía, fagocitos mononucleares del cerebro, lo cual propicia eventos inflamatorios. La neuroinflamación es condicionada por la secreción de citocinas como interleucina 6, interleucina 2, interleucina 7, interferón gamma, proteína inducible 10, proteína 1 quimioatrayente de monocitos, proteína 1- α inflamatoria de macrófagos y factor de necrosis tumoral- α , que conduce a una tormenta de citocinas ocasionando la sintomatología neurológica. Se ha observado que el periodo de latencia del virus es suficiente para que este destruya las neuronas medulares (2, 8, 9).

El daño al sistema nervioso por SARS-CoV-2 puede estar dado por dos mecanismos indirectos: la lesión cerebral hipóxica y por daño inmunomediado. La lesión hipóxica es secundaria a la neumonía e hipoxemia sistémica, que condicionan vasodilatación periférica, hipercapnia, hipoxia, activación del metabolismo anaerobio, acumulación de metabolitos tóxicos, teniendo como consecuencia edema cerebral y daño neurológico. El daño inmunomediado se debe principalmente a la tormenta de citocinas que causa daño vascular, activación del sistema de complemento y cascada de la coagulación, coagulación intravascular diseminada y finalmente daño al sistema nervioso (16).

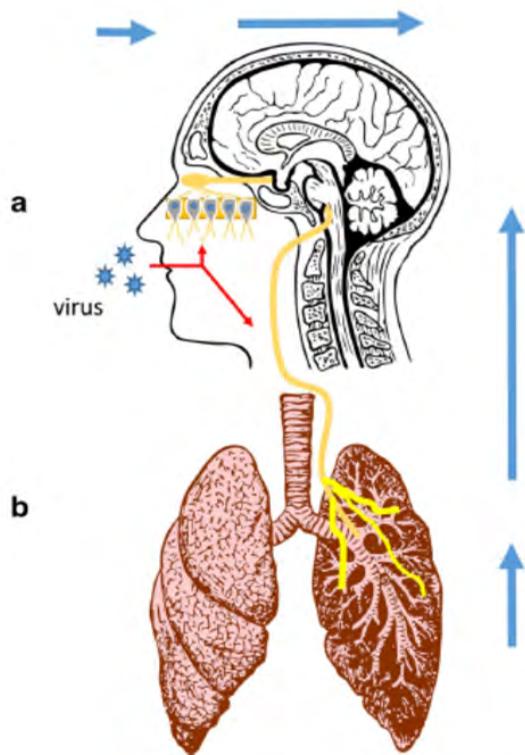


Figura 2. Vías de neuroinvasión anterógrada.

Fuente: Traducido de; Yachou Y. Neuroinvasión, neurotrópica, y neuroinflamatorios eventos de SARS-CoV-2: entendiendo las manifestaciones neurológicas en Covid-19 pacientes. 2020.

5. Manifestaciones neurológicas

Gradualmente, con el aumento del número de pacientes en todo el mundo, los síntomas neurológicos reportados aumentan. De acuerdo con algunos reportes iniciales, alrededor del 35% de los pacientes infectados por Covid-19 presentan síntomas neurológicos, sin embargo, reportes recientes afirman la presencia de estos síntomas entre 45.5% a 84% de los pacientes. Los datos clínicos neurológicos descritos se dividen en tres categorías, a) centrales, b) periféricos y c) musculoesqueléticos (16, 17, 18, 19).

Los síntomas reportados asociados al sistema nervioso central incluyen: cefalea, mareos, alteración del estado de conciencia, pérdida de memoria a corto plazo, enfermedad cerebrovascular aguda, epilepsia, ataxia, encefalomiелitis aguda diseminada, mielitis transversa, encefalitis viral y encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda (16, 18, 20, 21, 22).

El delirio es otro síntoma reportado, sobre todo en pacientes dentro de la unidad de cuidados intensivos. Puede ser considerado como un signo temprano de neuroinfección, es más frecuente en pacientes con edad avanzada, el tratamiento farmacológico es la sedación (23).

Los síntomas asociados al sistema nervioso periférico son hipogeusia/ageusia, hiposmia/anosmia, disautonomía, parálisis facial, parestesias, neuralgia y el síndrome de Guillain Barré (18). La anosmia y ageusia se presentan generalmente al inicio de la enfermedad, de manera brusca sin síntomas nasales, como obstrucción o secreción nasal, y en ocasiones se han observado en pacientes asintomáticos. La recuperación del olfato y el gusto es gradual en la medida que se recuperan de la enfermedad. Se presenta debido a invasión viral del neuroepitelio y a neuritis del nervio olfatorio (18, 22, 24).

Tabla 1. Casos en los que la primera manifestación de Covid-19 fue de tipo neurológica.

Autores/Año	No. De pacientes	Edad y género	Análisis	Manifestaciones	Imagen	Antecedentes	Ventilación mecánica
Moriguchi et al. 2020	1	24 años, hombre	Muestra faríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: negativa. Espécimen de fluido cerebroespinal para SARS-CoV-2 RT-PCR: positivo.	Neumonía, cefalea, fatiga, fiebre, dolor de garganta, rigidez de nuca, alteración del estado de conciencia, crisis epilépticas generalizadas.	Resonancia magnética de cráneo: Recuperación de inversión atenuada de fluido, hiperintensidad del lóbulo temporal mesial y del hipocampo. Imágenes por resonancia magnética ponderada por difusión, hiperintensidad por toda la pared del cuerno inferior del ventrículo lateral	Ninguno	Sí
Xiang et al. 2020	1	56 años, hombre	Secuencia genética de espécimen de fluido cerebroespinal para SARS-CoV-2 RT-PCR: positivo.	Covid-19, encefalitis.	Tomografía computarizada de cráneo: sin hallazgos anormales, aunque la sensibilidad y especificidad de este estudio es baja.	-	-

Duong <i>et al.</i> 2020 Huang <i>et al.</i> 2020	1	41 años, mujer	Muestra faríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva. Especimen de fluido cerebroespinal SARS-CoV-2 RT-PCR: positivo.	Cefalea, fiebre, letargia, crisis epilépticas y menin-gismo, confusión, alucinaciones.	Tomografía computarizada de cráneo: sin hallazgos anormales. Radiografía seriada de tórax y tomografía de tórax fueron normales.	Diabetes	No
Mondolfi <i>et al.</i> 2020	1	74 años, hombre	Muestra faríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR negativo. Especimen de fluido cerebroespinal SARS-CoV-2 RT-PCR Negativo (post-mortem). Microscopía electrónica positiva para partículas virales esféricas pleomórficas 80-110 nm de secciones del cerebro del lóbulo frontal (post-mortem). SARS-CoV-2 RT-PCR positive (post mortem).	Covid-19, fiebre, confusión, agitación, fibrilación atrial de inicio reciente.	Tomografía computarizada de cráneo: hipodensidades subcorticales y periventriculares dispares sin cambio en comparación con tomografía de 6 meses antes (reportes previos demuestran que este estudio tiene baja especificidad y sensibilidad).	Sin información	-
Wichmann <i>et al.</i> 2020	4	No aplica	SARS-CoV-2 RT-PCR de muestra de tejido pulmonar, positivo (post-mortem). SARS-CoV-2 RT-PCR de muestra de tejido cerebral positivo (post-mortem).	Covid-19	N. A.	N. A.	-
Vollono <i>et al.</i> 2020	1	78 años, mujer	Muestra nasofaríngea y orofaríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva.	Crisis epiléptica, afasia, parálisis del nervio facial derecho, movimientos mioclónicos de párpado derecho, labio superior y fiebre.	Tomografía computarizada de cráneo: sin hallazgos anormales. Radiografía de tórax: normal.	Hipertensión y epilepsia postencefalítica bien controlada	No
Yin <i>et al.</i> 2020	1	64 años, hombre	Muestra faríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva.	Fiebre, insomnio, parestesias musculares, letargia.	Tomografía de tórax: múltiples opacidades en vidrio esmerilado, con múltiples sombras similares a cordones fibrosos en ambos pulmones.	Ninguno	No

Dugue <i>et al.</i> 2020	1	6 semanas, hombre	Muestra nasofaríngea y anal para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva. Especimen de fluido cerebroespinal, suero y plasma para SARS-CoV-2 RT-PCR: negativo.	Fiebre, tos, parálisis de la mirada conjugada y síndrome piramidal.	Resonancia magnética de cráneo con y sin contraste: normal.	Nacimiento sin complicaciones	No
Batum <i>et al.</i> 2020	1	50 años, mujer	Muestra nasal para SARS-CoV-2 RT-PCR: negativa.	Debilidad en ambas piernas, retención urinaria, fiebre y tos.	Resonancia magnética de médula espinal: lesión desmielinizante de C3 al cono medular, tomografía computarizada de tórax: áreas localizadas de consolidaciones en segmentos basales de ambos pulmones, imagen en vidrio esmerilado, broncogramas aéreos.	Ninguno	No
Karambelkar <i>et al.</i> 2020	2	32 años, hombre 82 años, hombre	Prueba para Covid-19 positiva (no se especifica tipo) Prueba para Covid-19 positiva (no se especifica tipo)	Fiebre, hipogeusia, crisis epilépticas. Disnea, debilidad generalizada y temblor de ambas manos, un episodio de crisis epilépticas.	Radiografía de tórax: infiltrados bilaterales. Tomografía computarizada de tórax: opacidades en vidrio esmerilado bilaterales. Tomografía computarizada de tórax: opacidades en vidrio esmerilado bilaterales.	Ninguno Fibrilación atrial e hipertensión	Sí Sí
Lanier <i>et al.</i> 2020	1	58 años, hombre	Muestra nasofaríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva.	Episodio de psicosis aguda.	No se realizó	Enfermedad coronaria, hepatitis C, enfermedad del hígado y ansiedad	No
Butt <i>et al.</i> 2020	1	77 años, hombre	Muestra orofaríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva	Estado confusional.	Radiografía de tórax: opacidades en zona basal y apical derecha.	Ninguno	No
Povlow <i>et al.</i> 2021	1	30 años, hombre	Prueba para Covid-19 positiva (no se especifica tipo).	Náusea, vómito, dislalia, disartria y ataxia.	Tomografía computarizada de tórax: opacidades bilaterales compatibles con neumonía multifocal.	Ninguno	No
Dinkin <i>et al.</i> 2020	2	36 años, hombre 71 años, mujer	Muestra nasal para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva. Muestra nasal para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva.	Síndrome de Weber, fiebre, tos y mialgias. Diplopía, Incapacidad de abducción del ojo derecho, tos y fiebre.	Radiografía de tórax: sin anormalidades. Radiografía de tórax: opacidades bilaterales.	Estrabismo infantil Hipertensión	No No

Rábano-Suárez et al. 2020	3	63 años, hombre	Prueba SARS-CoV-2 RT-PCR, no realizada, se hizo diagnóstico clínico y por imagen.	Fiebre, anosmia, disnea, extrapiramidismo y discinesias.	Radiografía de tórax: infiltrados intersticiales difusos y bilaterales. Radiografía de tórax: neumonía bilateral. No reportado.	Ansiedad	Sí No No
		88 años, mujer	Muestra nasofaríngea para SARS-CoV-2 RT-PCR: positiva.	Anosmia, fiebre, disnea, hipersomnias, distonías.		Hipertensión e hipotiroidismo	
		76 años, hombre	Prueba SARS-CoV-2 RT-PCR, no realizada, se hizo diagnóstico clínico y por imagen.	Fiebre, anosmia, ageusia, mialgias, discinesias y disnea.		Ninguno	

6. Principales manifestaciones de daño neurológico por SARS-CoV-2

Cefalea

La cefalea es una de las manifestaciones más frecuentes, se presenta hasta en el 40% de los pacientes con infección activa por SARS-CoV-2 (36). Aunque aún se desconoce el mecanismo, se cree que pueda deberse a una meningitis viral, sobre todo en quienes tienen alguna enfermedad grave, la cual se acompaña de deterioro del estado de conciencia (37).

Encefalomiелitis

La encefalomiелitis es una de las manifestaciones más frecuentes del daño neurológico por SARS-CoV-2, con reportes que van del 18% al 40% (45, 47). Se puede acompañar de cefalea, fiebre y alteraciones del estado de alerta (39). Existen varios reportes de compromiso encefálico por SARS-CoV-2: una mujer de 50 años con fiebre, tos y alteraciones del estado de alerta, a quien se le documentaron a través de resonancia magnética cerebral (RMC), lesiones hemorrágicas en el tálamo, lóbulos temporales y regiones subinsulares (38). También un hombre de 74 años con múltiples

comorbilidades (fibrilación auricular, enfermedad cerebral multi-infarto y enfermedad de Parkinson) presentó cefalea intensa, así como encefalopatía grave. Se documentó en la tomografía de cráneo encefalomalacia, el electroencefalograma con ondas difusas y focales en los lóbulos temporales; el líquido cefalorraquídeo con datos sugestivos de encefalitis vital (4 células, discreta elevación de las proteínas y glucosa normal) (39). Por otro lado, un hombre de 24 años, además de presentar fiebre, debutó con crisis epilépticas y deterioro del estado de alerta, manifestó signos de meningismo y, a pesar de que la tomografía de cráneo fue normal, en la RMC se detectaron imágenes hiperintensas en la región mesial del lóbulo temporal derecho y en el hipocampo, ambos sugestivos de ventriculitis y encefalitis (40).

Enfermedad vascular cerebral

La frecuencia de presentación en series de casos hospitalizados va del 2.8% al 8% (41). La mayoría de los reportes coinciden que los factores desencadenantes para la enfermedad vascular cerebral son el daño del endotelio vascular y el estado procoagulante de Covid-19 (42). También se ha descrito en pacientes con miocarditis viral; la posibilidad de vasculitis mediada por sobre expresión de los receptores ACE-2 y del compromiso de la circulación cerebral,

tanto venosa como arterial, contribuyen a la formación de coágulos y/o hemorragia cerebral (43). Los casos reportados de enfermedad vascular cerebral por Covid-19 son isquémicos y hemorrágicos, en la mayoría de las ocasiones, las manifestaciones clínicas iniciales son disimuladas por encefalopatía, por lo cual es probable que exista un importante subdiagnóstico de esta complicación neurológica (44, 45).

Mielitis aguda

Se sospecha de mielitis aguda en caso de parálisis flácida y pérdida de la sensibilidad de las extremidades. Es probable que se manifieste en la fase hiperinflamatoria de la enfermedad, ya que se piensa que estas manifestaciones coinciden con altas concentraciones de ferritina, proteína C reactiva, proteína amiloidea sérica A e IL-6 (46).

Miositis

La mayoría de los pacientes (35% a 50%) con síntomas del Covid-19 refieren dolor muscular intenso, por lo cual es importante medir enzimas sugestivas de daño muscular (creatinin fosfoquinasa y aspartato aminotransferasa), ya que puede haber rhabdomiolisis y, en consecuencia, incrementar el riesgo de daño renal (48, 49). El daño muscular se puede presentar en el caso de enfermedad severa en un 19% y en el caso de enfermedad leve en un 4.8% (45). No es claro si el daño se relaciona con afectación muscular directa por el virus, por la elevación de las citocinas pro-inflamatorias o por ambas; incluso es muy probable que las manifestaciones de dolor y debilidad puedan estar relacionadas tanto con miopatía como con neuropatía (13).

7. Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré se caracteriza por debilidad súbita, ascendente y progresiva de las extremidades inferiores, así como ausencia de reflejos; razón por la cual también se le conoce como poliradiculoneuropatía periférica. Existen casos reportados en diversas partes del mundo. El diagnóstico se ha integrado a través del comportamiento clínico y electromiografía, la mayoría de los casos han sido tratados con la administración de gammaglobulina humana endovenosa (50, 51, 52). Los casos de Guillain-Barré asociados con Covid-19 inician de 5 a 10 días después del inicio de los síntomas y se manifiestan con debilidad de las piernas, debilidad facial y parestesias; posteriormente se presenta debilidad progresiva de las extremidades inferiores (53). Cabe resaltar que también se han reportado casos de Síndrome de Miller-Fisher, una variante del síndrome de Guillain-Barré, caracterizada por arreflexia y parálisis ocular(54).

8. Conclusiones

En la práctica clínica, se ha reportado que los pacientes con Covid-19 desarrollan uno o más problemas neurológicos como cefalea, mialgias, anosmia, encefalopatía, mareo, encefalitis, encefalopatía necrotizante hemorrágica cerebral, ictus, crisis epilépticas, rhabdomiolisis y síndrome de Guillain-Barré. Además, en los individuos que cursan la enfermedad, así como en pacientes recuperados, presentan problemas de memoria, atención, ansiedad y depresión. Los efectos sobre el sistema nervioso parecen estar asociados a la disminución del aporte de oxígeno al cerebro, pero también en la capacidad de SARS-CoV-2 para infectar células nerviosas. Es necesario un manejo adecuado, detección e intervención. Se sigue investigando sobre los mecanismos neurofisiopatológicos de SARS-CoV-2, ya que incluso se ha propuesto al virus como un detonante de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas en personas con predisposición.

Referencias bibliográficas

- [1] Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, *et al.* An overview of Covid-19. 2020;21(5):343–60.
- [2] Kumar M, Thakur AK. Neurological manifestations and comorbidity associated with Covid-19: an overview. 2020;(December 2019).
- [3] Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. Vol. 10, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. p. 1–17.
- [4] Yavarpour-bali H, Ghasemi-kasman M. Update on neurological manifestations of Covid-19. 2020;(January).
- [5] Romano CM, Chebabo A, Levi JE. Past, present, and future of Covid-19: A review. *Brazilian J Med Biol Res*. 2020;53(9):1–8.
- [6] Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. Extra-respiratory manifestations of Covid-19. 2020;(January).
- [7] Behzad S, Aghaghazvini L, Reza A, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of Covid-19: Radiologic and clinical overview. 2020;(January).
- [8] Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of Covid-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–5.
- [9] Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in Covid-19 patients. *Neurol Sci*. 2020;41(10):2657–69.
- [10] Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of Covid-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020;267(8):2179–84.
- [11] Boucher A, Desforges M, Duquette P, Talbot PJ. Long-term human coronavirus-myelin cross-reactive T-cell clones derived from multiple sclerosis patients. *Clin Immunol*. 2007;123(3):258–67.
- [12] Trandem, K; Anghelina, D; Zhao, J; Perlman S. Regulatory T cells inhibit T cell proliferation and decrease demyelination in mice chronically infected with a coronavirus. *Immunology [Internet]*. 2010;23(1):1–7.
- [13] Bender SJ, Weiss SR. Pathogenesis of murine coronavirus in the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2010;5(3):336–54.
- [14] Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. Covid-19 and SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. Vol. 140, *World Neurosurgery*. 2020. p. 49–53.
- [15] Baig AM. Neurological manifestations in Covid-19 caused by SARS-CoV-2. 2020;(March):499–501.
- [16] Ahmad I, Azam F. Neurological manifestations and complications of Covid-19 : A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020;77:8–12.
- [17] Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with Covid-19 : a review and a call for action. *J Neurol*. 2020;(0123456789):10–3.
- [18] Niazkar HR. The neurological manifestations of Covid-19 : a review article. 2020;1667–71.
- [19] Khattoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of Covid-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol*. 2020;26(5):619–30.
- [20] Asadi-pooya AA. Central nervous system manifestations of Covid-19: A systematic review. 2020;(January).
- [21] Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of Covid-19: A systematic review and current update. 2020;(May):14–22.
- [22] Montalvan V, Lee J, Bueso T, Toledo J De, Rivas K. Neurological manifestations of Covid-19 and other coronavirus infections: A systematic review. 2020;(January).
- [23] Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. Covid-19 : ICU *delirium* management during SARS-CoV-2 pandemic. 2020;1–9.
- [24] Pinna P, Grewal P, Hall JP, Tavarez T, Dafer RM, Garg R, *et al.* Journal of the Neurological Sciences Neurological manifestations and Covid-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J Neurol Sci*. 2020;415(May):116969.
- [25] Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2020;94:55–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>

- [26] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
- [27] Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, *et al.* Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699–702.
- [28] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With Covid-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268–77.
- [29] Vollono C, Rollo E, Romozzi M, Frisullo G, Servidei S, Borghetti A, *et al.* Since January 2020 Elsevier has created a Covid-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus Covid-19. The Covid-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- [30] Yin R, Feng W, Wang T, Chen G, Wu T, Chen D, *et al.* Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with *coronavirus disease* 2019. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(10):1782–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25888>
- [31] Dugue R, Cay-Martínez KC, Thakur KT, Garcia JA, Chauhan L V., Williams SH, *et al.* Neurologic manifestations in an infant with Covid-19. *Neurology*. 2020;94(24):1100–2.
- [32] Batum M, Kisabay Ak A, Mavioğlu H. Covid-19 infection-induced neuromyelitis optica: a case report. *Int J Neurosci* [Internet]. 2020;0(0):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1860036>
- [33] Karambelkar P V, Rojulpote CS, Saeed F, Pichiarello C, Patel N, Sharma A. The Neurological Manifestations of Covid-19 – A Case Series. *J Clin Transl Res*. 2020;6(5):187–9.
- [34] Lanier CG, Lewis SA, Patel PD, Ahmed AM, Lewis PO. An Unusual Case of Covid-19 Presenting as Acute Psychosis. *J Pharm Pract*. 2020;1–4.
- [35] Butt I, Sawlani V, Geberhiwot T. Prolonged confusional state as first manifestation of Covid-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1450–2.
- [36] Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Since January 2020 Elsevier has created a Covid-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-company's public news and information website. Elsevier hereby grants permission to make all its Covid-19-r. *Lancet*. 2020;395(April):1315.
- [37] Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P, *et al.* Covid-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020;95(5):221–3.
- [38] Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, *et al.* Generalized myoclonus in Covid-19. *Neurology*. 2020;95(6):e767–72.
- [39] POYIADJI, N., *et al.* Covid-19-associated acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*, 2020.
- [40] FILATOV, Asia, *et al.* Neurological complications of *coronavirus disease* (Covid-19): encephalopathy. *Cureus*, 2020, vol. 12, no 3.
- [41] MORIGUCHI, T., *et al.* & Nakao, A.(2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*.
- [42] MAO, Ling, *et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*, 2020.
- [43] ZHOU, Fei, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 2020, vol. 395, no 10229, p. 1054-1062.
- [44] MADJID, Mohammad, *et al.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA cardiology*, 2020, vol. 5, no 7, p. 831-840.
- [45] HELMS, Julie, *et al.* Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, no 23, p. 2268-2270.
- [46] MAO, Ling, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with *coronavirus disease* 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 2020, vol. 77, no 6, p. 683-690.
- [47] ZHAO, Kang, *et al.* Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *MedRxiv*, 2020.

- [48] CHEN, C., *et al.* Yu H. Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huanf, J., Han, M., Li, S., Lu, X., Zhao, J. & Li, S, Clinical characteristics of 113 deceased patients with *coronavirus disease* 2019: retrospective study. *BMJ* 2020.368:m1091.
- [49] JIN, Min; TONG, Qiaoxia. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with Covid-19. *Emerging infectious diseases*, 2020, vol. 26, no 7, p. 1618.
- [50] HUANG, Chaolin, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 2020, vol. 395, no 10223, p. 497-506.
- [51] ZHAO, Hua, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet Neurology*, 2020, vol. 19, no 5, p. 383-384.
- [52] SEDAGHAT, Z.; KARIMI, N. Síndrome Guillain Barre asociado con la infección por Covid-19: Reporte de un caso. *J. Clin. Neurosci*, 2020, vol. 76, p. 233-235.
- [53] TOSCANO, Gianpaolo, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 382, no 26, p. 2574-2576.
- [54] FIANI, Brian, *et al.* A contemporary review of neurological sequelae of Covid-19. *Frontiers in Neurology*, 2020, vol. 11, p. 640.
- [55] GUTIÉRREZ-ORTIZ, Consuelo, *et al.* Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in Covid-19. *Neurology*, 2020, vol. 95, no 5, p. e601-e605.

Principales aspectos clínicos de la enfermedad por coronavirus de 2019 (Covid-19)

Resumen

Santos-López, Gerardo^{1*};
Márquez-Domínguez, Luis¹;
Melgarejo de Gante, Fidel¹;
Pelayo, Rosana³;
Vallejo-Ruiz, Verónica¹;
Cortés-Hernández, Paulina²

¹Laboratorio de Biología Molecular y Virología.

²Laboratorio de Biología Celular.

³Laboratorio de Oncoinmunología, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social; Metepec, Puebla, México.

*Correspondencia: Santos López Gersdo, ORCID: 0000-0002-3793-3117. Tel (fax): 01 24 44 44 01 22; C.e.: gerardo.santos.lopez@gmail.com

Palabras clave:

Covid-19, coronavirus, SARS-CoV-2, neumonía, tormenta de citocinas.

A finales de 2019 emergió en China un nuevo virus causante de infección en seres humanos. Se trata de un miembro de la familia *Coronaviridae*, que fue nombrado SARS-CoV-2. Es causante de una infección respiratoria aguda denominada Covid-19 (del inglés: *coronavirus disease 2019*) que puede progresar a neumonía. El Covid-19 se presenta con signos y síntomas leves que pueden incluir fiebre, tos seca, cefalea, dolor de garganta, fatiga, dificultad para respirar, diarrea y anosmia. En algunos casos los síntomas son tan leves que pasan desapercibidos; otros tienen un claro cuadro respiratorio que se controla sin necesidad de hospitalización. Sin embargo, cerca del 20% de los casos se agravan y pueden presentar neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, tormenta inflamatoria de citocinas, insuficiencia renal, choque séptico y falla multiorgánica. La letalidad de la infección se ha calculado, a principios de 2022, en aproximadamente 1.5%. La edad (mayores de 60 años) y las comorbilidades como diabetes, hipertensión, obesidad y enfermedad renal crónica aumentan el riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad, de ser hospitalizado y de fallecer. Sin embargo, hay una proporción importante de pacientes menores de 60 años, sin comorbilidades que pueden ser remitidos a cuidados intensivos, en los que el desenlace puede ser fatal. Una buena proporción de los pacientes recuperados de la infección aguda puede presentar efectos de largo plazo, como la necesidad de oxigenación o problemas neurológicos. En

este capítulo se revisarán algunos de los aspectos más relevantes de la presentación clínica del Covid-19.

1. El brote del nuevo virus

El 31 de diciembre de 2019, China reportó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la presencia de un brote de infección respiratoria grave en la ciudad de Wuhan, capital de Hubei (1). Después de descartar los virus respiratorios circulantes en la región, en la segunda semana de enero, varios grupos de científicos chinos identificaron como agente etiológico responsable a un miembro de la familia *Coronaviridae* (2, 3). Este nuevo virus se ubicó dentro del género Betacoronavirus, donde se encuentran también los coronavirus causantes del síndrome respiratorio grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), todos relacionados con infección respiratoria grave en población humana (2, 3). El virus recién descubierto se nombró oficialmente como “Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave” o “SARS-CoV-2” (4). La infección por este virus se denominó oficialmente enfermedad por coronavirus de 2019 o Covid-19 (*coronavirus disease 2019*) (5).

2. Diagnóstico

La infección por SARS-CoV-2 se confirma a través de la detección del ARN viral mediante pruebas moleculares como la transcripción inversa acoplada a reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) en tiempo real, usualmente en muestras respiratorias como exudados orofaríngeos y nasofaríngeos. Sin embargo, se han encontrado secuencias virales en esputo, lavado broncoalveolar, sangre y heces (6-8). Este método tiene una gran sensibilidad y es el recomendado por la OMS para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Es necesario tomar en cuenta algunas consideraciones; una prueba negativa no descarta completamente

la ausencia de infección por SARS-CoV-2, ya que es posible que el individuo analizado tenga poco tiempo de haber sido infectado. Un estudio realizado en especímenes procesados por RT-PCR en tiempo real muestra que tras la exposición al virus y antes de la aparición de los síntomas hay varios días en que el porcentaje de resultados negativos oscila entre 100% el día 1 hasta 67% en el día 4. En dicho estudio la proporción de casos positivos fue de 38% el día de inicio de síntomas (9). También se pueden detectar anticuerpos contra SARS-CoV-2 mediante métodos como ELISA, aunque es recomendable solamente como auxiliar en el diagnóstico. Se ha observado que una proporción de los pacientes pueden tener anticuerpos (IgM e IgG) detectables a partir de los días 4 al 6 después de la presentación de síntomas y que 80% son seropositivos 15 días después de iniciados los síntomas (10-12). En uno de estos estudios se informó que algunos pacientes sintomáticos, que fueron negativos por RT-PCR, fueron detectados como positivos mediante ELISA (12).

Desde finales de 2020, varios países autorizaron el uso de pruebas de detección de antígeno viral, las cuales se realizan con muestra de exudado nasofaríngeo. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas son menores que la de RT-PCR, pero tienen la ventaja de que son más rápidas (usualmente menos de 20 minutos) y más baratas. En México, estas pruebas comenzaron a utilizarse de manera generalizada a partir de noviembre de 2020 y fueron una herramienta importante para el seguimiento de la segunda ola de la pandemia (13, 14). La sensibilidad de las pruebas de antígeno se ha calculado entre 60%-70% y la especificidad en cifras cercanas al 99%, sin embargo, estos valores pueden cambiar de acuerdo con la variante circulante en ese momento, por lo cual también las pruebas de antígeno tienen que ajustarse a la variación antigénica durante el pico de infección para ser funcionales (15, 16).

3. Los cuadros clínicos del Covid-19

Como suele ocurrir con las infecciones virales, la infección por SARS-CoV-2 tiene un espectro clínico amplio y puede presentarse desde asintomática hasta fatal. En la mayoría de los casos (aproximadamente el 80%), la infección se presenta con signos y síntomas leves que pueden incluir fiebre, tos seca, cefalea, dolor de garganta, fatiga, dificultad para respirar, diarrea y anosmia (7, 17, 18). En algunos casos los síntomas son tan leves que pasan desapercibidos; otros tienen un claro cuadro respiratorio que se controla sin necesidad de hospitalización. No obstante, alrededor del 20% de los casos se agrava y puede presentar neumonía, síndrome respiratorio agudo grave, tormenta inflamatoria de citocinas, insuficiencia renal, choque séptico, falla multiorgánica y desenlace fatal (7, 17, 19). Estos casos graves son más frecuentes en individuos mayores de 60 años y con comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad respiratoria crónica o enfermedad cardiovascular (20-23).

Los primeros informes publicados mostraron que cerca del 75%-80% de enfermos sintomáticos por SARS-CoV-2 presenta signos y síntomas leves a moderados, mientras que cerca del 15%-20% presenta un cuadro grave que puede requerir hospitalización y el 4% o 5% del total necesita cuidados intensivos (17, 24). La letalidad global de la infección a principios de 2022 se calculó en aproximadamente 1.5% (25).

La infección asintomática puede ocurrir en cerca del 80% o más de los casos (26, 27). De acuerdo con estos datos y los relacionados con las personas infectadas sintomáticas, solamente una pequeña proporción de infectados por SARS-CoV-2 requerirá hospitalización debido a la gravedad de la enfermedad.

4. Impacto de las comorbilidades en la gravedad del Covid-19

El primer estudio que mostró clara y específicamente el impacto de la edad, así como de las comorbilidades, fue publicado en febrero de 2020 e incluyó más de 44 mil pacientes en Hubei, China (19). En este estudio se reportó que la letalidad en los grupos de edad de 70-79 años y mayores de 80 años fue del 8% y 15%, respectivamente, mientras que la enfermedad cardiovascular fue la que más se asoció con letalidad, aproximadamente el 10%; las siguientes comorbilidades en importancia fueron la diabetes (7.3%), la enfermedad respiratoria crónica (6.3%) y el cáncer (5.6%). Los casos fueron ligeramente más frecuentes en hombres (51.4%), pero la tasa de letalidad fue sustantivamente más alta en este género que en el femenino, cuantificados en 2.8% y 1.7%, respectivamente. Estos datos se fueron confirmando conforme la epidemia avanzó en los distintos países. Hoy se sabe que la edad (mayores de 60 años) y las comorbilidades mencionadas aumentan el riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad, de ser hospitalizado y de fallecer. Sin embargo, hay una proporción importante de pacientes menores de 60 años, sin comorbilidades que pueden ser remitidos a cuidados intensivos, en los que el desenlace puede ser fatal (23, 28, 29).

5. Período de incubación y contagiosidad del Covid-19

El período de incubación, que es el tiempo que transcurre entre el momento en que se adquiere el virus y el comienzo de los síntomas, se ha calculado entre 5 y 8 días, aunque se han registrado casos entre 2 y 11 días (30, 31). Las personas infectadas pueden ser contagiosas durante varios días, pues se ha calculado que la presencia del ARN viral en los pacientes puede durar de 17 a 20 días en promedio después del

inicio de síntomas, sin embargo, no ha sido posible encontrar virus activos, mediante cultivo celular, más allá de 9 días. Por lo tanto, se ha propuesto que los pacientes son capaces de contagiar a otras personas desde dos o tres días antes de presentar los síntomas hasta ocho o nueve días después de ser sintomáticos, aunque se estima que la mayoría de los contagios se llevan a cabo dos o tres días antes y después del inicio de síntomas, cuando la carga viral se encuentra más elevada (32, 33).

6. Susceptibilidad de los tejidos a la infección por SARS-CoV-2

La vía de entrada de SARS-CoV-2 y otros coronavirus son esencialmente por vía respiratoria. Se ha demostrado que el virus infecta células que poseen en su membrana la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2), la cual actúa como receptor y se encuentra expresada en tejido respiratorio, tanto en el tracto respiratorio alto (cavidad bucal y otros tejidos), como en el inferior, principalmente en los alvéolos pulmonares; es importante mencionar que también se encuentra en el tejido ocular, por lo cual los ojos pueden ser un punto de entrada del virus. Aunque se ha demostrado que SARS-CoV-2 puede interactuar con otras moléculas en la membrana de las células y que hay enzimas que favorecen sus niveles infecciosos como las proteasas TMPRSS2 y las catepsinas, ACE2 es considerado el factor principal para que se lleve a cabo la infección (34, 35).

La presencia de ACE2 y otros factores, como las enzimas mencionadas en diversos tejidos y órganos, hacen que el virus pueda infectar y diseminarse por diferentes aparatos y sistemas fuera del sistema respiratorio, entre ellos el intestino delgado, la vesícula biliar, el riñón, el testículo, la próstata, el corazón, el bazo, el sistema nervioso central, el tejido adiposo, el endotelio vascular, el pulmón y el hígado. Es decir, el Covid-19, originalmente categorizada como una infección respiratoria, ahora

es considerada como un complejo patológico con potencial de daño multiorgánico (35-38). La Figura 1 ilustra algunas de las características del Covid-19 leve y grave, la detección del ARN viral, grado de infección y algunos aspectos de la respuesta inmunitaria a través de los días.

7. Parámetros bioquímicos alterados

Desde el comienzo de la epidemia se han observado distintos estudios de laboratorio con alteraciones significativas, tales como neutrofilia, elevación de dímero D, lactato deshidrogenasa, recuento de linfocitos, células T CD3 y CD4, AST, prealbúmina, glucosa, lipoproteína de baja densidad, ferritina, creatinina cinasa (CK) y tiempo de protrombina (29, 39); por otro lado, la elevación de procalcitonina, troponina I y creatinina son poco frecuentes (7). Se ha encontrado una relación de factores que se asocian con la presentación grave de la enfermedad y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), por ejemplo, el dímero D >2500 ng/ml, ferritina >2500 ng/ml, proteína C reactiva >200 mg/ml, junto con una saturación de oxígeno <88% y valores elevados en el índice neutrófilos/linfocitos (NLR) (40, 41).

8. Síndrome de hiperinflamación

Se considera que la respuesta inmunitaria desencadenada después de la infección por SARS-CoV-2 es uno de los factores más importantes del cuadro grave por Covid-19.

El proceso de hiperinflamación relacionado con la «tormenta de citocinas» es crítico y, por ello, también se considera que el estado inflamatorio basal elevado en pacientes con problemas metabólicos preexistentes aumenta la probabilidad

de que la respuesta inflamatoria alcance niveles de gravedad muy altos que pueden comprometer el estado fisiológico general y propiciar el daño multiorgánico (43, 44).

La activación de la respuesta inmunitaria innata debido a la invasión de SARS-CoV-2, como ocurre con otros virus respiratorios como los de la influenza, puede inducir la elevación descontrolada de muchas citocinas (tormenta de citocinas) proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleucinas (IL)-1 β , 6 y 8, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Las quimiocinas, como la proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP1), la proteína 10 inducible por interferón tipo I (IP10) y la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP1 α), se encuentran elevadas en pacientes con Covid-19, con niveles más altos en aquellos pacientes críticos (44, 45).

Algunas de las citocinas mencionadas, como la IL-6, se han propuesto como marcadores de pronóstico para los pacientes e incluso como probables blancos farmacológicos. Sin embargo, en los estudios clínicos no se ha encontrado evidencia contundente para su utilización como tratamiento (28, 46).

9. Presentación clínica

Los síntomas pueden agruparse de acuerdo con los órganos, los tejidos o los sistemas que se ven afectados por la infección de SARS-CoV-2. Los principales blancos de la infección son: el sistema respiratorio, el sistema digestivo, el sistema nervioso central y el sistema cardiovascular. Entre las complicaciones se pueden observar SDRA, lesión renal aguda, lesión cardíaca aguda, choque séptico, infecciones

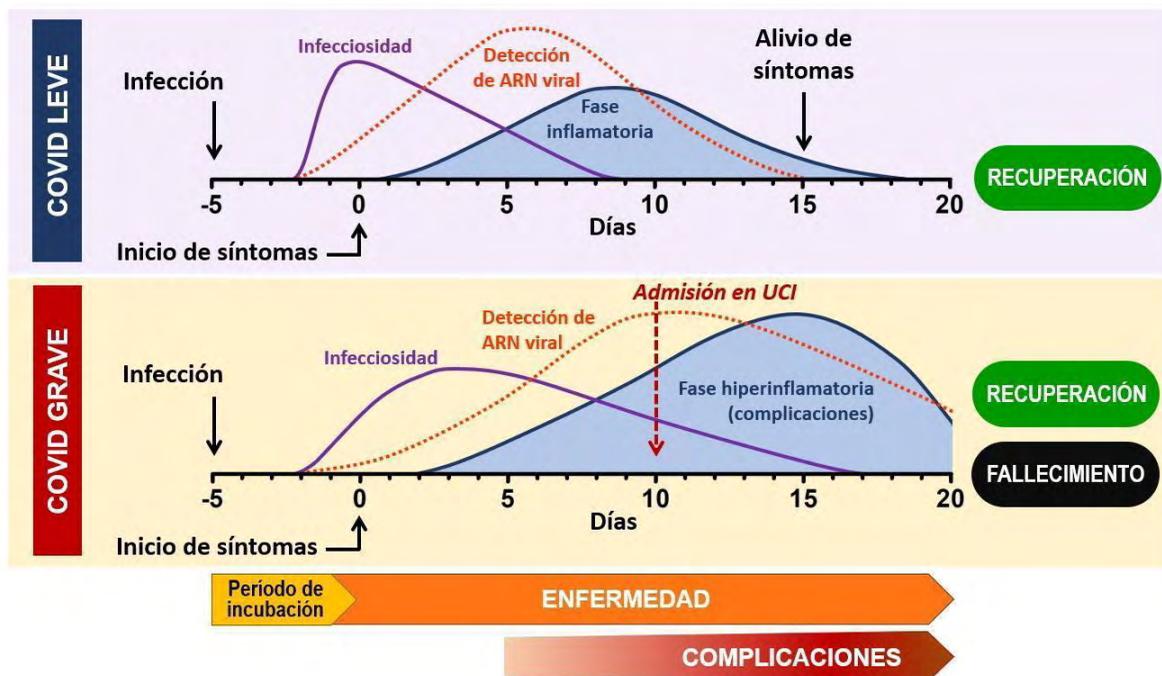


Figura 1. Curso de la infección por SARS-CoV-2 y desarrollo del Covid-19. Los primeros síntomas aparecen entre los 4 y 6 días después de la infección y las personas comienzan a expulsar virus aproximadamente desde dos días antes de la presentación de síntomas. La mayoría de los casos de Covid-19 son leves o moderados (A) y no requieren hospitalización, se suelen presentar síntomas como fiebre, tos, cefalea, malestar general, diarrea, pérdida del olfato y el gusto; una proporción de los casos pueden complicarse (B) y se puede presentar dificultad para respirar, hipoxia, trastornos de la coagulación, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, choque y falla orgánica múltiple (7, 18, 23, 42).

secundarias, falla respiratoria y coagulopatías como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (47, 48). En la Figura 2 se resumen gráficamente algunos de los signos y síntomas en diversos tejidos y sistemas del organismo.

9.1. Manifestaciones respiratorias

Al ser el sitio de entrada, la infección más común es la vía respiratoria. El pulmón es uno de los órganos más afectados y con mayores secuelas después de la recuperación del paciente; de forma inicial se pueden presentar con mayor frecuencia tos seca, disnea, faringodinia y congestión nasal, rinorrea en menor frecuencia, producción de esputo y frecuencia respiratoria aumentada. Después de esta sintomatología, la mayoría de los pacientes pueden recuperarse, sin embargo, una proporción de ellos puede complicarse y evolucionar a síndrome de dificultad respiratoria

aguda grave y neumonía (49,50). Se han descrito casos de infección asintomática; casos con síntomas leves sin evidencia de neumonía en estudios de imagen; casos moderados con síntomas respiratorios que integran una neumonía identificable por imagen; casos graves con síntomas dentro de los que se encuentran la disnea, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en reposo menor de 93% o índice de oxigenación menor 300 mm Hg (49) más una correlación clínica con estudio de imagen que muestra afectación pulmonar de más del 50% y síntomas que se presentan en un estado crítico de la enfermedad como insuficiencia respiratoria con complicaciones, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque y daño multiorgánico que requieren ventilación mecánica y manejo en unidad de cuidados intensivos (51).

Los hallazgos en tomografía computarizada incluyen opacidad en vidrio esmerilado, consolidación, opacidades lineales, engrosamiento de la

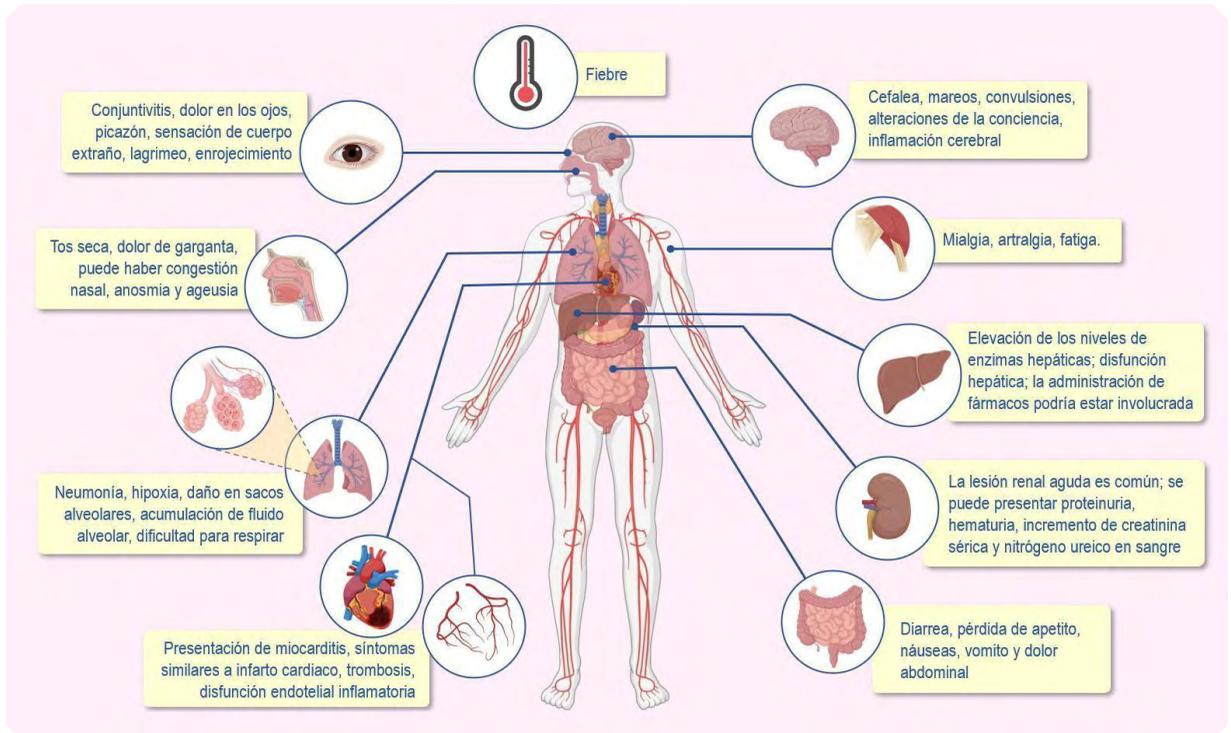


Figura 2. Signos y síntomas del Covid-19 en diversos tejidos y sistemas del organismo.

pared bronquial, signo de halo invertido y patrón de adoquín desordenado; es menos frecuente encontrar derrame pleural y pericárdico (52).

9.2. Manifestaciones gastrointestinales

Un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados con Covid-19 suele presentar síntomas gastrointestinales como diarrea, pérdida de apetito, náuseas, vómito y dolor abdominal (18, 53). En muchos casos los síntomas gastrointestinales pueden presentarse antes de la sintomatología respiratoria y en ausencia de fiebre (17, 28). Se ha reportado también que se pueden presentar casos de infección por SARS-CoV-2 con síntomas gastrointestinales únicamente (54). La infección por SARS-CoV-2 de tejido gástrico, duodenal y rectal, ya ha sido demostrada, así como la presencia de ACE2 y la enzima TMPRSS2, activadora de la espícula viral en estos tejidos (47). En diversos artículos se ha informado sobre la detección de ARN y de partículas virales en heces, por lo cual no se descarta que exista la vía fecal-oral o fecal-respiratoria de transmisión, aunque se desconoce su impacto (8, 53).

Un dato significativo es que hay diversos estudios en los que se reporta la elevación en los niveles de las enzimas hepáticas en pacientes con cuadros graves y que un porcentaje importante de pacientes fallecidos (1%-4%) tenían enfermedad crónica de hígado; por otra parte, se calcula que entre el 14% y 53% de los pacientes presenta disfunción hepática y que el uso de fármacos podría estar también relacionado con el daño (55). Se ha informado en varios estudios que una proporción de pacientes con Covid-19 han presentado pancreatitis aguda. El páncreas es otro de los órganos que expresan las proteínas ACE2 y TMPRSS2, aunque con diferencias en tipos celulares (56). La capacidad de infección de SARS-CoV-2 en este tejido se ha demostrado mediante la identificación de la nucleoproteína viral en células epiteliales ductales intralobulillares e interlobulillares cercanas a los islotes de Langerhans (57).

Durante la infección por SARS-CoV-2, un gran número de pacientes experimenta dolor abdominal, el cual puede ser consecuencia de pancreatitis aguda. SARS-CoV-2 puede afectar el páncreas exocrino; además, puede presentarse pancreatitis hasta en el 32.5% de pacientes con enfermedad grave; por otro lado, entre 7.5% y 17% de los pacientes presentan agrandamiento de páncreas y alteración en los niveles de amilasa o lipasa (56). Es importante mencionar que los niveles de nitrógeno ureico sérico y creatinina se muestran más altos en pacientes con Covid-19 con pancreatitis, lo cual se asocia con un mal pronóstico (58).

En Estados Unidos se ha reportado una prevalencia de 0.27% de pancreatitis en pacientes con Covid-19 (59); mientras que en España un estudio retrospectivo con la participación de 63, 822 pacientes mostró la presencia de pancreatitis aguda del 0.71% (60). Las tasas de hospitalización y mortalidad han sido más altas en pacientes con Covid-19 acompañado de pancreatitis aguda (58). Los datos clínicos sugieren que la infección altera la homeostasis del metabolismo de la glucosa, lo que frecuentemente genera estados hiperglucémicos y cetoacidosis, asociados con Covid-19 grave (56). Estos escenarios plantean la posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 sea considerada un desencadenante de diabetes; respecto a esto, un estudio en Reino Unido ha reportado un aparente aumento en la diabetes tipo 1 de nueva aparición en infantes durante la pandemia, con evidencia de infección o exposición a SARS-CoV-2 en una proporción de las niñas y niños estudiados (61). Por todo ello, es importante identificar cuál es la relación entre el Covid-19 y la diabetes mellitus; es probable que el estudio del páncreas y la infección por SARS-CoV-2 pueda ofrecer algunas respuestas.

9.3. Manifestaciones neurológicas

Entre las manifestaciones neurológicas, la cefalea se presenta con mayor frecuencia, seguida de mareos y en algunos casos alteraciones de la conciencia (7,

29, 62); también se hace evidente la afectación de los órganos de los sentidos y en mayor frecuencia se presenta anosmia y ageusia por afectación de los pares craneales; incluso se puede presentar neuralgia (63, 64). Se presentan también algunas manifestaciones oftálmicas que incluyen conjuntivitis, dolor en los ojos, picazón, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo, enrojecimiento, ojos secos, secreciones oculares y moscas volantes, mismas que se pueden hacer presentes antes de los síntomas respiratorios, simultáneamente o posterior a la resolución de ellos. De igual forma se ha informado de la presencia de lesiones retinianas (29, 39, 65). En autopsias de pacientes fallecidos por Covid-19 se ha detectado el virus en neuronas corticales y hay características patológicas asociadas de infección con infiltrados mínimos de células inmunes, lo cual contrasta con las infecciones de otros virus neurotrópicos como el de Zika, el de la rabia o los de herpes, que se caracterizan por infiltrados de grandes cantidades de células del sistema inmunitario. También se han detectado anticuerpos específicos en líquido cefalorraquídeo de pacientes infectados; incluso, se ha observado que este fluido es capaz de neutralizar la infección en el modelo de organoide cerebral (66).

9.4. Manifestaciones cardiovasculares

Los síntomas cardiovasculares identificados con mayor frecuencia son palpitations y opresión en el pecho (7); dada la fisiopatología del Covid-19, existe un daño al miocardio y al endotelio vascular (28, 29), lo que lleva al paciente a sufrir una lesión cardíaca aguda, hipoxemia, disfunción endotelial y trombogenicidad aunado al daño que puede ser generado por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (67). Es importante mencionar que con la preexistencia de alguna enfermedad cardiovascular aumenta la probabilidad de presentar síntomas graves y complicaciones (68).

9.5. Manifestaciones en sistema renal

La lesión renal aguda (LRA) es una de las complicaciones más comunes en pacientes diagnosticados con Covid-19. Las manifestaciones renales que acompañan la presentación grave de la enfermedad incluyen proteinuria, hematuria, incremento de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre. Sin embargo, la proteinuria ha sido detectada también en pacientes en fases iniciales de la enfermedad (69, 70). La presencia de enfermedad renal aguda y crónica son factores de riesgo fuertemente asociados con el fallecimiento de los pacientes por Covid-19 (23, 70).

9.6. Covid-19 y embarazo

El embarazo es, en sí mismo, es un estado de hipercoagulabilidad e inflamación intravascular, además de un factor determinante de riesgo de eventos tromboembólicos; por lo tanto, el riesgo de enfermedad grave por Covid-19 durante el embarazo puede ser mayor que en la población general. Sin embargo, hasta el momento no existen datos específicos que muestren que las mujeres embarazadas tengan un mayor riesgo de sufrir consecuencias graves por Covid-19 (71). Por otra parte, se ha demostrado la transmisión transplacentaria de la infección por SARS-CoV-2 en las últimas semanas del embarazo: el virus ha sido detectado en líquido amniótico antes de la ruptura de membranas y con mayor presencia de carga viral en tejido placentario (72); se pueden observar hallazgos de infartos vellosos, aglutinación vellosa o arteriopatía decidual generando mala perfusión vascular fetal o trombosis vascular fetal (73), después de la infección placentaria se produce una viremia neonatal con síntomas inespecíficos, entre los que destacan síntomas neurológicos y hallazgos inflamatorios en líquido cefalorraquídeo (72). En un estudio en el que se incluyeron 1471 díadas madre/recién nacido en Estado Unidos, se detectaron 83 madres con IgG o IgM específicas contra SARS-CoV-2; de los 83 recién nacidos, 72 fueron positivos a IgG, lo que sugiere que los anticuerpos maternos podrían tener

un papel importante en la protección neonatal contra la infección por SARS-CoV-2. En ningún recién nacido se detectó IgM (74). La presencia de IgM en un recién nacido sugiere la transmisión vertical de la infección, por lo tanto, aunque parezca un evento raro, es necesario considerar y atender el caso a mayor detalle (71).

9.7. Efectos a mediano y largo plazo de la infección por SARS-CoV-2

Desde los primeros meses de la pandemia se observó que una proporción importante de las personas infectadas por SARS-CoV-2 experimentó problemas de salud después de recuperarse de la infección aguda, aunque muchas de ellas nunca fueron hospitalizadas o estuvieron gravemente enfermas. Con el transcurso de la epidemia se fue acumulando más evidencia científica y clínica sobre los efectos a mediano o largo plazo de la infección por SARS-CoV-2, los cuales pueden afectar múltiples órganos (75).

Esta condición ha sido denominada de diferentes formas, entre ellas «Covid-19 post-agudo», «síndrome post-COVID», «COVID largo», «COVID de largo plazo», «COVID persistente», etc. (76). Aunque aún no hay un nombre oficial o recomendado para esta condición, la OMS la ha denominado como «afección posterior al Covid-19» y la ha definido como: «la enfermedad que contraen personas con antecedentes de infección probable o confirmada por el SARS-CoV-2; normalmente en los tres meses siguientes al inicio del Covid-19, con síntomas y efectos que duran al menos dos meses» (77).

Por lo general, los efectos residuales de la infección por SARS-CoV-2 son fatiga, disnea, dolor torácico, trastornos cognitivos y artralgias, lo que lleva a un deterioro en la calidad de vida (78, 79). Un estado procoagulante y la respuesta inmunitaria innata con la generación de citocinas inflamatorias, aunado al daño celular inducido por la infección viral pueden contribuir a estas secuelas (80, 81). Nalbandian *et al.* (82) ha propuesto definir como Covid-19 post-aguda

a la persistencia de los síntomas o el desarrollo de secuelas o complicaciones a largo plazo originado por SARS-CoV-2 posterior a las 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos de Covid-19 (Figura 3). La etapa del Covid-19 post-aguda se subdivide en dos categorías: Covid-19 sintomático subagudo, que incluye síntomas y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después del Covid-19 agudo; y síndrome crónico o post-Covid-19, es decir, secuelas que incluyen síntomas y anomalías que persisten o están presentes más allá de las 12 semanas desde el inicio de la fase aguda (82-84). En un metanálisis reciente, se estimó que el 80% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 desarrollan uno o más síntomas de larga duración. Se reportan más de 50 efectos de largo plazo, entre los cuales los más comunes son: fatiga (58%), cefalea (44%), desórdenes de atención (27%), pérdida del cabello (25%) y disnea (24%) (76). Estos porcentajes muestran que se trata de un problema considerable, sin embargo, todavía no es posible valorarlo completamente. Es evidente que las necesidades de atención médica para los pacientes con secuelas de Covid-19 seguirán en aumento en un corto plazo, es ahí donde los profesionales de salud tienen un papel muy importante, reconociendo, documentando e investigando todos estos efectos, lo que permitirá un manejo integral a dichos pacientes permitiéndoles tener una buena calidad de vida.

10. Las variantes de SARS-CoV-2, la transmisión y las manifestaciones del Covid-19

Los coronavirus, como otros virus con genoma de ARN, tienen una gran capacidad de introducir mutaciones en su genoma, lo que los hace evolucionar muy rápidamente. Las mutaciones pueden causar cambios antigénicos o funcionales de las proteínas y, en general, en el comportamiento de las poblaciones virales (85, 86).

Uno de los efectos más notables, aunque controvertidos, es la aparente tendencia de algunas de las variantes a incrementar su capacidad de transmisión en la población, particularmente de las variantes alfa (87), delta (88, 89) y ómicron (90, 91), todo ello analizado mediante estudios epidemiológicos. Se hipotetiza que estos cambios están relacionados con una mejor interacción de la espícula viral (proteína S) con su receptor en el organismo (ACE2), lo cual facilita la infección celular y tisular. Sin embargo, estos datos se han determinado en ensayos bioquímicos y en infecciones en cultivo celular, mientras que en infecciones en animales de laboratorio aún es controvertido y en humanos está lejos de poder probarse de manera indiscutible (92-95). En el caso de la variante ómicron, por ejemplo, se ha determinado que su espícula presenta menor afinidad por el receptor y también menor actividad de fusión membranal, lo cual estaría asociado con una menor efectividad de infección, no obstante, es la que ha causado el mayor número de casos en menor tiempo (96, 97).

Por otra parte, se ha propuesto que la variante delta, que se detectó por primera vez en India a finales de 2020, causa cuadros más graves que la mayoría de las variantes anteriores. Hay algunos informes publicados que mencionan que se presentan cargas virales mayores en el sistema respiratorio, así como que tiene un menor tiempo de incubación (disminución de 6 a 4 días), lo cual podría explicar en parte una transmisión más eficiente o rápida (98). Estudios epidemiológicos realizados en Escocia (99), Inglaterra (100), Canadá (101) y Singapur (102), entre otros, han mostrado que la infección con la variante delta aumenta la probabilidad de hospitalización, ingreso a cuidados intensivos y desenlace fatal. No obstante, no hay informes de que esto haya acontecido de manera generalizada en todas las poblaciones.

En el caso de la variante ómicron, detectada en Sudáfrica en noviembre de 2021, se ha calculado en estudios epidemiológicos que es más contagiosa que todas sus predecesoras (90, 91), pero muy probablemente menos virulenta, ya que está asociada con

menor proporción de hospitalizaciones, menor necesidad de unidades de cuidados intensivos y menor número de defunciones (103-107). Al compararse la infección de la variante ómicron con respecto a la delta, se ha calculado que la carga viral y la duración de la infección es menor (108), así como que el periodo de incubación se ha reducido hasta una media de 3 días (109). En un estudio más reciente llevado a cabo en Reino Unido, se comparó el cuadro clínico entre los infectados con las variantes delta y ómicron; en general, la afectación de las vías respiratorias bajas fue menor en los pacientes infectados por ómicron, así como el número de ingresos hospitalarios y la pérdida del olfato, también se observó un periodo más corto de enfermedad (110).

Se ha hipotetizado, con evidencia en estudios ex vivo (111) y en animales de laboratorio (112), que la probabilidad de infección de la variante ómicron en tracto respiratorio bajo es mucho menor que para las otras variantes, lo cual podría explicar su menor virulencia. Sin embargo, no se descarta que la menor proporción de fallecimientos esté asociada también con su aparición en un momento en que las poblaciones humanas ya contaban con un número importante de vacunados, lo cual aminora su impacto.

11. La vacunación, las variantes y el cuadro clínico

Uno de los hechos más relevantes para el combate contra la pandemia fue el desarrollo de vacunas efectivas, las cuales estuvieron disponibles desde finales de 2020 con autorización de emergencia en varios países. No obstante, ninguna vacuna es 100% efectiva y siempre hay personas que, a pesar de estar vacunadas, pueden infectarse y manifestar clínicamente la enfermedad (113). Sin embargo, las personas con su esquema completo de vacunación, además de aquellas que han recibido un tercer o cuarto refuerzo,

tienen muy poca probabilidad de desarrollar enfermedad grave y, por lo tanto, su probabilidad de hospitalización y defunción es muy baja comparados con los no vacunados o con quienes tienen esquemas incompletos. La mayoría de las personas vacunadas no presentan síntomas de la enfermedad o presentan síntomas similares a los que ya son conocidos en el Covid-19, pero más leves. Sin embargo, personas de edad avanzada o inmunocomprometidas pueden no generar una respuesta suficiente para afrontar la infección por SARS-CoV-2 con la vacunación, por lo cual, se sigue recomendando el cuidado personal (uso de cubrebocas y sana distancia) cuando hay contacto social, particularmente en espacios cerrados (114).

En un análisis de los servicios de salud del estado de Texas, Estados Unidos de América, actualizado en abril de 2022, se calculó que las personas no vacunadas tienen un riesgo 8 veces mayor de dar positivo y 42 veces mayor de morir por Covid-19 que las personas con su esquema completo de vacunación; mientras que las personas que han recibido una dosis más (refuerzo) están más protegidas. El riesgo para los no vacunados aumenta hasta 11 veces de salir positivo y hasta 55 veces de morir, respecto al grupo de vacunados (115).

Hasta el momento, los datos de campo confirman que las vacunas actuales siguen siendo efectivas incluso con las nuevas variantes como ómicron. De acuerdo con los datos de estudios epidemiológicos y también de laboratorio, la variante ómicron tiene mutaciones que hacen que la respuesta inmunitaria generada por las personas que han sido infectadas por otras variantes, o bien, las que han sido vacunadas, no sea tan eficiente como con otras variantes. Aun así, los niveles de protección siguen siendo muy buenos, particularmente, cuando se aplica una dosis adicional al esquema completo (116, 117). Por lo tanto, es necesario seguir haciendo vigilancia epidemiológica de tipo molecular y antigénica para determinar si las vacunas actuales podrán proteger a la población ante posibles nuevas variantes virales.

12. Comentarios finales

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 fue originalmente descrita como una infección de tipo respiratorio que podía llegar a agravarse para producir cuadros de neumonía con requerimiento de hospitalización y en ocasiones de ventilación mecánica. No obstante, pocas semanas después se asoció con otros cuadros patológicos que involucran distintos órganos y sistemas. El agravamiento de la infección y el involucramiento de diversos sistemas y aparatos conllevan elevados riesgos para el paciente. Lo anterior es resultado de la capacidad de infección del virus y la susceptibilidad de varios tipos de tejidos de ser infectados, así como con circunstancias específicas del hospedero, como la presencia de comorbilidades, su estado basal de inflamación por diversos padecimientos o circunstancias bioquímicas y, finalmente, del desencadenamiento de la «tormenta de citocinas». Muchos de estos procesos están relacionados con la generación de daños a largo plazo en los pacientes, los cuales tienen que evaluarse en su completo impacto en los próximos años. La vacunación es un elemento clave, desarrollado muy rápidamente y que ha demostrado su efectividad, sin embargo, aún falta su distribución en muchos países, ya que su disponibilidad está limitada principalmente a naciones con ingresos medios y altos. Por otra parte, todavía falta desentrañar diferentes aspectos de la patogenia que permitirán desarrollar mejores estrategias de prevención y tratamiento, no solamente para este virus sino para otros posibles virus emergentes con características similares. Por lo tanto, en el futuro, la humanidad deberá estar alerta de nuevas especies infecciosas con potencial pandémico presentes en la naturaleza.

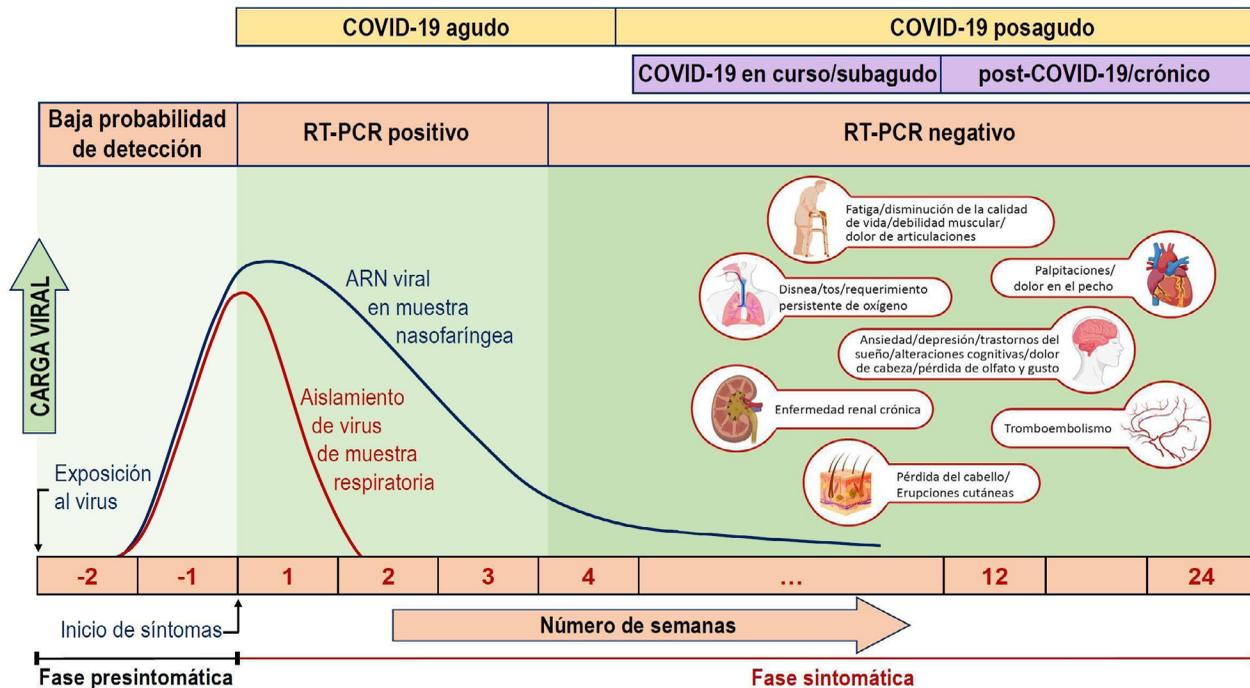


Figura 3. Curso del Covid-19 aguda y post aguda. Se considera usualmente la fase aguda aproximadamente cuatro semanas después de la presentación de los síntomas, posteriormente, una proporción de los pacientes puede tener síntomas que se consideran en una etapa post aguda o crónica. En la gráfica se representa un período de hasta 24 semanas, sin embargo, es posible que el tiempo se extienda. La Figura fue construida parcialmente en BioRender (<https://biorender.com/>) y con información de (82).

Referencias bibliográficas

- [1] WHO. (World Health Organization). Emergencies preparedness, response. Pneumonia of unknown origin – China. Disease outbreak news. 5 January. Sitio en internet: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/> Acceso: 15/04/2020 [Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>].
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- [3] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3.
- [4] *Coronaviridae* Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
- [5] WHO. Naming the *coronavirus disease* (Covid-19) and the virus that causes it. Sitio en internet: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) Acceso: 16/04/2020.
- [6] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- [7] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.

- [8] Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res.* 2020;7(1):4.
- [9] Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020.
- [10] Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with Covid-19. *Nat Med.* 2020.
- [11] Perera RA, Mok CK, Tsang OT, Lv H, Ko RL, Wu NC, *et al.* Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(16).
- [12] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel *coronavirus disease* 2019. *Clin Infect Dis.* 2020.
- [13] European Commission (EC). COMMISSION RECOMMENDATION of 28.10.2020 on Covid-19 testing strategies, including the use of rapid antigen tests. Sitio en internet: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/preparedness_response/docs/covid19_testingstrategies_recommended_on_en.pdf. Acceso: 30/03/2021.
- [14] Secretaría de Salud de México. Listado de pruebas de antígeno, útiles para SARS-CoV-2 durante la contingencia de Covid-19 en México. Sitio en internet: file:///C:/Users/gsl00/Desktop/Listado_de_pruebas_de_ant_geno_tiles_para_SARS-CoV-2_Puntos_de_Atenci_n_.pdf. Disponible: 16/04/2022. [
- [15] Brummer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, *et al.* Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003735.
- [16] Bekliz M, Perez-Rodriguez F, Puhach O, Adea K, Melancia SM, Baggio S, *et al.* Sensitivity of SARS-CoV-2 antigen-detecting rapid tests for Omicron variant. *medRxiv.* 2022:2021.12.18.21268018.
- [17] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of *Coronavirus Disease* 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
- [18] WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19). Sitio en internet: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(Covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(Covid-19)). Acceso: 15/06/2020.
- [19] Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel *coronavirus diseases* (Covid-19) in China. *CCDC Weekly.* 2020;2(8):113-22.
- [20] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579(7798):265-9.
- [21] Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, *et al.* Covid-19 and Older Adults: What We Know. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2020;68(5):926-9.
- [22] Team CC-R. Severe Outcomes Among Patients with *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)-United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2020;69(12):343-6.
- [23] Dominguez-Ramirez L, Rodriguez-Perez F, Sosa-Jurado F, Santos-Lopez G, Cortes-Hernandez P. The role of metabolic comorbidity in Covid-19 mortality of middle-aged adults. The case of Mexico. *medRxiv.* 2020:2020.12.15.20244160.
- [24] Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the Covid-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323(16):1545-6.
- [25] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track Covid-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020.
- [26] He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proportion of asymptomatic *coronavirus disease* 2019: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020.
- [27] Petersen I, Phillips A. Three Quarters of People with SARS-CoV-2 Infection are Asymptomatic: Analysis of English Household Survey Data. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1039-43.

- [28] Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19): an overview for emergency clinicians. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2020;17(5):1-24.
- [29] Cevik M, Bamford CGG, Ho A. Covid-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):842-7.
- [30] Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5).
- [31] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The Incubation Period of *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-82.
- [32] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of Covid-19. *Nat Med.* 2020;26(5):672-5.
- [33] Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe.*
- [34] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020.
- [35] Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15.
- [36] Dong M, Zhang J, Ma X, Tan J, Chen L, Liu S, *et al.* ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with Covid-19. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110678.
- [37] Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. Covid-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol.* 2020;51(6):613-28.
- [38] Singh M, Bansal V, Feschotte C. A Single-Cell RNA Expression Map of Human Coronavirus Entry Factors. *Cell Rep.* 2020;32(12):108175.
- [39] Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, *et al.* The epidemiology and clinical information about Covid-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-9.
- [40] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, *et al.* Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with *coronavirus disease* 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966.
- [41] Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in Covid-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504.
- [42] Expasy. Covid-19 and treatment. Sitio en internet: <https://viralzone.expasy.org/8996> Acceso: 15/04/2020 [
- [43] Ayres JS. A metabolic handbook for the Covid-19 pandemic. *Nat Metab.* 2020;2(7):572-85.
- [44] Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, *et al.* Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe Covid-19 patients. *EBioMedicine.* 2020;57:102833.
- [45] Schett G, Sticherling M, Neurath MF. Covid-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271-2.
- [46] Tleyjeh IM, Kashour Z, Damlaj M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in Covid-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
- [47] Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3 e3.
- [48] Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, *et al.* Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal Covid-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe.* 2020;1(6):e245-e53.
- [49] Lovato A, de Filippis C. Clinical Presentation of Covid-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020;99(9):569-76.
- [50] Esakandari H, Nabi-Afjadi M, Fakkari-Afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili SM, Bahreini E. A comprehensive review of Covid-19 characteristics. *Biol Proced Online.* 2020;22:19.
- [51] Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, *et al.* Emerging treatment strategies for Covid-19 infection. *Clin Exp Med.* 2020.

- [52] Sabri A, Davarpanah AH, Mahdavi A, Abrishami A, Khazaei M, Heydari S, *et al.* Novel *coronavirus disease* 2019: predicting prognosis with a computed tomography-based disease severity score and clinical laboratory data. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(7-8):629-34.
- [53] Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, *et al.* Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81-95.
- [54] Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, Thomas S, Frisch D, George G, *et al.* A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly Covid-19 Global Pandemic. *Am J Med Sci.* 2020;360(1):5-34.
- [55] Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. Covid-19 and the liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231-40.
- [56] Muller JA, Gross R, Conzelmann C, Kruger J, Merle U, Steinhart J, *et al.* SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149-65.
- [57] Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, Jorgensen M, Joseph P, *et al.* Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with Covid-19. *Cell Metab.* 2020;32(6):1041-51 e6.
- [58] Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, Sahbaz NA, Dural AC, Yegul D, *et al.* Association between Acute Pancreatitis and Covid-19: Could Pancreatitis Be the Missing Piece of the Puzzle about Increased Mortality Rates? *J Invest Surg.* 2020:1-7.
- [59] Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejpal DV, Satapathy SK, Trindade AJ, *et al.* Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With *Coronavirus Disease* 2019 Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020;159(6):2226-8 e2.
- [60] Miro O, Llorens P, Jimenez S, Pinera P, Burillo-Putze G, Martin A, *et al.* Frequency of five unusual presentations in patients with Covid-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e189.
- [61] Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, *et al.* New-Onset Type 1 Diabetes in Children During Covid-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care.* 2020;43(11):e170-e1.
- [62] Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. Covid-19 and SARS-CoV-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53.
- [63] Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yattoo MI, Tiwari R, Malik YS, *et al.* An update on SARS-CoV-2/Covid-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101755.
- [64] Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of Covid-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020;267(8):2179-84.
- [65] Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with Covid-19. *Acta Ophthalmol.* 2020.
- [66] Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, *et al.* Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3).
- [67] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38.
- [68] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60.
- [69] Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, *et al.* Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care.* 2020;24(1):155.
- [70] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with Covid-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38.
- [71] Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, *et al.* Pregnancy and Covid-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303-18.
- [72] Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, *et al.* Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572.

- [73] Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2020;23(3):177-80.
- [74] Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, *et al.* Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021.
- [75] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, *et al.* Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-32.
- [76] Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, *et al.* More than 50 long-term effects of Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.
- [77] WHO. Enfermedad por coronavirus (Covid-19):afección posterior a la Covid-19. Sitio en internet: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(Covid-19\)-post-Covid-19-condition#:~:text=La%20afecci%C3%B3n%20posterior%20a%20la%20COVID%2D19%20se%20define%20como,%20duran%20al%20menos%20dos%20meses.](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(Covid-19)-post-Covid-19-condition#:~:text=La%20afecci%C3%B3n%20posterior%20a%20la%20COVID%2D19%20se%20define%20como,%20duran%20al%20menos%20dos%20meses.) Acceso: 16/04/2022.
- [78] Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute Covid-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5.
- [79] Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, *et al.* 6-month consequences of Covid-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
- [80] McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, *et al.* Characterization of the Inflammatory Response to Severe Covid-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812-21.
- [81] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7.
- [82] Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, *et al.* Post-acute Covid-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
- [83] Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026.
- [84] Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of Covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136.
- [85] Domingo E, Garcia-Crespo C, Lobo-Vega R, Perales C. Mutation Rates, Mutation Frequencies, and Proofreading-Repair Activities in RNA Virus Genetics. *Viruses.* 2021;13(9).
- [86] Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A. Evolving biothreat of variant SARS-CoV-2-molecular properties, virulence and epidemiology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(12):4405-12.
- [87] Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, *et al.* Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature.* 2021;593(7858):266-9.
- [88] Hart WS, Miller E, Andrews NJ, Waight P, Maini PK, Funk S, *et al.* Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. *Lancet Infect Dis.* 2022.
- [89] Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, *et al.* Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(24).
- [90] Ito K, Piantham C, Nishiura H. Relative instantaneous reproduction number of Omicron SARS-CoV-2 variant with respect to the Delta variant in Denmark. *J Med Virol.* 2022;94(5):2265-8.
- [91] Nishiura H, Ito K, Anzai A, Kobayashi T, Piantham C, Rodriguez-Morales AJ. Relative Reproduction Number of SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Compared with Delta Variant in South Africa. *J Clin Med.* 2021;11(1).
- [92] Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lokugamage KG, *et al.* Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature.* 2021;592(7852):116-21.
- [93] Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, *et al.* SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe.* 2021;29(7):1124-36 e11.
- [94] Kutter JS, de Meulder D, Bestebroer TM, Lexmond P, Mulders A, Richard M, *et al.* SARS-CoV and SARS-CoV-2 are transmitted through the air between ferrets over more than one meter distance. *Nat Commun.* 2021;12(1):1653.

- [95] Richard M, Kok A, de Meulder D, Bestebroer TM, Lamers MM, Okba NMA, *et al.* SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat Commun.* 2020;11(1):3496.
- [96] Wu L, Zhou L, Mo M, Liu T, Wu C, Gong C, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron RBD shows weaker binding affinity than the currently dominant Delta variant to human ACE2. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):8.
- [97] Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, *et al.* Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706-14.
- [98] Kang M, Xin H, Yuan J, Ali ST, Liang Z, Zhang J, *et al.* Transmission dynamics and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 Delta variant infections in Guangdong, China, May to June 2021. *Euro Surveill.* 2022;27(10).
- [99] Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C, Public Health S, the EIIC. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 2021;397(10293):2461-2.
- [100] Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathambay MA, Aliabadi S, *et al.* Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):35-42.
- [101] Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2021;193(42):E1619-E25.
- [102] Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak TM, Cui L, Toh M, *et al.* Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: a retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis.* 2021.
- [103] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. *medRxiv.* 2022:2022.01.11.22269045.
- [104] Johnson AG, Amin AB, Ali AR, Hoots B, Cadwell BL, Arora S, *et al.* Covid-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence-25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(4):132-8.
- [105] Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, *et al.* Decreased severity of disease during the first global omicron variant Covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis.* 2022;116:38-42.
- [106] Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv.* 2022.
- [107] Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the Covid-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 2022;327(6):583-4.
- [108] Hay JA, Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Samant RM, *et al.* Viral dynamics and duration of PCR positivity of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *medRxiv.* 2022:2022.01.13.22269257.
- [109] Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, *et al.* Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(50).
- [110] Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, *et al.* Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022.
- [111] Hui KPY, Ho JCW, Cheung MC, Ng KC, Ching RHH, Lai KL, *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. *Nature.* 2022;603(7902):715-20.
- [112] McMahan K, Giffin V, Tostanoski LH, Chung B, Siamatu M, Suthar MS, *et al.* Reduced pathogenicity of the SARS-CoV-2 omicron variant in hamsters. *Med (N Y).* 2022;3(4):262-8 e4.

- [113] Noor R. A review on the induction of host immunity by the current Covid-19 vaccines and a brief non-pharmaceutical intervention to mitigate the pandemic. *Bull Natl Res Cent.* 2022;46(1):31.
- [114] Center for Disease Control and Prevention (CDC). The Possibility of Covid-19 after Vaccination: Breakthrough Infections. Sitio en internet: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness/why-measure-effectiveness/breakthrough-cases.html>. Acceso: 17/04/2022.
- [115] Texas Health and Human Services. Covid-19 Cases and Deaths by Vaccination Status Dashboard. Sitio en internet: <https://www.dshs.texas.gov/immunize/covid19/data/vaccination-status.aspx>. Acceso: 18/04/2022.
- [116] Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, *et al.* Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022.
- [117] Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022;602(7898):671-5.

SARS-CoV-2: Presencia en el cerebro y sus manifestaciones neurológicas

Resumen

Vázquez-Mora, Juan Antonio¹;
Jiménez-Andrade, Juan Miguel²;
Montes, Sergio³

^{1, 2, 3} Unidad Académica Multidisciplinaria
Reynosa-Aztlán
^{1, 2, 3} Universidad Autónoma de Tamaulipas

Correspondencia: Sergio Montes, correo:
montesergio@yahoo.com

Existe una creciente evidencia de que el SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2) no solamente afecta a las vías respiratorias, sino que también tiene un impacto relevante en el sistema nervioso central (SNC). Algunos pacientes con Covid-19 han mostrado signos de afectación neurológica tales como la pérdida de olfato y gusto, dolor de cabeza, náuseas y vómitos. También se ha reportado que la infección del SARS-CoV afecta el tallo encefálico, tanto en humanos como en animales de experimentación. Estudios recientes indican alteraciones en diferentes regiones cerebrales ampliamente distribuidas que abarcan desde microantrados y macroantrados subcorticales, hinchazón cerebral hasta hemorragias en el tejido de la materia gris y blanca. Estudios de imagenología han revelado una afectación predominante del sistema olfativo con alteraciones en varias estructuras olfativas, sin embargo, las anomalías también se extienden a otras regiones del cerebro, como el cuerpo calloso, la corteza del cíngulo y a la ínsula. Las alteraciones en las áreas olfativas, junto con las regiones cerebrales vecinas, incluidas las regiones prefrontales y límbicas, se han asociado a la concentración del SARS-CoV-2. Por lo que la infección viral podría desencadenar reacciones sistémicas relacionadas con la sintomatología de esta enfermedad, o bien utilizar la organización anatómica única del olfato como zona de entrada ambiental para impactar directamente en

el SNC. El conocimiento de la neuroinvasión y afectación en distintas regiones del cerebro puede tener una importancia orientadora vital para la prevención y el tratamiento del SARS-CoV-2.

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) constituyen una problemática grave para los pacientes, ya que estas están asociadas a una importante morbilidad y mortalidad. Algunos retos clínicos particulares son la naturaleza relativamente aislada del SNC y sus mecanismos de protección durante una infección. La barrera hematoencefálica es el principal sistema protector del SNC y actúa para restringir el paso de patógenos, grandes moléculas, y sustancias potencialmente peligrosas del torrente sanguíneo al parénquima cerebral y líquido cefalorraquídeo (LCR). Esta barrera se compone de una red de células endoteliales cerebrales especializadas, así como de pericitos y astrocitos que sostienen los capilares cerebrales (1, 2). Aunque el órgano diana primario del SARS-CoV-2 se considera el pulmón, existe evidencia de que este virus impacta en múltiples órganos del organismo (3).

Previamente se había demostrado que los coronavirus, en especial los β -coronavirus, el grupo de la cual pertenece el SARS-CoV-2, no limitan su presencia solamente al tracto respiratorio, ya que con relativa frecuencia invaden el SNC (4). El cerebro es uno de los órganos extrapulmonares donde su presencia e infiltración se ha relacionado con síntomas de carácter neurológico, como anosmia (pérdida olfativa) y disgeusia (pérdida del sentido del gusto) (5). De igual manera, literatura reciente indica la presencia de alteraciones a nivel cerebral: edema cerebral y hemorragias en el parénquima de varias regiones cerebrales (6).

Uno de los retos específicos que surge como resultado de la infiltración del SARS-CoV-2 en el SNC es la identificación de las regiones cerebrales específicas donde reside la infección. Desde 2020, las técnicas de imagenología principales que han permitido identificar el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el cerebro son la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (6).

Además, en estudios post mortem se han realizado de manera complementaria técnicas neuropatológicas combinadas con reacción en cadena de la polimerasa con retro-transcripción (RT-PCR) e inmunohistoquímica (7).

1. Entrada del SARS-CoV2 en el SNC

Es ampliamente conocido y demostrado el papel del receptor asociado a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en el proceso de infección del SARS-CoV-2 como un mecanismo de ingreso al SNC (8). La ECA2 se expresa normalmente en el cerebro; se encuentra particularmente en el tallo cerebral en células gliales y en las neuronas de los mamíferos (9). Existe evidencia de que es posible que la ECA2 actúe de manera sinérgica con la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) del huésped (10, 11), mediante la facilitación de la activación viral, representando uno de los factores esenciales del huésped para la patogenicidad del SARS-CoV-2 (12). Este proceso es similar a la activación viral y la entrada en la célula de otros tipos de coronavirus, incluido el SARS-CoV, así como del virus de la gripe y la influenza H1N1 (13). A pesar de que varios estudios han informado que la activación mediante ensayos in vitro de espigas virales podría estar mediada por otras proteasas tales como la TMPRSS4, la TMPRSS11A, la TMPRSS11D y la TMPRSS11E1, actualmente se considera que la actividad de la TMPRSS2 es la única crucial para la entrada celular y la patogénesis viral (10, 12).

Una de las posibles vías de entrada del virus es la vía olfatoria que funciona como una interfase ambiente-cerebro (3). De esta forma, la migración comienza desde la lámina cribosa del tracto olfatorio hasta la corteza olfatoria y zonas periamigdalinas. Los nervios olfativos, en el sistema nervioso periférico, inervan el epitelio olfativo y terminan en el bulbo olfatorio en el SNC (14). El SARS-CoV-2 se asocia con anomalías estructurales en el bulbo/tracto olfativo (6). Estas dos estructuras están conectadas anatómicamente a la corteza olfativa

primaria, que desempeña un papel fundamental en la codificación de los olores. En los hallazgos reportados, los déficits corticales olfatorios en individuos infectados por el SARS-CoV-2 comprenden un volumen cortical disminuido (15), así como un grosor y un metabolismo alterado (16, 17). Más allá del sistema olfativo, las cortezas olfativas primarias proyectan aferencias a la corteza orbitofrontal, la amígdala, las vías vagales y/o trigeminales (5, 18). Asimismo, la evidencia apunta que el SARS-CoV-2 puede cruzar la barrera hematoencefálica a través de la alteración de esta o a través de la infiltración de los monocitos (19).

Las alteraciones del sistema olfativo debido a este virus subrayan la importancia de la organización del hipotálamo, la ínsula, la corteza entorrinal y el hipocampo (20). Estas proyecciones pueden permitir la propagación del SARS-CoV-2 hacia áreas olfativas secundarias. Las cortezas olfativas contenidas en los lóbulos temporales están conectadas interhemisféricamente a través del cuerpo calloso (21). Esta estructura de materia blanca es la mayor vía comisural, que integra la información sensorial a través de los dos hemisferios cerebrales, y de hecho, se ha reportado la presencia del virus en esta estructura cerebral (21, 22).

A pesar de las vías discutidas anteriormente, no se pueden excluir otras vías de infección viral que no involucren directamente a la ECA2. Existe evidencia de una penetración marcada del coronavirus hacia el hígado, un órgano con niveles bajos de ECA2 en comparación con el SNC (23). Esto sugiere que las rutas de infección pueden variar, por lo tanto, quedan aún por elucidar mecanismos y vías por las cuales el SARS-CoV-2 pueda infiltrarse en el SNC. Es posible también que los síntomas neurológicos y psiquiátricos observados en pacientes sean debidos a un aumento exacerbado de la inmunidad y consecuencia de la tormenta de citocinas como se ha presumido a nivel sistémico (21).

2. Infección aguda

Aunque los pacientes con SARS-CoV-2 en un estado avanzado de infección presentan un conjunto de cambios cerebrales más pronunciados (6), se ha observado una variabilidad considerable en cuanto a la localización y la naturaleza de anomalías en el cerebro en estados de infección aguda. Estas incluyen micro y macro sangrados, inflamación y hemorragias en regiones corticales y subcorticales (ver Tabla 1) (24, 25). En un estudio de cohorte, se hallaron señales de anomalías en el cuerpo calloso y los ganglios basales (substantia nigra, globus pallidus y vía estriato-nigral en pacientes con Covid-19 con algunos síntomas neurológicos a los que se les realizó RM) (24, 26), así mismo se encontró una anomalía de intensidad de señal T2 de la resonancia en la región parietal, occipital y frontal.

El Biobank del Reino Unido (27) realizó un estudio de imagenología diferencial, el primero de su tipo, para observar los cambios a nivel cerebral después de la pandemia. El análisis se realizó en dos grupos, uno que padeció Covid-19 y uno que no presentó síntomas. Este diseño permitió hacer una comparación longitudinal en los casos de Covid-19 y transversal en comparación con los controles. Entre los principales resultados encontrados, destacan disminuciones en el grosor de la materia gris cortical, la cual mostró diferencias en la circunvolución parahipocampal, la corteza del cíngulo anterior y el polo temporal, así como en la corteza orbitofrontal izquierda, la ínsula y la circunvolución supramarginal [27]. Las diferencias de difusividad media entre los casos y los controles se observaron principalmente en la corteza orbitofrontal, la corteza del cíngulo anterior, así como en la ínsula y la amígdala izquierdas. Al realizar la comparativa entre los pacientes que llevaron un tratamiento en hospitalización contra los que no, se reflejaron diferencias longitudinales entre las variaciones estructurales, especialmente en la circunvolución parahipocampal, la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior. Dichas anomalías también se extendieron notablemente, a muchas regiones

frontoparietales y temporales en el hemisferio izquierdo [27].

Del mismo modo, se identificó una alta incidencia de cambios en la intensidad asociados a daño estructural en el cuerpo calloso [25, 28]. Los pacientes con Covid-19 presentaron un espectro de cambios cerebrales, especialmente en la fase avanzada de la infección [6, 29]. Hubo una considerable variabilidad tanto en la localización como en la naturaleza de las anomalías cerebrales, incluyendo micro y macro sangrados subcorticales, edema cerebral y hemorragias en el tejido de la materia gris y blanca [6, 24, 28].

Aunque la influencia de la infección por el SARS-CoV-2 se ha asociado a los bulbos olfatorios y cortezas olfativas primarias, las cuales se reportan constantemente alteradas [37, 38], se extiende en diferentes áreas cerebrales en pacientes recuperados de Covid-19. En un subgrupo de pacientes con Covid-19 que presentaban leucoencefalopatía (daño en el tejido de la materia blanca) [40] se encontraron patrones de distribución de la señal anormal en la RM que afectaban al cuerpo calloso, al tallo cerebral y al cerebelo. Las manifestaciones cerebrales de Covid-19 pueden estar asociadas a modificaciones sistemáticas en la morfometría de la

Tabla 1. Regiones cerebrales afectadas por la infección del SARS-CoV-2. Se especifican las regiones ensayadas y los estudios de imagen empleados.

Regiones Corticales					
Frontal	Orbitofrontal	Temporal	Parietal	Cíngulo	Occipital
Giro superior y medial TC [30]	Corteza olfatoria RM, PET, TC [15, 31]	Hipocampo PET, RM [15, 16, 32]	Parietal TEP, RM [29, 33, 34]	Corteza cingulado anterior PET [17, 26]	Occipital RM [33]
RM [33]	Giro orbital PET [16]	Región mesial PET [34, 35]	Cisura de Rolando RM [15]	RM [15, 33]	
Giro medial RM [32]	PET [29]	Giro superior temporal PET [32]	Insula RM, PET [15, 17, 32, 33, 36]		
Corteza prefrontal medial PET [26]	Giro olfatorio PET [17]	Giro fusiforme, parahipocampal PET [36]			
Giro prefrontal medial PET [17]		RM [33]			

PET [29]		PET [29]			
Área de asociación frontal PET [34]		Giro de Heschl RM [15]			

Otras Regiones.

Olfatorios	Amígdala	Ganglio basal/ tálamo	Tallo encefálico	Cerebelo	Cuerpo caloso	Otros
Bulbo olfatorio RM [6, 37, 38]	PET [16]	PET [25, 31]	RM, PET [16, 28, 34, 39, 40]	RM, PET [16, 34, 40]	Esplenio RM [39]	Puente, médula oblongada PET [16, 41]
Tracto olfatorio RM [37]		Caudado derecho PET [17]			[24, 25, 37]	

sustancia blanca y la función del cerebro [26]. Estas alteraciones suelen ser sutiles, en particular en las primeras etapas del proceso de la enfermedad y, por lo tanto, no son evidentes solo por la inspección visual en las pruebas de imagen.

Entre los estudios de casos con muestreos específicos, se realizó un estudio de PET que examina el metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes de Covid-19 pre-seleccionados con síntomas neurológicos [34]. Los resultados del análisis de componentes principales identificaron una disminución del metabolismo en las cortezas de asociación frontoparietal, parietal y frontal en los pacientes en comparación con los controles. Se utilizó un método de morfometría basado en la superficie aplicado a las exploraciones de IRM del cerebro para identificar las diferencias de grupo en el grosor de la materia gris de la superficie del cerebro [26, 34]. De esta forma, se encontró que los individuos con Covid-19 mostraron

una disminución del grosor en el surco olfativo, la circunvolución lingual y el surco calcarino, además de un aumento del grosor en el surco central y la circunvolución occipital superior en relación con el grupo de control. Las alteraciones orbitofrontales se atribuyeron a la acción del virus en esta área cortical, en consonancia con un mecanismo neuroinvasivo del SARS-CoV-2 que utiliza los nervios olfatorios como puerta de entrada, el cual ha sido discutido ampliamente como un fenómeno específico del virus y que a su vez, se relaciona con los fenómenos de anosmia y disgeusia [5]. El grosor de la materia gris cortical mostró diferencias longitudinales bilaterales en la circunvolución parahipocampal, la corteza cingulada anterior y el polo temporal, así como en la corteza orbitofrontal izquierda, la ínsula y la circunvolución supramarginal.

Al comparar los casos hospitalizados con los no hospitalizados, estas diferencias longitudinales

mostraron un patrón similar, especialmente en la circunvolución parahipocampal, la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior, pero también se extendieron notablemente a muchas regiones frontoparietales y temporales, sobre todo en el hemisferio izquierdo [26, 27, 30]. Las diferencias de difusividad media de la resonancia para los efectos longitudinales entre los casos y los controles se observaron principalmente en la corteza orbitofrontal, la corteza del cíngulo anterior, así como en la ínsula y la amígdala izquierdas [16]. De igual forma, en imágenes ponderadas por susceptibilidad, se encontraron alteraciones en el tálamo, la sustancia blanca del estriado sagital y la radiación talámica posterior.

Dixon y colaboradores asociaron dichos hallazgos a una mayor carga de eventos microvasculares entre los sobrevivientes del Covid-19 [28]. Además, los investigadores encontraron otras anomalías al informar sobre los cambios estructurales y funcionales de la RM cerebral dos meses después de la infección aguda por Covid-19 en individuos no hospitalizados [28]. Los cambios estructurales incluyeron un aumento de la difusividad en el cuerpo calloso, tracto corticoespinal, cíngulos dorsales, cíngulos parahipocampales, fascículos uncinados y fascículos longitudinales inferiores. Además, el análisis de conectividad funcional detectó conexiones atípicas en once redes. El mayor número de conexiones alteradas se observó en la red visoespacial, con 29 conexiones atípicas que afectaban al lóbulo parietal superior/giro supramarginal/giro postcentral/giro angular [28].

Los cambios cerebrales persistentes también han sido mostrados en pacientes con Covid-19 a largo plazo, la cual los autores definen como el reporte de disfunciones o complicaciones de origen neurológico hasta tres semanas después de iniciada la infección, incluyendo disnea, hiposmia/anosmia disguesia/ageusia, disfunción cognitiva y de memoria y dolor [16, 31]. En dicho estudio se utilizó PET y se encontró un patrón hipometabólico que afectaba al giro parahipocampal y al tálamo en los pacientes con Covid-19, en comparación con un grupo control pareado por edad y sexo. Es de notar que

los pacientes de Covid-19 con anosmia/disguesia persistente se caracterizaban por un metabolismo disminuido en la circunvolución parahipocampal y la corteza orbitofrontal [31]. De igual manera, se describe un hipometabolismo en la circunvolución orbital, incluyendo la circunvolución olfativa en el lóbulo temporal.

Por otra parte, también se encontraron anomalías de imagen en la amígdala y el hipocampo en pacientes que manifestaban quejas tardías por Covid-19 [16]. Resulta interesante que, el hipometabolismo del clúster frontal, que incluía la circunvolución olfativa, empeoraba en los pacientes que tomaban fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para el tratamiento de la hipertensión arterial, mientras que mejoraba en los que utilizaban aerosoles descongestionantes nasales, lo que refuerza el papel de los receptores de la ECA como puerta de entrada olfativa para este neurotropismo viral [26]. La afectación a áreas olfativas cerebrales fue examinada más a detalle por un estudio que combina la RM y el PET en pacientes con Covid-19 con afectación del olfato [26]. La inspección visual de las imágenes de RM reveló alteraciones de la hendidura olfativa, lo que respalda la hipótesis que afirma la llegada del retrovirus al cerebro a través de los nervios olfativos. Las exploraciones PET se sometieron a comparaciones basadas en vóxeles del metabolismo regional de la glucosa cerebral entre el grupo Covid-19 y un grupo de controles sanos [31]. Quienes padecían Covid-19 presentaron descensos en el consumo de glucosa en las cortezas prefrontal, dorsolateral, ocular frontal y cingulada anterior, y aumentos del metabolismo en la corteza prefrontal medial, la corteza parietal posterior y el tálamo [31]. Los autores interpretaron que las alteraciones en las áreas de alto consumo subrayaban su implicación en la experiencia olfativa emocional y subjetiva [31].

Algunos de los estudios relevantes en la infección cerebral por el virus han explorado los cambios metabólicos diferenciales entre el Covid-19 severa y la leve [16, 32]. Un estudio evaluó la microestructura de la materia blanca y el flujo sanguíneo cerebral

a los 3 meses de la infección en pacientes con Covid-19 de tipo leve y grave sin manifestaciones neurológicas específicas ni lesiones evidentes en la RMN convencional y totalmente recuperados de la neumonía [32]. Los resultados indican que el grupo con Covid-19 grave presentaba una reducción del grosor cortical en las regiones límbicas (por ejemplo, la ínsula, el hipocampo y el giro temporal superior). Este grupo de pacientes también mostró una mayor disminución del flujo de sangre cerebral (CBF) en las cortezas frontal y temporal que los controles sanos, siendo la ínsula la región con el CBF más bajo. La comparación de los vóxeles en las imágenes de difusión mostró valores de microestructura más bajos en el grupo de Covid-19 grave en comparación con las personas sanas en varios tractos de materia blanca, incluidos el tracto corticoespinal y el fascículo longitudinal medio. Teniendo en cuenta la vulnerabilidad a la inflamación sistémica durante el Covid-19, los autores exploraron las asociaciones entre las medidas cerebrales y los niveles de marcadores inflamatorios. Los cambios microestructurales del cerebro y el CBF en la ínsula en el grupo de Covid-19 grave se encontraron altamente correlacionados con los marcadores inflamatorios procalcitonina e interleucina-6 [32].

3. Fase avanzada y *post mortem*

Neurorradiólogos expertos en resonancias magnéticas investigaron las alteraciones cerebrales en la fase avanzada de la infección. [24, 39]. De esta forma, en una serie de casos de pacientes en estado crítico con síndrome de dificultad respiratoria aguda, con retraso en la recuperación de la conciencia y que recibían cuidados prolongados en la unidad de cuidados intensivos [37], se reportó la existencia de microsangrados en el cuerpo caloso, la cápsula interna, los pedúnculos cerebelosos medios y la sustancia blanca subcortical [24]. Además, se observaron anomalías en la materia blanca que afectaban al cuerpo caloso (esplenio) y al tallo cerebral en los casos de Covid-19 con una serie

de comorbilidades sistémicas y neurológicas [39]. En un estudio post mortem, se encontraron anomalías parenquimatosas cerebrales que incluían microsangrados subcorticales, macrosangrados, edema cortico-subcortical y también cambios inespecíficos en la sustancia blanca y bulbos olfatorios asimétricos [6].

La infección aguda por SARS-CoV-2 y los cambios cerebrales asociados también han sido investigados por estudios de cohorte [25, 35, 37]. Estos estudios longitudinales hicieron uso de la inspección radiológica de las imágenes, tuvieron tamaños de muestra similares e investigaron retrospectivamente las exploraciones de IRM. En dichos estudios se informaron de anomalías en una amplia gama de regiones cerebrales, principalmente se encontraron anomalías de señal y difusión en el cuerpo caloso y los ganglios basales (sustancia negra, globo pálido y vía estriatonigral) en los pacientes con Covid-19 [25].

Cabe resaltar que, en un estudio post mortem, se realizó una serie de experimentos para determinar el efecto de una proteasa producida por el SARS-CoV 2, la conocida también como CL3, la cual provoca alteraciones en las células endoteliales cerebrales en humanos particularmente a la microvasculatura cerebral [41]. Los resultados indican que esta proteasa es responsable de 1) causar daño a las células endoteliales específicamente cerebrales, lo que sugiere la alta incidencia de infartos hemorrágicos cerebrales en las formas graves de la enfermedad, y 2) de beneficiar la degradación de la proteína NEMO, la cual se involucra con la defensa celular al favorecer la expresión de interferones. En dicho estudio las evidencias se obtuvieron a través del uso de tejido post mortem y de estudios experimentales en animales [41]. Se demostró que la proteasa destruye las paredes de los vasos cerebrales, altera las características de la barrera hematoencefálica y afecta la respuesta inmune celular. Otro hallazgo importante en el estudio señala que, a partir de la pérdida de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica debida a la muerte de las células endoteliales, se pueden presentar convulsiones en los pacientes [41]. Incluso, la activación glial anormal tiene como

resultado una respuesta inmune exagerada con disminución de los interferones.

Estos hallazgos no solo son importantes para entender la fisiopatología neurológica de los pacientes, sino que han servido de base para la propuesta de fármacos que actúan a este nivel. De esta forma, se ha llegado incluso al uso de moléculas que inhiben la proteasa, como el estudio de screening que ha derivado en el uso de PF-07321332, un fármaco que administrado por vía oral, ha mostrado una gran eficiencia contra los efectos de la infección de SARS-CoV2, no solo en animales de experimentación, sino también en población humana [42], y al momento de escritura del presente texto se ha aprobado para su uso en personas (Paxlovid, Pfizer).

Los resultados indican que, específicamente en la región del bulbo raquídeo, el virus induce la muerte de células endoteliales cerebrales. De igual manera, es importante destacar el daño en esta región y su relación con diferentes complicaciones anteriormente reportadas en pacientes con un estado avanzado y complicado de Covid-19, tales como la disnea [43] y aumento de complicaciones cardiovasculares [44] ya que es bien conocido que, en específico, en el bulbo raquídeo residen los cuerpos de las neuronas que controlan la autonomía relacionada con la respiración y control cardiovascular. Por otro lado, se ha mencionado anteriormente que el SARS-CoV-2 produce una afectación predominante del sistema olfativo con alteraciones en estructuras olfativas, tales como el bulbo olfativo y córtex, lo que podría explicar la reducción de las sensaciones olfativas y del gusto [5, 26].

Por lo tanto, los aspectos neurológicos y la ubicación espacial en el cerebro durante la neuroinfección por SARS-CoV-2 deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar las estrategias terapéuticas destinadas para la rehabilitación de las víctimas del SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

- [1] Abbott, N.J., L. Rönnbäck, and E. Hansson, Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*, 2006. **7**(1): p. 41-53.
- [2] von Tell, D., A. Armulik, and C. Betsholtz, Pericytes and vascular stability. *Exp Cell Res*, 2006. **312**(5): p. 623-9.
- [3] Gupta, A., *et al.*, Extrapulmonary manifestations of Covid-19. *Nature Medicine*, 2020. **26**(7): p. 1017-1032.
- [4] Talbot, P.J., *et al.*, Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv Exp Med Biol*, 1993. **342**: p. 339-46.
- [5] Butowt, R. and C.S. von Bartheld, Anosmia in Covid-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*, 2020: p. 1073858420956905.
- [6] Coolen, T., *et al.*, Early postmortem brain MRI findings in Covid-19 non-survivors. *Neurology*, 2020. **95**(14): p. e2016-e2027.
- [7] Solomon, I.H., *et al.*, Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*, 2020. **383**(10): p. 989-992.
- [8] Chen, Y., *et al.*, Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020. **525**(1): p. 135-140.
- [9] Gowrisankar, Y.V. and M.A. Clark, Angiotensin II regulation of angiotensin-converting enzymes in spontaneously hypertensive rat primary astrocyte cultures. *J Neurochem*, 2016. **138**(1): p. 74-85.
- [10] Mollica, V., A. Rizzo, and F. Massari, The pivotal role of TMPRSS2 in *coronavirus disease* 2019 and prostate cancer. *Future Oncol*, 2020. **16**(27): p. 2029-2033.
- [11] Kupferschmidt, K. and J. Cohen, Race to find Covid-19 treatments accelerates. *Science*, 2020. **367**(6485): p. 1412-1413.
- [12] Hoffmann, M., *et al.*, SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020. **181**(2): p. 271-280. e8.
- [13] Stopsack, K.H., *et al.*, TMPRSS2 and Covid-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? *Cancer Discov*, 2020. **10**(6): p. 779-782.
- [14] Koyuncu, O.O., I.B. Hogue, and L.W. Enquist, Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*, 2013. **13**(4): p. 379-93.

- [15] Lu, Y., *et al.*, Cerebral Micro-Structural Changes in Covid-19 Patients-An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*, 2020. **25**: p. 100484.
- [16] Guedj, E., *et al.*, (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(9): p. 2823-2833.
- [17] Kas, A., *et al.*, The cerebral network of Covid-19-related encephalopathy: a longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(8): p. 2543-2557.
- [18] Meinhardt, J., *et al.*, Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with Covid-19. *Nat Neurosci*, 2021. **24**(2): p. 168-175.
- [19] Daniels, B.P., *et al.*, Viral pathogen-associated molecular patterns regulate blood-brain barrier integrity via competing innate cytokine signals. *mBio*, 2014. **5**(5): p. e01476-14.
- [20] Woolf, C.J., What is this thing called pain? *J Clin Invest*, 2010. **120**(11): p. 3742-4.
- [21] Rhally, A., *et al.*, C-reactive protein and white matter microstructural changes in Covid-19 patients with encephalopathy. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021. **128**(12): p. 1899-1906.
- [22] de Freitas, G.R., *et al.*, Clinical and radiological features of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 meningo-encephalitis. *Eur J Neurol*, 2021. **28**(10): p. 3530-3532.
- [23] Prabakaran, P., X. Xiao, and D.S. Dimitrov, A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. **314**(1): p. 235-41.
- [24] Fitsiori, A., *et al.*, Covid-19 is Associated with an Unusual Pattern of Brain Microbleeds in Critically Ill Patients. *J Neuroimaging*, 2020. **30**(5): p. 593-597.
- [25] Chougar, L., *et al.*, Retrospective Observational Study of Brain MRI Findings in Patients with Acute SARS-CoV-2 Infection and Neurologic Manifestations. *Radiology*, 2020. **297**(3): p. E313-e323.
- [26] Niesen, M., *et al.*, Structural and metabolic brain abnormalities in Covid-19 patients with sudden loss of smell. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(6): p. 1890-1901.
- [27] Douaud, G., *et al.*, Brain imaging before and after Covid-19 in UK Biobank. 2021: p. 2021.06.11.21258690.
- [28] Dixon, L., *et al.*, Cerebral microhaemorrhage in Covid-19: a critical illness related phenomenon? *Stroke Vasc Neurol*, 2020. **5**(4): p. 315-322.
- [29] Blazhenets, G., *et al.*, Slow but Evident Recovery from Neocortical Dysfunction and Cognitive Impairment in a Series of Chronic Covid-19 Patients. *J Nucl Med*, 2021. **62**(7): p. 910-915.
- [30] Duan, K., *et al.*, Alterations of frontal-temporal gray matter volume associate with clinical measures of older adults with Covid-19. *Neurobiol Stress*, 2021. **14**: p. 100326.
- [31] Sollini, M., *et al.*, Long COVID hallmarks on [18F] FDG-PET/CT: a case-control study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021. **48**(10): p. 3187-3197.
- [32] Qin, Y., *et al.*, Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from Covid-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest*, 2021. **131**(8).
- [33] Kandemirli, S.G., *et al.*, Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with Covid-19 Infection. *Radiology*, 2020. **297**(1): p. E232-e235.
- [34] Hosp, J.A., *et al.*, Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of Covid-19. *Brain*, 2021. **144**(4): p. 1263-1276.
- [35] Kremer, S., *et al.*, Brain MRI Findings in Severe Covid-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology*, 2020. **297**(2): p. E242-e251.
- [36] Donegani, M.I., *et al.*, Brain Metabolic Correlates of Persistent Olfactory Dysfunction after SARS-Cov2 Infection. *Biomedicines*, 2021. **9**(3).
- [37] Klironomos, S., *et al.*, Nervous System Involvement in *Coronavirus Disease* 2019: Results from a Retrospective Consecutive Neuroimaging Cohort. *Radiology*, 2020. **297**(3): p. E324-e334.
- [38] Lin, E., *et al.*, Brain Imaging of Patients with Covid-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2020. **41**(11): p. 2001-2008.
- [39] Sawlani, V., *et al.*, Covid-19-related intracranial imaging findings: a large single-centre experience. *Clin Radiol*, 2021. **76**(2): p. 108-116.

- [40] Freeman, C.W., *et al.*, *Coronavirus Disease* (Covid-19)-Related Disseminated Leukoencephalopathy: A Retrospective Study of Findings on Brain MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 2021. **216**(4): p. 1046-1047.
- [41] Wenzel, J., *et al.*, The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. *Nat Neurosci*, 2021.
- [42] Owen, D.R., *et al.*, An oral SARS-CoV-2 M(pro) inhibitor clinical candidate for the treatment of Covid-19. *Science*, 2021: p. eabl4784.
- [43] Nalbandian, A., *et al.*, Post-acute Covid-19 syndrome. *Nature Medicine*, 2021. **27**(4): p. 601-615.
- [44] Tanne, J.H., Covid-19: Even mild infections can cause long term heart problems, large study finds. 2022. **376**: p. o378.

Respuesta de las quimiocinas y factores de crecimiento tras la neuroinfección por SARS-CoV-2, alternativas disponibles y posibles dianas terapéuticas para su tratamiento

Resumen

Soto-Rojas, Luis Oskar¹;
León-Chávez, Bertha Alicia²;
Soto-Rodríguez, Guadalupe³;
Blanco-Álvarez, Víctor Manuel^{3, 4*}

¹ Laboratorio de patogénesis molecular de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)

² Facultad de Ciencias Químicas de la BUAP

³ Facultad de Medicina de la BUAP

⁴ Facultad de Enfermería de la BUAP

Correspondencia: VMBA <https://orcid.org/0000-0001-7932-8719>, victor.blancoa@correo.buap.mx.
Tel. 2224383475.

La infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2 provoca una respuesta inmune sistémica aguda tanto celular como humoral, asociada a una alta tasa de mortalidad en pacientes críticos con el Covid-19. El virus ha mostrado tropismo por varios órganos y en el caso del cerebro promueve la activación de vías de señalización en las células inmunológicas nerviosas, ocasionando daño neuronal. En el presente trabajo se abordan diferentes hipótesis reportadas al momento sobre cómo el SARS-CoV-2 puede ingresar al sistema nervioso central y posteriormente desencadenar un ambiente neuroinflamatorio. Asimismo, se aborda la participación de moléculas del sistema inmunitario como citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento tras la infección por SARS-CoV-2. Finalmente, se exponen diferentes estrategias que utilizan a dichas moléculas como blancos terapéuticos, para posteriormente explicar cómo sus mecanismos de acción muestran efectos benéficos en los signos, síntomas y pronóstico de pacientes con Covid-19.

Palabras clave:

Covid-19, Blancos terapéuticos,
Neuroinflamación.

1. Daño neuroinflamatorio tras infección por SARS-CoV-2

La infección por el Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, abreviado SARS-CoV-2, puede provocar una respuesta inmune sistémica aguda, promovida por macrófagos inflamatorios alveolares y derivados de monocitos. Las células inmunes pueden activarse mediante patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que incluyen a las proteínas virales, lo que puede desencadenar la liberación de varias moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 6 (IL-6) y la IL-1 β , citocinas que tienen la capacidad de exacerbar daño y finalmente la muerte celular (1-3). Esta respuesta inmunitaria aguda conduce a un ambiente hiperinflamatorio acompañado de la “tormenta de citocinas” (evento que forma parte del proceso inflamatorio, el cual deriva por la observación de concentraciones circulantes elevadas de CXCL10, CCL2 y TNF α) y posteriormente al síndrome de liberación de citocinas (SLC), que se asocia a una alta tasa de mortalidad en los pacientes críticos con Covid-19, el cual inicia con fiebre, provocando cambios potencialmente mortales en corazón, pulmones, riñones, hígado y cerebro (4-6).

Es importante enfatizar que se ha observado un aumento en las concentraciones de varias moléculas proinflamatorias en el suero de pacientes con el Covid-19 (7-10): 1) reactantes de fase aguda que incluyen a la proteína C reactiva (PCR), ferritina y dímero D; 2) citocinas tales como TNF- α , IL-2 e IL-6 e IL-1 β ; 3) ciertas quimiocinas como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1; también conocida como CCL2), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP1 α ; también conocida como CCL3) y el CXC motivo de quimiocinas ligando 10 (CXCL10).

Cuando el SLC afecta a varios órganos, incluido el sistema nervioso, causa lo que se conoce como síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) (11). En este sentido, el proceso de hiperinflamación

sistémica, resultado de una respuesta inmune innata mal adaptada, promueve la activación de vías de señalización en las células inmunológicas nerviosas, como astrocitos y microglía, ocasionando daño neuronal (12).

Hasta la fecha, no están claros los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 puede desencadenar neuroinflamación y posteriormente daño neuronal. Sin embargo, debido a su estrecha similitud con el virus de la hepatitis murina (MHV), este modelo podría ayudarnos a elucidar los mecanismos neuroinmunológicos involucrados en el Covid-19 (13). El modelo de MHV causa neuroinvasión, subsecuente neuroinflamación y finalmente daño neuronal a través de los siguientes mecanismos: a) ingresa al sistema nervioso central (SNC) a través del nervio olfatorio infectando áreas cerebrales anatómicamente interconectadas (14); b) la translocación viral desde el área cerebral de inoculación a diferentes núcleos cerebrales, a través de la propagación de las partículas virales entre las células neuronales y gliales, así como por la fusión de membranas lipídicas virales (15); c) las células inmunitarias periféricas, especialmente los linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (células T $\gamma\delta$), promueven el proceso de desmielinización (16); d) en una fase aguda provocan meningoencefalitis y en una fase subaguda/crónica se asocia con una desmielinización inflamatoria en el cerebro y en la médula espinal (17).

Por otro lado, se han postulado diferentes hipótesis sobre cómo el SARS-CoV2 puede ingresar al SNC y posteriormente desencadenar un ambiente neuroinflamatorio (Figura 1) (18):

- 1) Diseminación viral por la vía trans-sináptica, tanto retrógrada como anterógrada (Figura 1, paso 1). Los virus se pueden transportar vía axonal o a través de la diseminación trans-neuronal, desde los nervios craneales y, de este modo, inocularse en el tronco encefálico y en el cerebro (19, 20). También, podría ingresar a través de las neuronas sensoriales primarias del bulbo olfatorio (21-23). Por otro lado, el virus podría propagarse retrógradamente a través de mecanismos que implican un transporte axonal rápido vía endocitosis y/o

exocitosis mediada por recubrimiento membrano (24, 25). Así mismo, se podría extender de forma retrógrada o anterógrada a través de un transporte mediado o no por vesículas (26).

2) Propagación viral vía hematológica al cerebro, a consecuencia de la ruptura de la barrera hema-to-encefálica (BHE; Figura 1, paso 2). La BHE es una estructura especializada compuesta de células endoteliales cerebrales (las uniones estrechas y adherentes conectan una con otra), lámina basal, pies terminales de los astrocitos y por los pericitos (27). Las células inmunes periféricas infectadas podrían atravesar la BHE intacta por quimiotaxis, a través del transporte mediado por la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (28). Además, el SLC podría favorecer la degradación de la BHE a través de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) 2 y 9. Estas MMPs favorecen la degradación de la matriz extracelular, la fuga celular, retroalimentación positiva con ciertas citocinas proinflamatorias y la formación de edema vasogénico (29).

3) Propagación viral vía hematológica al líquido cefalorraquídeo (LCR), a través de una disfunción en la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (BSLCR; Figura 1, paso 3): la BSLCR se encuentra en los plexos coroideos y está constituida por células epiteliales (con sus respectivas uniones estrechas que las conectan) y por capilares fenestrados, debido a que carecen de uniones estrechas (30). Se ha postulado que la infección viral puede afectar la expresión génica de las proteínas del plexo coroideo. Además, se cree que los coronavirus pueden activar el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) y de este modo regular positivamente la expresión de la MMP-9. Por lo tanto, se altera la permeabilidad de la BSLCR, lo cual facilita el ingreso de células inmunes periféricas (31).

4) Propagación viral a través de los órganos circun-ventriculares (OCV; Figura 1, paso 4): los OCV son áreas cerebrales que están ubicadas alrededor

del tercer y cuarto ventrículo, cuyos capilares están desprovistos de BHE (32). Se ha sugerido que el coronavirus podría ingresar directamente al SNC a través de estas áreas del cerebro porque carecen de BHE (18).

Una vez que el SARS-CoV-2 ha ingresado al SNC, se ha propuesto que podría interactuar con las células nerviosas a través de receptores específicos y desencadenar un ambiente neuroinflamatorio (Figura 1, paso 5) (18). El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es el principal receptor asociado al SARS-CoV-2 y se encuentra altamente expresado en neuronas, células gliales y células endoteliales (18). La interacción SARS-CoV-2/ACE2 podría causar daño neuronal a través de diferentes mecanismos como la disfunción microvascular, despolarización neuronal, sobreexpresión del glutamato y de las MMPs (18, 31, 33-37). Así mismo, esta interacción podría aumentar la permeabilidad de la BHE, promoviendo la infiltración de células inmunes periféricas en múltiples regiones del cerebro, aumentando la neuroinflamación (18, 24, 38) y convirtiéndose en un ciclo nocivo.

Sin embargo, se han sugerido otros receptores/proteínas por los cuales el SARS-CoV-2 puede interactuar e inducir neuroinflamación, entre ellos los receptores similares a Toll (TLR), el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1), la integrina beta 1 (ITGB1) y el receptor NLRP3. A continuación, se describe cada uno de estos receptores.

a) Diversos ensayos bioinformáticos han demostrado que existe una estrecha interacción entre la proteína S nativa del SARS-CoV-2 con los TLR 1, 4 y 6. Estos son receptores inmunitarios de la respuesta innata que se encuentran en la superficie celular, además, tienen la capacidad reconocer a los PAMPs y desencadenar la producción de citocinas proinflamatorias para combatir la infección. Se ha sugerido que la respuesta de neuroinflamación por coronavirus podría estar asociada principalmente con las vías de

señalización que involucran al TLR4, expresado tanto en la microglía como en la astrogliá (39-41).

- b) Con respecto al receptor de AT1, varios modelos de SARS-CoV-2 han evidenciado los efectos perjudiciales de las respuestas inflamatorias mediadas por angiotensina II (Ang II)/receptor AT1 (42, 43). Este receptor se expresa en neuronas y astrocitos. Se ha pensado que la hiperactivación de la señalización de Ang II/AT1R/ACE podría conducir a una mayor expresión de citocinas proinflamatorias y posiblemente, a una disfunción de la BHE (44-47).
- c) ITGB1 es una proteína que tiene un dominio de unión muy conservado para la integrina en su ectodominio y se puede unir al receptor ACE2 (48). Se tiene la hipótesis de que el ITGB1, expresado principalmente en células microgliales, podría unirse a la proteína S del SARS-CoV-2 y promover la activación de la vía de señalización

mioinositol 3-quinasa (MI3K)/proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), involucrada en procesos inflamatorios (49-51).

- d) El SARS-CoV-2 expresa proteínas llamadas viroporinas que podrían activar el inflamasoma en el dominio de tres pirinas de la familia NLR [NLRP3] (52-53), el cual es un complejo multiproteico subcelular, altamente expresado en las células nerviosas (18). El NLRP3 promueve la activación de las caspasas 1, 4, 5 y 11, también conocidas como caspasas inflamatorias, que a su vez activan a la gasdermina-D (GSDMD). La GSDMD conduce a la formación de poros en la membrana celular, liberando IL-1 β e IL-18 y simultáneamente promueve la entrada de moléculas de agua y Na⁺. Estos eventos convergen en un proceso de hiperinflamación, ruptura de la membrana celular y piroptosis (Figura 1, paso 5), un tipo de muerte celular por inflamación (54, 55).

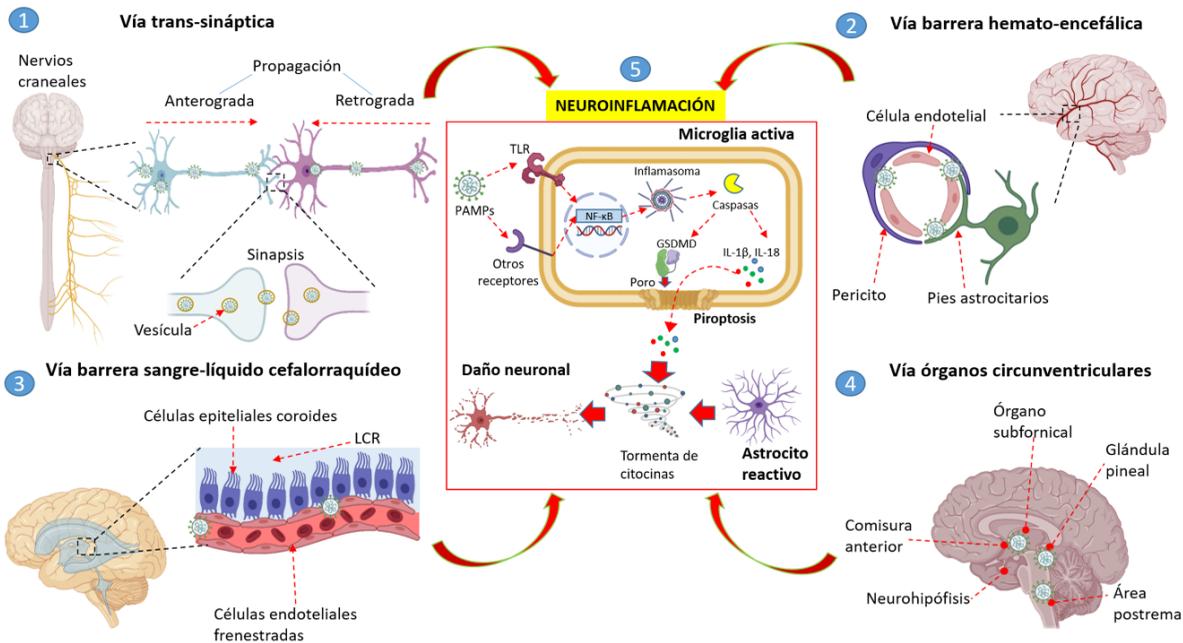


Figura 1. Vías de acceso del coronavirus al sistema nervioso y su probable efecto neuroinflamatorio. El coronavirus se podría propagar a través de diferentes vías: 1) trans-sináptica; 2) barrera hemato-encefálica; 3) sangre-líquido cefalorraquídeo; 4) órganos circunventriculares. Una vez que el virus ingresa al sistema nervioso, desencadena neuroinflamación, a través de la activación de las células gliales y subsecuente daño neuronal (5). Abreviaturas: GSDMD, gasdermina D; IL-18, interleucina 18; IL-1 β , interleucina 1 beta; LCR, líquido cefalorraquídeo; NF-kB, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TLR, receptores similares a Toll.

Esta Figura fue creada con Biorender.

Por lo tanto, la interacción del SARS-CoV-2 con los receptores de las células gliales podría provocar la liberación de citocinas proinflamatorias (Figura 1, paso 5), como IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, TNF α , CCL2, CCL3, CCL7 y CXCL10. Además, se ha postulado que primero se activa el astrocito el cual desencadena la activación de la microglía; posteriormente se promueve la infiltración de linfocitos, macrófagos y neutrófilos periféricos, exacerbando la neuroinflamación (18, 19, 56-58). Contrariamente, se sugirió que el SARS-CoV-2 podría activar la microglía y posteriormente inducir la reactivación de los astrocitos A1 (neurotóxicos), a través de la secreción de IL-1 α , TNF y el componente del complemento Iq [C1q] (18), tal como ocurre en otras enfermedades neurológicas (59).

Finalmente, estos eventos asociados a la neuroinflamación en pacientes con Covid-19 pueden ser responsables en gran medida del daño neuronal y posterior desarrollo de patologías como las encefalopatías, meningitis, el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos (60-62). Además, pueden ocurrir otras manifestaciones neurológicas como cefalea, desorientación, delirio, alteraciones en el gusto y olfato, depresión, afasia y convulsiones (63-66). Sin embargo, aún no se conocen las secuelas neurológicas a largo plazo que esta enfermedad pueda generar e incluso, si puede ser un factor predisponente para enfermedades neurodegenerativas (18). Comprendiendo los mecanismos patológicos asociados a una desregulación neuroinmune en pacientes con Covid-19, se podrían establecer blancos terapéuticos específicos para disminuir o inhibir la neuroinflamación y posteriores complicaciones y/o secuelas neurológicas. Más adelante se ahondará en el tema.

2. Aspecto dual de las quimiocinas tras la infección por SARS-CoV-2

La neurovirulencia de los coronavirus, como se describió anteriormente, tiene una correlación con la habilidad de dicho virus para inducir, tanto en astrocitos como en microglía, la expresión de citocinas proinflamatorias, fenómeno que también se encontró en cultivos celulares (67). Hasta el momento se sabe que el SARS-CoV-2 no necesita infectar a las células cerebrales para generar una respuesta inflamatoria, ya que una vez que su envoltura es degradada, su genoma de cadena sencilla puede ser reconocido por los TLR7 u 8, lo que induce una expresión de citocinas sostenida, mencionada anteriormente, especialmente de naturaleza proinflamatoria, así como de quimiocinas del tipo CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL12, CXCL8, CXCL9, CXCL10 (68-70).

En un modelo murino (en el ratón K18-hACE2) se encontró que el inicio de la enfermedad severa se correlaciona con aumento de la carga viral encontrada en el cerebro, manifestando encefalitis, cuya característica principal es la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, concentraciones que van en aumento con el paso de los días, por ejemplo, en el día 1 no hay variación en los niveles de RNAm para ambas proteínas, pero al día 5 TNF- α aumenta 750 veces, mientras que la IL-1 β aumentó 400 veces, para CCL2 el aumento fue de 1000 veces. Los resultados resaltan que hay una respuesta mayor en el cerebro que en los pulmones en la etapa posterior de la infección (71).

Así, una infección viral se asocia con el incremento de la expresión de quimiocinas, especialmente de interferón γ , que, al mismo tiempo, estimula a las células a su alrededor a expresar citocinas, quimiocinas, factores de transcripción, enzimas, e inhibe la proliferación celular, la regulación de la apoptosis y la respuesta inmune (72-3). La quimiocina CXCL10 y CXCL8 se correlacionan con la severidad de la infección viral, según su expresión en el tracto respiratorio (74-76). Por otro lado, las concentraciones de CXCL10 aumentan significativamente en las

primeras etapas de infección por SARS-CoV-2, manteniéndose así hasta la resolución de la infección por lo que se le considera un predictor de la severidad de la infección (77) y de la carga viral (78).

Las personas que sufren Covid-19 severa exhiben mayor concentración de quimiocinas como CXCL8, CCL2 y VEGF-A, con respecto a quienes muestran una enfermedad moderada.

Por otra parte, tanto CXCL8 como VEGF-A muestran concentraciones más elevadas en pacientes afectados con encefalopatía, y al no mostrar correlación con sus concentraciones a nivel del LCR indican que dicho incremento no es consecuencia de una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, sino más bien son producidos tanto en endotelio cerebral como en astrocitos, lo que más tarde afectará la barrera hematoencefálica, y posteriormente se asociará a hiperreactividad astrocítica, posiblemente esa sea la causa de los delirios y alucinaciones que se observan en pacientes críticos (79) y que no se observan en pacientes afectados por SARS-CoV-2 o síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (80).

En autopsias de pacientes afectados por Covid-19 se mostró un alto grado de astrogliosis difusa, activación microglial principalmente en el tallo y cerebelo, así como una gran infiltración de linfocitos T citotóxicos hacia el tallo cerebral (81). En pacientes con cáncer afectados por secuelas neurológicas por Covid-19 se encontró una acumulación de citocinas inflamatorias en los bordes leptomeníngeos, incluso cuando no hubo invasión viral al cerebro. El proceso persiste varias semanas después de la convalecencia de la infección, lo cual puede relacionarse con una disfunción cognitiva a largo plazo (82).

El interferón gamma (IFN- γ) muestra un papel dual en condiciones neuroinflamatorias, regulando tanto las propiedades proinflamatorias como las neuroprotectoras en células oligodendrogiales, microglía y astrocitos (83). Existe también una relación con la expresión del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento que participa en la reparación del tejido dañado y que se ha propuesto como un marcador de pronóstico

en infecciones severas de SARS-CoV-2, ya que su aumento parece estar inducido por el incremento periférico de las citocinas (79).

La inflamación viral representa un mayor riesgo para el neurodesarrollo que el mismo efecto citopatológico sobre las células infectadas, así, una infección viral durante el término del periodo gestacional (o durante la primera fase del desarrollo posnatal) genera que la microglía, que se encuentra muy reactiva, pueda afectar la formación de las redes neuronales de manera adecuada, incrementando el riesgo de afectaciones psiquiátricas (84). Esto se suma a su papel en la neurogénesis y la expresión de genes específicos (85). Durante la infección por coronavirus, se sugiere que la microglía puede estar relacionada con las complicaciones a largo plazo en la población infantil afectada con Covid-19 (86). Cabe señalar que la plasticidad mediada por la expresión de IL-4 puede verse afectada por la infección por SARS-CoV-2, dado el cambio en la expresión de citocinas (86).

Se reportó un incremento de CCL2 en el LCR, en pacientes afectados por Covid-19. Esta quimiocina de la familia CC se expresa en neuronas, astrocitos, y la microglía, causa el reclutamiento de infiltrado inflamatorio hacia el cerebro (87). La microglía también se relaciona con síntomas como anosmia e hipogeusia, ya que responde a las señales de auxilio de las neuronas infectadas, permaneciendo en un estado sensibilizado, generando una respuesta inmune anormal y alterando la función neuronal sin afectar la progresión de la enfermedad (88).

En esta alteración de la respuesta inmune, las células TH17 cooperadoras (TH17) activadas secretan IL-17, que induce expresión neurovascular endotelial de CCL2 y CXCL1, lo que promueve la migración transendotelial de más células TH17 activadas hacia el parénquima cerebral. Así, un exceso de IL-17 estimula la expresión de otras citocinas proinflamatorias, afectando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y creando un medio neuroinflamatorio autoinducible. De esta forma, se relacionan las citocinas y quimiocinas

proinflamatorias con los procesos de encefalopatías e hipercoagulopatías que pueden originar las hemorragias e infartos cerebrales que se presentan en el Covid-19 en una fase severa (12, 89).

En dichos casos, las personas tienen mayor riesgo a desarrollar depresión y las citocinas podrían tener un papel clave en este riesgo (90), puesto que, a nivel plasmático, las personas afectadas severamente por Covid-19 poseen mayor concentración de citocinas como GCSF, MIP1 α , CCL2, y TNF- α (11), que pueden inducir la expresión de la enzima indolamina 2, 3-dioxigenasa-1 (IDO-1), lo cual depleción de triptófano y alteración en los metabolitos de quinurenina (90). Un estado inflamatorio parece favorecer el estado depresivo, es decir, un incremento de TNF- α junto con metabolitos de la quinurenina, como el ácido quinurénico y el quinólico, se relaciona con el grado de depresión (91).

Después de la pandemia por SARS-CoV-2, la respuesta antiviral de las personas afectadas tuvo alteraciones, por ejemplo, la respuesta dada por IFN beta, que se muestra de manera conjunta con un incremento en la expresión de citocinas proinflamatorias y las quimiocinas proinflamatorias, pudiendo ser esto un mecanismo de evasión a la respuesta inmune por el SARS-CoV-2 (92), lo cual sugiere que la severidad de la infección no se debe tanto a la infección viral en sí, sino más bien a la desregulación de la respuesta inmune (93). Lo anterior se asocia con una rápida replicación viral, un retraso en la respuesta mediada por interferón, una acumulación de macrófagos y neutrófilos, así como bajos niveles de células T reguladoras, como lo reportó González en el 2021 (94). Esta desregulación de la respuesta inmune también se encontró en la autopsia cerebral de pacientes afectados con encefalitis de manera posterior a la infección con SARS-CoV-2 (94).

Hasta el momento no se conoce si existe algún efecto benéfico en el incremento de estas citocinas y quimiocinas proinflamatorias, por el contrario, todos los efectos que se han reportado relacionan el grado de daño con la expresión de estas proteínas. Sin embargo, se requiere más investigación para conocer las consecuencias a corto y a largo término

de la infección por SARS-CoV-2 en el cerebro y conocer los mecanismos que regulan estos efectos, para buscar estrategias terapéuticas enfocadas en la protección cerebral o la recuperación del daño (69).

3. Participación de factores de crecimiento tras la infección por SARS-CoV2

Además de las proteínas proinflamatorias descritas anteriormente (citocinas y quimiocinas), tras los procesos infecciosos o activación del sistema inmunitario, horas después de activada la respuesta aguda, se induce la liberación de factores de crecimiento, entre los más estudiados se encuentran: el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento de diferenciación 15 (GDF-15), y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (Tabla 1). A continuación, se describirán los factores de crecimiento y algunos de sus receptores.

El IGF-1 pertenece a la súper familia de los IGF, los cuales han demostrado que desempeñan diversas actividades biológicas, incluida la proliferación celular, el metabolismo, la diferenciación y la supervivencia (95, 96). Este está implicado en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con respecto a la lesión pulmonar relacionada tras la infección por Covid-19. Se ha reportado que el bloqueo del receptor de IGF-1 (IGF-1R) mitiga la lesión pulmonar y disminuye el riesgo de muerte de los pacientes tras la infección por Covid-19. Como ya se ha descrito anteriormente, durante el SDRA se han encontrado en plasma concentraciones elevadas de las citocinas IL-1B, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10 e IL-17, acompañadas

posteriormente por la expresión de factores tróficos como FGF básico, GCSF y GMCSF (11, 97-99).

El receptor de IGF-1 (IGF-1R) se encuentra prácticamente en todas las células humanas y su activación es fundamental para el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celular. La deficiencia de IGF1-R se ha asociado a supervivencia, menor fragilidad, menor permeabilidad vascular y menor infiltración de células inflamatorias tras procesos de daño (97, 101). Recientemente se ha descrito

que IGF-1 también participa en la inflamación y la regulación inmunológica (102-104). En los procesos inflamatorios, la estimulación del IGF-1R activa principalmente la vía de señalización PI3K/AKT, induciendo la activación de AKT, lo cual favorece la supervivencia celular y el inicio del proceso inflamatorio mediado por IL-17 (97, 103, 105).

Del mismo modo, el incremento en la concentración de la interleucina-6 “específicamente tras la infección de SARS-CoV-2” causa una reducción

Tabla 1. Factores de crecimiento y sus principales funciones.

La tabla integra las principales funciones de los factores de crecimiento que se han identificado con cambios a nivel sérico en pacientes que cursan con Covid-19. Tomado de (100).

Factor de Crecimiento	Funciones
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Esencial para el desarrollo de órganos y la auto reparación. • Inhibe señales apoptóticas. • Inhibe la infiltración leucocitaria. • Factor angiogénico y antitrombótico. • Bloquea la replicación viral.
Factor de crecimiento nervioso (NGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve procesos de angiogénesis. • Actúa como activador indirecto del crecimiento endotelial por ser estimulado cuando se liberan otros factores de crecimiento. • Estimula proliferación de linfocitos B y T. • Tanto en el sistema nervioso e inmune participa en el control de la homeostasis y defensa del huésped.
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Favorece el reclutamiento y activación de neutrófilos. • Potente mitógeno celular. • Mantiene la homeostasis del sistema inmune innato ante la infección viral mediante la estabilización del gen 1 inducible por ácido retinoico (RIG-1). • Repara y mantiene las células epiteliales favoreciendo la integridad epitelial.
Factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Regulador del sistema inmune en el proceso inflamatorio. • Regula crecimiento, diferenciación y apoptosis celular.
Factor estimulante de colonias (CSF)	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve diferenciación, activación y movilización de mielocitos. • Dirige las funciones inmunitarias de macrófagos y células dendríticas. • Incrementa la capacidad fagocítica de células mononucleares, es mediador de la respuesta inmune tanto innata como adaptativa para favorecer la defensa del huésped y acelera la reparación epitelial.
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve proliferación y migración celular, incrementa la vasodilatación y promueve la angiogénesis. • Favorece el reclutamiento y migración de células madre hematopoyéticas para favorecer su diferenciación en monocitos y macrófagos. • Participa en la inmunidad innata en la respuesta contra patógenos.

en las defensas por la inhibición de IGF-1, especialmente en pacientes de edad avanzada. La deficiencia de IGF-1 se ha asociado a polimorfismos genéticos que generan la regulación negativa de IGF-1, alterando la vía intracelular IGFR/IRS1/PI3K/AKT/mTOR (106). Entre los efectos de la actividad reducida de mTOR está la disminución del IGF-1 en la circulación sanguínea, observando un ciclo de retroalimentación negativa que no favorece el buen pronóstico (107).

Como se ha descrito anteriormente, el Covid-19 causa daño en las personas debido a una lesión inflamatoria excesiva. El IGF-1 está implicado en el control endocrino del sistema inmunológico, de tal modo que los pacientes que presentan concentraciones más altas están asociados a un menor riesgo de mortalidad por la enfermedad (95). Por lo anterior

se ha seleccionado el IGF-1 como agente terapéutico (108). La disminución de IGF-1 sérico también se ha observado en sepsis, procesos de depresión, regulación negativa en la expresión del receptor de la hormona del crecimiento (GHR) en hígado y en el aumento de citocinas inflamatorias circulantes (108). El IGF-1 también activa la ATPasa de calcio del retículo sarcoendoplásmico (SERCA), responsable del paso de calcio del citosol al retículo endoplásmico (109) y, por lo tanto, actúa de manera proporcional en el nivel de calcio citosólico, representando cambios a nivel de liberación de sustancias endocrinas como hormonas y neurotransmisores (110). Finalmente, IGF-1 es un factor de crecimiento pleiotrópico y se ha demostrado que mejora la reparación de tejidos tras la infección de Covid-19 (111, 112).

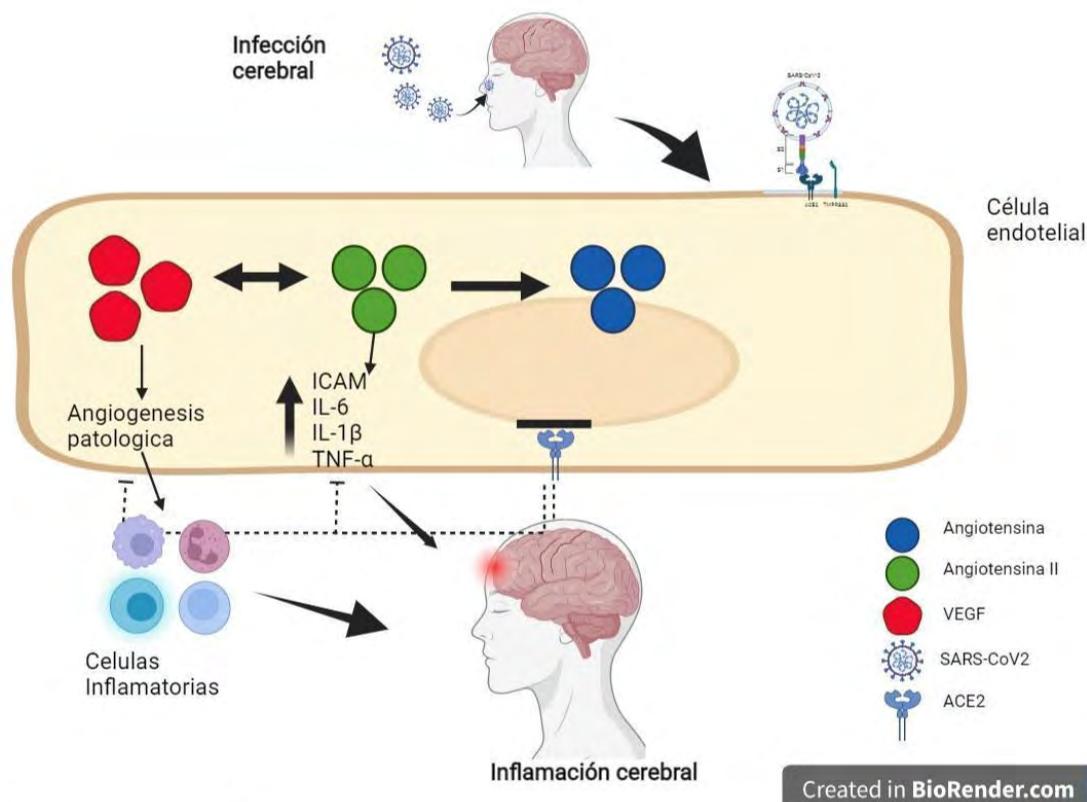


Figura 2. Relación entre VEGF y angiotensinas en la enfermedad inflamatoria del SNC asociada a SARS-CoV-2. en la infección por SARS-CoV-2, la supresión de la expresión de VEGF y Ang II reduce la disrupción de la BHE y con ello la infiltración de linfocitos, por la inhibición del proceso inflamatorio.

Fuente: Imagen modificada con Biorender de Veerabathiran y colaboradores (114).

Otro factor trófico que se ha identificado tras la infección por Covid-19 es el VEGF, el cual no solo promueve la angiogénesis, sino que además participa en la disrupción de la BHE, acompañado de la respuesta inflamatoria (Figura 2). Se ha documentado que la inflamación precede y acompaña a la formación de vasos sanguíneos, como lo demuestra el aumento de la permeabilidad vascular y el reclutamiento de células inflamatorias. El VEGF también está relacionado con las angiotensinas (Ang I y Ang II), los productos del objetivo atacante del SARS-CoV-2, es decir, la ACE2. Por tanto, en las enfermedades inflamatorias del SNC, la supresión de la expresión de VEGF reduce la disrupción de la BHE y con ello la infiltración de linfocitos, por la inhibición del proceso inflamatorio (Figura 2). Por todo lo anterior el VEGF se considera un objetivo terapéutico prometedor en la supresión de la inflamación que facilita la liberación de citocinas inflamatorias como IL-8 e IL-6 tras la infección por SARS-CoV-2 (113).

Recientemente se reportó al receptor de la neuropilina-1 (NRP-1) como puerta de entrada que potencia la infección por SARS-CoV-2. El receptor transmembrana de NRP-1 también cuenta con el sitio de unión del ligando, normalmente destinado a factores de crecimiento como el VEGF, que permite la entrada de virus como el de Epstein-Barr (EBV) el linfotrópico de células T humanas-1 (HTLV-1) y SARS-CoV-2 (115-119). Aunque VEGF no puede funcionar sin NRP-1, la idea contraria no parece ser cierta ya que NRP-1 puede realizar sus funciones angiogénicas sin VEGF (120, 121). El NRP-1 se encuentra expresado en macrófagos del tejido adiposo, tejido bronquial, vascular y alveolar, células endoteliales pulmonares y vasculares, la vascularización retiniana, neuronas, linfocitos T CD8⁺ y T CD4⁺ (122, 123), actuando como receptor de ligandos como semaforinas, VEGF-A, TGF- β , plexinas e integrinas (124-126). De este modo, NRP-1 tiene efectos multisistémicos: la angiogénesis, la progresión tumoral, la entrada viral, la guía axonal dentro el sistema nervioso central y periférico, además de la función inmunológica (127).

NRP-1 es abundante en el epitelio respiratorio y olfatorio, lo que puede explicar la infectividad del SARS-CoV-2 en estos epitelios, así como la posible ruta de propagación a través del bulbo olfatorio y hacia el SNC (116, 120). Por lo tanto, la diversa expresión y funcionalidad de NRP-1 lo convierte en un objetivo extracelular ideal para el SARS-CoV-2, ya que como se ha descrito contribuye al impacto multisistémico de esta infección viral (120).

El NGF es otra neurotrofina (NF) que cuenta con un efecto crucial en el proceso de angiogénesis/apoptosis neuronal, desarrollo cerebral, proliferación y diferenciación tisular (128). Tanto el NGF como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) fueron cuantificados en la leche materna de madres que habían presentado la infección por el SARS-CoV-2. Se encontró que las concentraciones de NGF en la leche materna fue menor en los grupos de pacientes que presentaban síntomas virales y PCR positiva al Covid-19 que en el grupo no expuesto, pero el BDNF no presentó cambios estadísticamente significativos.

Debido a que las NF son producidas tanto por células neuronales (128) como por células inmunes (129), sus niveles cambian por la destrucción de estos tipos celulares tras la infección por Covid-19. Los niveles séricos de BDNF fueron más bajos en pacientes con infección por Covid-19 grave o moderada que en aquellos con Covid-19 leve (130). Por lo tanto, esto permite entender que la infección por Covid-19 influye sobre la secreción de BDNF y NGF en la leche materna (131).

El BDNF es miembro de la familia de factores de crecimiento neuronal que también incluye al NGF, la neurotrofina-3 (NT-3) y la NT-4/5. El BDNF se asocia con la activación, protección y adecuado funcionamiento del SNC (Figura 3). Actualmente se conoce que BDNF no solo se encuentra en altas concentraciones en el sistema nervioso central, también es abundante en la periferia circulando en los vasos sanguíneos (132). Se ha demostrado que diferentes subconjuntos de leucocitos, como los linfocitos y los monocitos, producen y secretan BDNF y que el ejercicio es un potente

inductor de altas concentraciones de BDNF en circulación (Figura 3) (133, 134). Por otro lado, se han relacionado niveles bajos de BDNF en suero con una infección grave por SARS-CoV-2. Además, la recuperación del paciente se acompaña con la restauración de los niveles séricos de BDNF (135).

El factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF-15) es un miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β , un marcador pronóstico en la sepsis y la enfermedad cardiovascular (ECV). Se ha encontrado elevado en la mayoría de pacientes hospitalizados con Covid-19, y de manera relevante, las concentraciones más altas se asocian con viremia, hipoxemia y mal pronóstico tras la infección por SARS-CoV-2 (136).

Las altas concentraciones de GDF-15 se asocian con la muerte o la necesidad de cuidados intensivos durante la hospitalización por SARS-CoV-2. La asociación entre GDF-15 y el pronóstico de pacientes hospitalizados por Covid-19 es mejor e

independiente de la de los biomarcadores cardiovasculares e inflamatorios establecidos en los primeros 3 días tras la infección (IL-6, PCR, procalcitonina, ferritina, dímero D, troponinas cardíacas y el péptido natriurético) (136).

El factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) ha resultado ser un tratamiento eficaz para las neumonías, bacterianas y virales, y la inflamación asociada a estas, combatiendo con éxito el SDRA asociado a la neumonía en seres humanos. En ratones infectados con el virus del Nilo Occidental (VNO) y el virus de la encefalitis japonesa, se observó la reducción de la microglía en el cerebro al bloquear el receptor del factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF) con PLX5622 (137), lo cual aumentó tanto la carga viral como la mortalidad, lo que sugiere que la activación de la microglía y de los macrófagos residentes en el SNC puede ser benéfica para combatir la infección por virus (138). Por lo tanto, el receptor

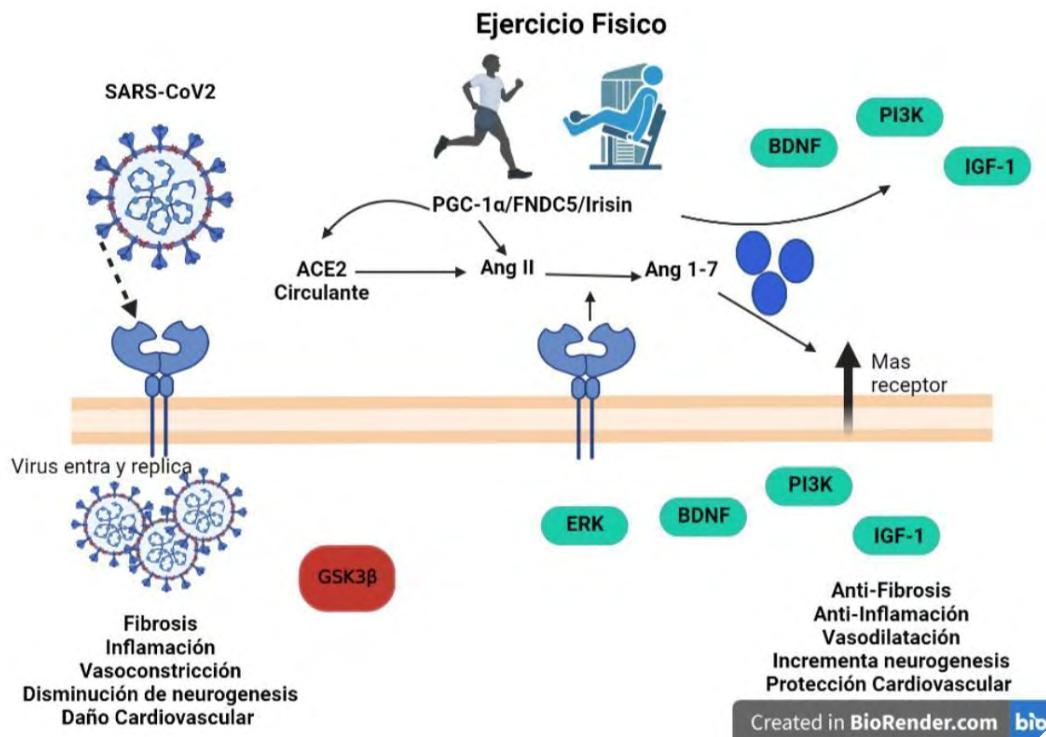


Figura 3. Mecanismo de factores de crecimiento inducidos por el ejercicio ante la infección de SARS-CoV-2. El BDNF, IGF-1 y las vías de señalización que activan se asocian con la protección y adecuado funcionamiento del SNC.

Imagen modificada en Biorender de De Sousa RAL y colaboradores (133).

del GM-CSF puede funcionar como un blanco terapéutico en el tratamiento para muchas infecciones virales, incluido el causante del Covid-19.

Además, se ha reportado que el tratamiento con GM-CSF revierte la astrogliosis, que también se asocia con trastornos del SNC y que mejora la recuperación tras la lesión de la médula espinal, inhibiendo la formación de cicatrices gliales (139, 140). Múltiples estudios han demostrado que existe una prevalencia, alta de deterioro cognitivo en los sobrevivientes de SDRA, de 70% a 100% al momento del alta hospitalaria, de 46% a 80% después de un año, y persistiendo en el 20% después de cinco años de la recuperación (141-143). En consecuencia, son necesarios los tratamientos prolongados con GM-CSF, dada su capacidad para mejorar la cognición en varios modelos animales y de revertir el deterioro cognitivo asociado con la quimioterapia y la neurodegeneración, incluso aquella generada por la infección por SARS-CoV-2 (138).

La proteína inducida por el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ1) y la TGFβ1 de lisina 676 acetilada (TGFβ1 K676Ac) han servido como marcador en sangre de pacientes con SARS-CoV-2 para diagnosticar la gravedad de la infección (144). La TGFβ1 se acetila después de la infección con SARS-CoV-2 y se secreta en el sistema circulatorio (145). TGFβ1 puede inducir la activación de la vía de señalización y la regulación positiva del NF-κB (145), un factor nuclear que desempeña funciones vitales en diferentes aspectos de las respuestas inmunitarias, el cual normalmente se encuentra en el citoplasma asociado a complejos con sus proteínas inhibitoras (146). En respuesta al estrés y/o estímulos inmunitarios, NF-κB se activa y se transloca hacia el núcleo para ejercer funciones transcripcionales (147). Aunque el NF-κB es vital para las respuestas inmunitarias normales contra las infecciones, su acumulación puede conducir a un aumento de la apoptosis de las células endoteliales, favorecer la permeabilidad vascular y la secreción de endotoxinas (148). Con lo anterior, tras la infección con SARS-CoV-2 y la gran cantidad de vías que activan al NF-κB hasta su acumulación, la

modulación de la actividad de NF-κB, mediante el uso de anticuerpos, puede representar un objetivo terapéutico apropiado en pacientes que cursen la infección con SARS-CoV-2 (144).

Se conoce que la acción de las NT, o factores de crecimiento, se lleva a cabo a través de la activación por sus receptores. Aunque actualmente es poca la información que existe sobre el tema, se ha logrado identificar que los receptores del defactor de crecimiento epidérmico (EGFR), del VEGFR y del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR/c-MET) son responsables de la activación de las vías de señalización descendentes inmunogénicas, lo cual, los hace destacar como dianas potentes para la terapéutica molecular (149, 150), ya que existe interacción entre EGFR, VEGFR y c-MET y la proteína S de SARS-CoV-2 (149).

4. Citocinas y quimiocinas como blanco terapéutico en la enfermedad de Covid-19

La enfermedad de Covid-19 ha mostrado tener un complejo mecanismo de daño tisular, afectando no solamente a pulmones, sino también a otros órganos como corazón, hígado, riñón, páncreas, intestino y SNC. Las complicaciones asociadas con la infección son SDRA, falla multiorgánica, y coagulación intravascular diseminada (151). Como se ha reiterado en este capítulo, quienes resultan afectados con Covid-19 generan una tormenta de citocinas, especialmente en casos que presentan morbilidades tales como diabetes, hipertensión y obesidad (152). Estas citocinas han servido como un blanco terapéutico para disminuir los efectos severos en pacientes con Covid-19. Las estrategias terapéuticas han sido variadas, desde el uso de antivirales, hasta el uso de fármacos antiparasitarios como la cloroquina e ivermectina (153).

5. Estrategias con antivirales y dirigidos con ACE2

Las estrategias antivirales utilizadas contra otros virus, como influenza y Ébola, han sido utilizadas para combatir al Covid-19. Entre ellas se puede destacar:

- Remdesivir, que interfiere la función de la polimerasa dependiente de RNA (154). Sin embargo, es un tratamiento limitado a pacientes con un alto índice de mortalidad o enfermedad severa con ventilación invasiva.
- La combinación de Lopinavir/ritonavir ha tenido éxito por su función como inhibidor de proteasa en el caso específico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (155), sin embargo, no mostró causar efectos en pacientes con Covid-19 (156, 157).
- Favipiravir en su forma fosforilada inhibe la polimerasa RNA viral (158), por lo tanto, resulta efectivo contra el Covid-19.
- EIDD-2801, un análogo de ribonucleótido biodisponible que produce mutagénesis letal durante la síntesis del RNA del virón e inhibe a la polimerasa dependiente de RNA (159, 160).
- Inhibidores del ACE2R, como la proteína ACE2 recombinante de humano, que neutraliza la proteína S de la superficie del virus SARS-CoV-2 (161, 162). Sin embargo, puede tener un efecto dual como tratamiento y se desconoce cómo discernir entre su efecto benéfico o dañino.
- Cloroquina e hidroxicloroquina que ejercen las siguientes funciones antivirales: a) interferir en la glicosilación de ACE2, b) inhibir la unión de la proteína S con ACE2 (163), c) incrementar el pH de los organelos ácidos celulares, requerido para la entrada del virus en la célula huésped (164), e) inhibir la tormenta de citocinas (163). Se ha evaluado la combinación de cloroquina

con azitromicina, sin embargo, ha tenido efectos colaterales (165).

6. Estrategias terapéuticas basadas en el uso de anticuerpos mono y poli clonales

Anticuerpos neutralizantes del virus causante del Covid-19, como plasma de pacientes convalecientes, mostrando una mejora aproximadamente a la semana después de la trasfusión (166) y anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, tales como tocilizumab y sarilumab, el cual se ha probado en algunas poblaciones en fase II/III como lo reportó Paccaly *et al.* (167).

En la Figura 4 se resumen los diferentes tratamientos que regulan la carga viral.

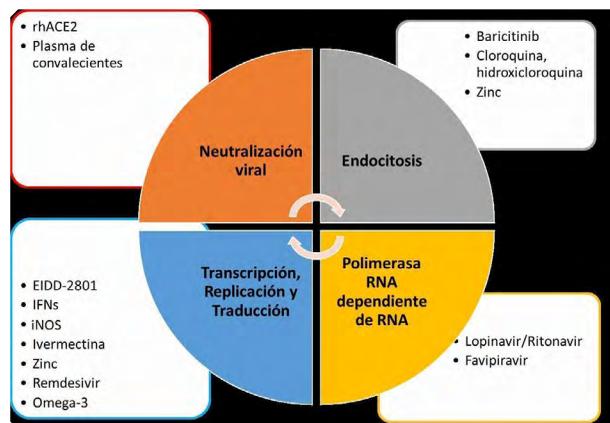


Figura 4. Principales tratamientos terapéuticos sugeridos en el control viral de SARS-CoV-2. Resumen gráfico de las principales estrategias anti-SARS-CoV-2 basadas en la neutralización viral, la promoción de la endocitosis celular, estrategias anti-transcripción, anti-replicación y anti-traducción viral, además de las estrategias sobre la polimerasa RNA dependiente de RNA.

Abreviaturas: Enzima convertidora de angiotensina 2 recombinante humana (rhACE2), Interferon (IFN), ((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihidroxi-5-((4Z)-4-(hidroxiimino)-2-oxo-3, 4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)oxolan-2-yl)methyl 2-methylpropanoato (EIDD-2801), Sintasa de Oxido-nítrico Inducible (iNOS) (156, 168, 169).

7. Terapia contra la respuesta inmunológica

La respuesta inmunológica exacerbada y “la tormenta de citocinas” han tenido una participación importante en los síntomas severos de la enfermedad, por tal motivo se han buscado estrategias celulares con bioelementos y fitoquímicos para disminuir dichos efectos y con ello la muerte por Covid-19.

8. Terapia con células madre mesenquimales (MSC)

Las células madre mesenquimales (MSC) se encuentran en los tejidos vasculares en la mayoría de los órganos, tales como la médula ósea, el órgano adiposo, el cordón umbilical, la placenta y la sangre menstrual; también son ampliamente encontradas en el estado embrionario (170). Estas células disminuyen con la edad, haciendo a las personas susceptibles a una respuesta exacerbada. Las MSCs migran al sitio de daño, liberando factores de crecimiento, tales como el VEGF (171), el HGF, el FGF y el IGF-I, involucrados en procesos de angiogénesis, supervivencia celular, y proliferación (172, 173), mostrando acción en los procesos de regeneración tisular y modulando la respuesta inflamatoria después de un daño. Además, las MSCs también liberan citocinas como IL-10, inhibiendo citocinas proinflamatorias como TNF- α , IFN γ , IL-6, y GM-CSF, que cambian la polaridad de los macrófagos M1 (de perfil inflamatorio) a M2 (con perfil anti-inflamatorio) a través de prostaglandinas E2 (174). Atenúan las células NK, las vías de señalización JAK/STAT/SOC3, a través de TGF- β , también regulan la población de linfocitos reguladores llamados linfocitos Treg (175). Si bien se ha asociado TGF- β con fibrosis, las MSCs tienen la capacidad de disminuir su expresión, previniendo la alteración de ZO-1, una proteína de unión estrecha

presente en las células epiteliales tubulares del riñón (176).

Las MSCs mejoran la integridad epitelial y mitocondrial, inhibiendo el inflammasoma (un complejo multiprotéico responsable de la activación de procesos inflamatorios y de un tipo de muerte celular llamado piroptosis). De esta forma, se reduce el estrés oxidativo y apoptosis, exhibiendo un rol cardioprotector, lo cual causa la recuperación de la contractibilidad y la disminución de la fibrosis (177, 178). Las MSCs transportan micro RNAs interferentes en sus exones, mostrando acción inhibitoria sobre el proceso inflamatorio (179), como se reportó con el miR-133b (180, 181). A nivel de SNC, las MSCs disminuyen las citocinas proinflamatorias, suprimen la activación de la microglía, recuperan la integridad de la BHE y previenen la muerte neuronal liberando TGF- β 1 (182). Los efectos antes señalados han sido benéficos en pacientes con Covid-19.

La población en general ha mostrado tener un déficit de micronutrientes con acción antiinflamatoria y antiviral debido a dietas con alto contenido calórico, alto grado de acidez o de fibra, lo cual impide la absorción de minerales y vitaminas. La deficiencia de estos micronutrientes ha sido asociada con una disfunción en la respuesta inmunológica en pacientes con enfermedades pulmonares, tales como el Covid-19 (169), lo que los convierte también en un posible blanco terapéutico contra la misma.

9. Acción inmunomoduladora del zinc

El zinc es el mineral traza más importante en el organismo, debido a que es el segundo más abundante en el organismo, después del hierro (183). El zinc es un metal con amplias funciones, incluyendo el desarrollo, funciones metabólicas, regulación de la transcripción a través de las proteínas con motivos de dedos de zinc, así como en la activación de la

respuesta inmunológica, tanto innata como adaptativa para responder a infecciones virales (169). Ha demostrado tener un efecto sobre la proliferación celular, el crecimiento de neuritas a través de la vía de inactivación de RhoA; además propaga la inducción de la expresión de genes neuronales tales como MAP-2 (proteína 2 asociada a microtúbulos) y nestina en células madre diferenciadas, como son las MSC (184). La deficiencia de zinc se presenta como una de las causas de la tormenta de citocinas proinflamatorias como son $IFN\gamma$, $TNF\alpha$, Fas-ligando liberadas durante la infección de SARS-CoV-2 (185). También se le relaciona con enfermedades como infecciones respiratorias virales, enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas e inmunológicas (186, 187).

Los antivirales, como la cloroquina, puede incrementar el flujo de zinc dentro de las células (ionóforo de zinc) (188). La piritiona, otro antiviral, puede inhibir la polimerasa dependiente de RNA de SARS-CoV-2, disminuyendo su replicación (189). Además, disulfiram induce la liberación de Zn^{+2} de la proteasa semejante a papaína en coronavirus causante del MERS-CoV y SARS-CoV-2, resultando en una desestabilización proteica (190). A su vez, el zinc disminuye la interacción entre SARS-CoV-2 y la ACE2 (191). Por otro lado, el zinc también actúa a nivel del epitelio ciliar del pulmón, mejorando su estructura (192), a través de la regulación de moléculas de adhesión como ZO-1 y claudina-1 afectadas en procesos inflamatorios (193).

El zinc ha demostrado actuar sobre la regulación de la respuesta inflamatoria, así recluta granulocitos, neutrófilos, células NK, linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$. La suplementación con zinc suprime la replicación de rinovirus (194) y el complejo de transcripción de coronavirus (189), al incrementar la producción de $IFN-\alpha$ producido por los leucocitos (195). La dosis efectiva de zinc ha sido >75 mg/día (196) en adultos mayores, mostrando una mejora en enfermedades pulmonares como neumonías (197), cuando las concentraciones óptimas diarias han sido sugeridas entre 8 a 11 mg/diarios. Así mismo, las niñas y niños también han mostrado deficiencia de zinc, asociada

con neumonías (198). El tratamiento de zinc en pacientes con Covid-19 disminuyó los síntomas respiratorios (199, 200).

Los mecanismos de acción del zinc en la respuesta inflamatoria inhiben las vías de señalización que activan la síntesis de citocinas proinflamatorias, a través de la vía de señalización de JAK-STAT (201), $NF-\kappa B$ (202), y de la inhibición de PKA de RAF-1 e I κB cinasa o A20 (203).

10. Función Inmunomoduladora de la vitamina D

Una de las vitaminas que han tomado importancia en el tratamiento del Covid-19 es la vitamina D, debido a la variedad de funciones que desempeña en el cuerpo, incluyendo la respuesta inmunológica innata y adaptativa (169) a través de péptidos antimicrobianos como son la cathelicidina y defensinas, que mantienen las conexiones estrechas, comunicantes y adherentes, así como la regulación positiva de genes antioxidantes (204). A su vez, la vitamina D actúa también promoviendo la diferenciación de monocitos a macrófagos, lo cual favorece su acción fagocítica y productora de especies reactivas de oxígeno, como superóxidos. En este proceso se suprime la función de los linfocitos T cooperadores (Th1) y se disminuye la liberación de IL-8, IL-6, $TNF-\alpha$ y β , $IFN-\gamma$ e IL-2, y del subtipo TH17, favoreciendo la acción supresora de los linfocitos TH2 (205), e incrementando la liberación de IL-10.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado con la edad avanzada, obesidad, la hipertensión, coagulopatías por baja exposición al sol, siendo las personas más afectadas por Covid-19. Así en un estudio de meta-análisis se encontró que bajos niveles de vitamina D se asocian con un alto riesgo de desarrollar neumonía (206).

11. Función Inmunomoduladora de la vitamina C, ácidos grasos omega 3 y vitamina E

Los humanos son incapaces de producir vitamina C, por lo que debe ser ingerida en los alimentos. La vitamina C o ácido ascórbico es un nutrimento hidrosoluble, se ha reportado su función como un potente antioxidante, capturando ROS; de esta forma protege a las biomoléculas. La deficiencia de vitamina C produce un desbalance redox, causando la producción de citocinas proinflamatorias. Es ampliamente utilizada en infecciones pulmonares, como la neumonía y tuberculosis. La dosis recomendada es de 1 g/día, de esta forma incrementa citocinas anti-inflamatorias como IL-10, siendo capaz de inhibir IL-6 y controlar la inflamación de infecciones como la causal del Covid-19 (207).

Por otro lado, los ácidos grasos omega 3 también han mostrado un efecto sobre la inmunidad e inflamación, interesantemente, también se les ha asociado el efecto antiviral ante virus como el de la influenza. Su uso en la infección del SARS-CoV-2

es incierto, ya que no siempre muestra efectos benéficos(208, 209).

Por último, la vitamina E es un potente antioxidante, mientras que el selenio (Se) un bioelemento involucrado en selenoproteínas antioxidantes como glutatión peroxidasa. La actividad sinérgica de ambas vitaminas incrementa las células T, la producción de IL-2, la actividad celular de NK y disminuyen el riesgo de infecciones respiratorias (210, 211).

Aunque, los micronutrientes con acción antioxidante o antiinflamatoria han mostrado tener efectos sobre las infecciones respiratorias tanto virales como bacterianas, no existen estudios clínicos que apoyen su uso en pacientes con infección severa de SARS-CoV-2. Por lo que se debe instruir a la población en general en llevar una nutrición balanceada rica en minerales, vitaminas, aminoácidos, además de promover el ejercicio, para disminuir enfermedades como el síndrome metabólico, diabetes e hipertensión. De esta forma se previene el alto riesgo de intubación en una infección por SARS-CoV-2.

En la Figura 5 se resumen los tratamientos que regulan la respuesta inmunológica.

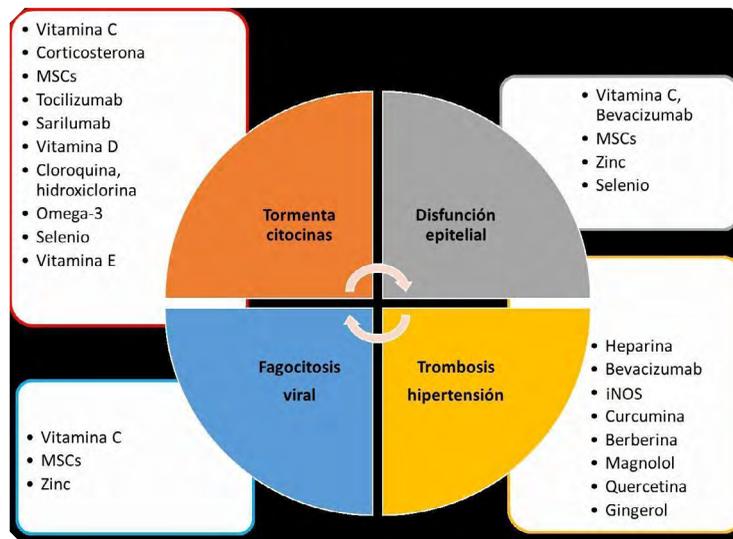


Figura 5. Principales tratamientos terapéuticos sugeridos contra SARS-CoV-2. Resumen gráfico de las principales estrategias anti-SARS-CoV-2 basadas en contrarrestar la tormenta de citocinas, la disfunción epitelial, la trombosis e hipertensión, así como la promoción de la fagocitosis viral de SARS-CoV-2. Abreviaturas: Células madre mesenquimales (MSCs), Sintasa de Óxido nítrico inducible (iNOS). Tomado de (156, 168, 169).

12. Fitoquímicos como blancos terapéuticos en trombosis

La infección de SARS-CoV-2 y serina-proteasas transmembrana de tipo II (TMPRSS2) activan la respuesta inmunológica de manera exagerada, promoviendo la activación de vías de señalización mediadas por calcio y la activación de proteínas cinasa. Lo anterior tiene como consecuencia daño al miocardio y disfunción pulmonar de riñón y cerebro (212).

En estos procesos participan los mecanismos inmunológicos, siendo un blanco en la terapéutica de la enfermedad causada por SARS-CoV-2. Existe una gran variedad de medicamentos enfocados en controlar los síntomas causados por la infección, sin embargo, no han sido efectivos en la mayoría de los casos severos por Covid-19. Por lo tanto, se han buscado alternativas como el uso de extractos naturales que puedan disminuir las complicaciones de la infección.

Existen fitoquímicos de diferentes clases: alcaloides, flavonoides, terpenoides, fenoles y taninos, los cuales poseen acción tanto antiinfecciosa como antioxidante (213). Por su parte, las ligninas

han mostrado tener efecto antiviral, por ejemplo, contra el virus del dengue, hepatitis, MERS-CoV y SARS-CoV-2 (214).

En la Tabla 2, modificada de Beura y colaboradores, 2021 (166), se puede observar algunas de las funciones reportadas para un grupo de compuestos de origen vegetal de acción antitrombótica, antiinflamatoria y antioxidante. Los mecanismos propuestos inhiben la movilización de calcio que activa la cascada de coagulación, o alguna vía de señalización de las plaquetas.

Tabla 2. Fitoquímicos utilizados en problemas de trombosis con posible acción contra Covid-19.

Fitoquímicos	Tipo	Acción antiplaquetaria	Acción antiinflamatoria	Referencias
Curcumina	Curcuma longa, Familia Zingiberaceae, India	Inhibe ADP, PAF, colágeno y activación de plaquetas y su agregación.	Acción Antiinflamatoria, antipirética y anti nociceptiva. Inhibe la apoptosis celular, antitumoral. Actúa inhibiendo TLR 2/4, NF-κB, COX, TGFβ1, PAI-1, Cas-3, citocinas (TNFα, IL-1, IL-2, IL-1β, IL-6, IL8, IL-10) y quimiocinas (CXCL-1, CXCL-5, CXCL-12).	(215-218)
Berberina	Berberis vulgaris	Inhibe plaquetas por movilización de calcio y metabolitos de ácidos grasos.	Activa vías de señalización como AMPK, MAPKs, Nrf2 y NF-κB.	(156, 217-219)
Magnolol	Magnolia grandiflora Eicosanoide	Inhibe la movilización de calcio intracelular y la formación de tromboxano.	Reduce citocinas proinflamatorias, ROS, iNOS y COX-2 y LOX/ciclooxigenasa.	(218-220)

Quercetina	Allium oepa alcaparras, uvas, cebollas, chayotes, té y tomates, así como muchas semillas, nueces, flores, cortezas y hojas Flavonoide no cítrico, Ginkgo biloba, Hypericum perforatum, y Sambucus cana- densis	Inhibición a través de la vía cAMP/PLA2 y movi- lización de calcio.	Reduce Citocinas proinflamatorias, COX, LOX vía PI3K-p85 mediado por Src y Syk.	(221-224)
Andrografolide	Andrographis paniculata Familia de las acantáceas.	Inhibición a través de la vía cGMP/PKG/ p38MAPK.	Inhibidor de PMA, NO, LPO, radicales hidroxi, superóxido.	(221, 225, 226)
Rutaecarpina	Alcaloide, Tetra- dium ruticarpum	Atenuación de TXA2 mediado por PLC y movi- lización de calcio.	Inhíbe la respuesta proinflamatoria de neutrófilos.	(221, 226)
Gingerol	Zingiber officinale	Inhibición de la activa- ción de plaquetas y su agregación.	Inhíbe LPO, incrementa GPx.	(218, 227)

Fuente: (168)

Abreviaturas: Adiponectina (ADP), Factor activador de plaquetas (PAF), Receptor tipo toll (TLR), Factor nuclear que regula la transcripción de las cadenas ligeras kappa en células B activadas (NF- κ B), factor de crecimiento transformante beta (TGF β), inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), Caspasa 3 (Cas-3), Interleucina (IL), ligando de quimiocinas con motivo CXC (CXCL), Cinasa Activada por AMP (AMPK), Proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), Factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2), Especies reactivas de Oxígeno (ROS), Sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), Ciclooxygenasa 2 (COX-2), Lipooxigenasa (LOX), Fosfoinositol 3 cinasa (PI3K), Proteína cinasa que fosforila el protooncogén SRC (Src), tirosina-cinasa del bazo (Syk), Guanosina monofosfato (GMP), Proteína cinasa G (PKG), Forbol-12-miristato-13-acetato (PMA), Óxido nítrico (NO), Tromboxano A2 (TXA2), Fosfolipasa C (PLC), Lipoperoxidación (LPO), Glutación peroxidasa (GPx).

13. Conclusión

Se requiere mayor investigación sobre el comportamiento del virus SARS-CoV-2 y sus mecanismos de infección en seres humanos. Sin embargo, la información publicada hasta el momento sugiere que puede propagarse al SNC a través de diferentes vías: 1) vía trans-sináptica; 2) vía barrera hematoencefálica; 3) vía sangre-líquido cefalorraquídeo; 4) vía órganos circunventriculares. Una vez que ingresa al sistema nervioso desencadena neuroinflamación, a través de

la activación de las células gliales y subsecuente daño neuronal.

Con respecto a los datos reportados sobre la participación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, no se les ha atribuido algún efecto benéfico, por el contrario, todos los efectos que se han reportado hasta el momento relacionan el grado de daño con la expresión de estas proteínas. No obstante, otras moléculas han mostrado efectos benéficos ya sea como tratamiento o marcadores, pronóstico de los pacientes son los factores de

crecimiento, entendiendo la tormenta de citocinas como una de las principales causas de la inflamación aguda severa, el pronóstico y la muerte del paciente. Las estrategias terapéuticas que se han utilizado y algunas que continúan en investigación son: antivirales, anticuerpos presentes en el plasma de pacientes convalecientes o recuperados y anticuerpos monoclonales contra citocinas utilizados en enfermedades autoinmunes. Sin embargo, el uso de vitaminas como D, C, E, biometales, como zinc y selenio, y fitoquímicos, han mostrado efectos benéficos en los signos, síntomas y pronóstico de pacientes con Covid-19.

Bibliografía

- [1] Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe Covid-19? *J Transl Med.* 2020;18(1):164.
- [2] Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):558-70.
- [3] Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, *et al.* Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):181-93.
- [4] Castelli V, Cimini A, Ferri C. Cytokine Storm in Covid-19: "When You Come Out of the Storm, You Won't Be the Same Person Who Walked in". *Front Immunol.* 2020;11:2132.
- [5] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562-72.
- [6] Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. Covid-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine.* 2020;133:155151.
- [7] Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of Covid-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74.
- [8] *Coronaviridae* Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-44.
- [9] Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74.
- [10] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- [12] Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, *et al.* Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):231.
- [13] Sanclemente-Alaman I, Moreno-Jimenez L, Benito-Martin MS, Canales-Aguirre A, Matias-Guiu JA, Matias-Guiu J, *et al.* Experimental Models for the Study of Central Nervous System Infection by SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2020;11:2163.
- [14] Singh M, Khan RS, Dine K, Das Sarma J, Shindler KS. Intracranial Inoculation Is More Potent Than Intranasal Inoculation for Inducing Optic Neuritis in the Mouse Hepatitis Virus-Induced Model of Multiple Sclerosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:311.
- [15] Choi KS, Aizaki H, Lai MM. Murine coronavirus requires lipid rafts for virus entry and cell-cell fusion but not for virus release. *J Virol.* 2005;79(15):9862-71.
- [16] Dandekar AA, Perlman S. Virus-induced demyelination in nude mice is mediated by gamma delta T cells. *Am J Pathol.* 2002;161(4):1255-63.
- [17] Gruslin E, Moisan S, St-Pierre Y, Desforges M, Talbot PJ. Transcriptome profile within the mouse central nervous system and activation of myelin-reactive T cells following murine coronavirus infection. *J Neuroimmunol.* 2005;162(1-2):60-70.

- [18] Pacheco-Herrero M, Soto-Rojas LO, Harrington CR, Flores-Martinez YM, Villegas-Rojas MM, Leon-Aguilar AM, *et al.* Elucidating the Neuropathologic Mechanisms of SARS-CoV-2 Infection. *Front Neurol.* 2021;12:660087.
- [19] Liu JM, Tan BH, Wu S, Gui Y, Suo JL, Li YC. Evidence of central nervous system infection and neuroinvasive routes, as well as neurological involvement, in the lethality of SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020.
- [20] Fenrich M, Mrdenovic S, Balog M, Tomic S, Zjalic M, Roncevic A, *et al.* SARS-CoV-2 Dissemination Through Peripheral Nerves Explains Multiple Organ Injury. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:229.
- [21] Soto-Rojas LO, Martinez-Davila IA, Luna-Herrera C, Gutierrez-Castillo ME, Lopez-Salas FE, Gatica-Garcia B, *et al.* Unilateral intranigral administration of beta-sitosterol beta-D-glucoside triggers pathological alpha-synuclein spreading and bilateral nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the rat. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):56.
- [22] Lin E, Lantos JE, Strauss SB, Phillips CD, Champion TR, Jr., Navi BB, *et al.* Brain Imaging of Patients with Covid-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(11):2001-8.
- [23] Li CW, Syue LS, Tsai YS, Li MC, Lo CL, Tsai CS, *et al.* Anosmia and olfactory tract neuropathy in a case of Covid-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020.
- [24] Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruville DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of *Coronavirus Disease* 2019: A Review. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018-27.
- [25] Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, *et al.* Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521(1):203-12.
- [26] Taylor MP, Enquist LW. Axonal spread of neuroinvasive viral infections. *Trends Microbiol.* 2015;23(5):283-8.
- [27] Soto-Rojas LO, Pacheco-Herrero M, Martinez-Gomez PA, Campa-Cordoba BB, Apatiga-Perez R, Villegas-Rojas MM, *et al.* The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4).
- [28] Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of Covid-19 on the Nervous System. *Cell.* 2020;183(1):16-27 e1.
- [29] Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(9):1481-507.
- [30] Johanson CE, Stopa EG, McMillan PN. The blood-cerebrospinal fluid barrier: structure and functional significance. *Methods Mol Biol.* 2011;686:101-31.
- [31] Desforges M, Le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145-58.
- [32] Bentivoglio M, Kristensson K, Rottenberg ME. Circumventricular Organs and Parasite Neurotropism: Neglected Gates to the Brain? *Front Immunol.* 2018;9:2877.
- [33] Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, *et al.* Risk of Ischemic Stroke in Patients with Covid-19 versus Patients with Influenza. *medRxiv.* 2020.
- [34] Tremblay M-E, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhratsky A. Neuropathobiology of Covid-19: The Role for Glia. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2020;14(363).
- [35] Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
- [36] MacLean MA, Kamintsky L, Leck ED, Friedman A. The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):55.
- [37] Vazana U, Veksler R, Pell GS, Prager O, Fassler M, Chassidim Y, *et al.* Glutamate-Mediated Blood-Brain Barrier Opening: Implications for Neuroprotection and Drug Delivery. *J Neurosci.* 2016;36(29):7727-39.
- [38] Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-100.

- [39] Li L, Acioglu C, Heary RF, Elkabes S. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun*. 2020.
- [40] Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol*. 2020.
- [41] Aboudounya MM, Heads RJ. Covid-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:8874339.
- [42] Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, *et al*. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
- [43] Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
- [44] D'Ardes D, Boccatonda A, Rossi I, Guagnano MT, Santilli F, Cipollone F, *et al*. Covid-19 and RAS: Unravelling an Unclear Relationship. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
- [45] Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537-40.
- [46] Krasniqi S, Daci A. Role of the Angiotensin Pathway and its Target Therapy in Epilepsy Management. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
- [47] Singh KD, Karnik SS. Angiotensin Receptors: Structure, Function, Signaling and Clinical Applications. *J Cell Signal*. 2016;1(2).
- [48] Clarke NE, Fisher MJ, Porter KE, Lambert DW, Turner AJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) and ACE2 bind integrins and ACE2 regulates integrin signalling. *PLoS One*. 2012;7(4):e34747.
- [49] Sigrist CJ, Bridge A, Le Mercier P. A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Res*. 2020;177:104759.
- [50] Maginnis MS. Virus-Receptor Interactions: The Key to Cellular Invasion. *J Mol Biol*. 2018;430(17):2590-611.
- [51] Yan S, Sun H, Bu X, Wan G. New Strategy for Covid-19: An Evolutionary Role for RGD Motif in SARS-CoV-2 and Potential Inhibitors for Virus Infection. *Front Pharmacol*. 2020;11:912.
- [52] Farag NS, Breitingner U, Breitingner HG, El Azizi MA. Viroporins and inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;122:105738.
- [53] Guo HC, Jin Y, Zhi XY, Yan D, Sun SQ. NLRP3 Inflammasome Activation by Viroporins of Animal Viruses. *Viruses*. 2015;7(7):3380-91.
- [54] Lieberman J, Wu H, Kagan JC. Gasdermin D activity in inflammation and host defense. *Sci Immunol*. 2019;4(39).
- [55] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends Cell Biol*. 2017;27(9):673-84.
- [56] Perrin P, Collongues N, Baloglu S, Bedo D, Bassand X, Lavaux T, *et al*. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with Covid-19. *Eur J Neurol*. 2020.
- [57] Ur A, Verma K. Cytokine Storm in COVID19: A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(13):1868-70.
- [58] Buzhdygan TP, DeOre BJ, Baldwin-Leclair A, McGary H, Razmpour R, Galie PA, *et al*. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood-brain barrier. *bioRxiv*. 2020.
- [59] Liddel SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, *et al*. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638):481-7.
- [60] Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, *et al*. Early Guillain-Barre syndrome in *coronavirus disease* 2019 (Covid-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1351-4.
- [61] Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. Covid-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E20.
- [62] Al Saiegh F, Ghosh R, Leibold A, Avery MB, Schmidt RF, Theofanis T, *et al*. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with Covid-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(8):846-8.

- [63] Baig AM. Neurological manifestations in Covid-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26(5):499-501.
- [64] Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):327-31.
- [65] Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19). *Front Immunol.* 2020;11:827.
- [66] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, *et al.* Neurological associations of Covid-19. *The Lancet Neurology.* 2020;19(9):767-83.
- [67] Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia. *J Virol.* 2004;78(7):3398-406.
- [68] Wellcome MO, Mastorakis NE. Neuropathophysiology of *coronavirus disease* 2019: neuroinflammation and blood brain barrier disruption are critical pathophysiological processes that contribute to the clinical symptoms of SARS-CoV-2 infection. *Inflammopharmacology.* 2021.
- [69] Al-Harhi L, Campbell E, Schneider JA, Bennett DA. What HIV in the Brain Can Teach Us About SARS-CoV-2 Neurological Complications? *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2021;37(4):255-65.
- [70] Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of Covid-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
- [71] Kumari P, Rothan HA, Natekar JP, Stone S, Pathak H, Strate PG, *et al.* Neuroinvasion and Encephalitis Following Intranasal Inoculation of SARS-CoV-2 in K18-hACE2 Mice. *Viruses.* 2021;13(1).
- [72] Weber F, Kochs G, Haller O. Inverse interference: how viruses fight the interferon system. *Viral Immunol.* 2004;17(4):498-515.
- [73] Hertzog PJ, O'Neill LA, Hamilton JA. The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. *Trends Immunol.* 2003;24(10):534-9.
- [74] Hayney MS, Henriquez KM, Barnet JH, Ewers T, Champion HM, Flannery S, *et al.* Serum IFN-gamma-induced protein 10 (IP-10) as a biomarker for severity of acute respiratory infection in healthy adults. *J Clin Virol.* 2017;90:32-7.
- [75] Henriquez KM, Hayney MS, Xie Y, Zhang Z, Barrett B. Association of interleukin-8 and neutrophils with nasal symptom severity during acute respiratory infection. *J Med Virol.* 2015;87(2):330-7.
- [76] Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, *et al.* Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1089-96.
- [77] Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J, *et al.* Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):850-7.
- [78] Oliviero A, de Castro F, Coperchini F, Chiovato L, Rotondi M. Covid-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? *Neuroscientist.* 2021;27(3):214-21.
- [79] Bernard-Valnet R, Perriot S, Canales M, Pizzarotti B, Caranzano L, Castro-Jimenez M, *et al.* Encephalopathies Associated With Severe Covid-19 Present Neurovascular Unit Alterations Without Evidence for Strong Neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(5).
- [80] Matias-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia (Engl Ed).* 2020;35(3):170-5.
- [81] Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schroder AS, Edler C, *et al.* Neuropathology of patients with Covid-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-29.
- [82] Remsik J, Wilcox JA, Babady NE, McMillen TA, Vachha BA, Halpern NA, *et al.* Inflammatory Leptomeningeal Cytokines Mediate Covid-19 Neurologic Symptoms in Cancer Patients. *Cancer Cell.* 2021;39(2):276-83 e3.
- [83] Ottum PA, Arellano G, Reyes LI, Iruretagoyena M, Naves R. Opposing Roles of Interferon-Gamma on Cells of the Central Nervous System in Autoimmune Neuroinflammation. *Front Immunol.* 2015;6:539.

- [84] Paolicelli RC, Ferretti MT. Function and Dysfunction of Microglia during Brain Development: Consequences for Synapses and Neural Circuits. *Front Synaptic Neurosci.* 2017;9:9.
- [85] Elliott R, Li F, Dragomir I, Chua MM, Gregory BD, Weiss SR. Analysis of the host transcriptome from demyelinating spinal cord of murine coronavirus-infected mice. *PLoS One.* 2013;8(9):e75346.
- [86] da Silva Chagas L, Sandre PC, de Velasco PC, Marcondes H, Ribeiro ERNCA, Barreto AL, *et al.* Neuroinflammation and Brain Development: Possible Risk Factors in Covid-19-Infected Children. *Neuroimmunomodulation.* 2021;28(1):22-8.
- [87] Farhadian S, Glick LR, Vogels CBF, Thomas J, Chiarella J, Casanovas-Massana A, *et al.* Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of Covid-19. *BMC Neurol.* 2020;20(1):248.
- [88] Pallanti S. Importance of SARS-CoV-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Compr Psychiatry.* 2020;100:152184.
- [89] Wojkowska DW, Szpakowski P, Glabinski A. Interleukin 17A Promotes Lymphocytes Adhesion and Induces CCL2 and CXCL1 Release from Brain Endothelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).
- [90] Boucas AP, Rheinheimer J, Lagopoulos J. Why Severe Covid-19 Patients Are at Greater Risk of Developing Depression: A Molecular Perspective. *Neuroscientist.* 2020:1073858420967892.
- [91] Haroon E, Welle JR, Woolwine BJ, Goldsmith DR, Baer W, Patel T, *et al.* Associations among peripheral and central kynurenine pathway metabolites and inflammation in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(6):998-1007.
- [92] Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005;106(7):2366-74.
- [93] Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in Covid-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:25-32.
- [94] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, *et al.* Neurological associations of Covid-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-83.
- [95] Fan X, Yin C, Wang J, Yang M, Ma H, Jin G, *et al.* Pre-diagnostic circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of Covid-19 mortality: results from UK Biobank. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(3):311-8.
- [96] Stewart CE, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. *Physiol Rev.* 1996;76(4):1005-26.
- [97] Winn BJ. Is there a role for insulin-like growth factor inhibition in the treatment of Covid-19-related adult respiratory distress syndrome? *Med Hypotheses.* 2020;144:110167.
- [98] Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for *coronavirus disease* 2019 (Covid-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452.
- [99] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- [100] Joshi MG, Kshersagar J, Desai SR, Sharma S. Antiviral properties of placental growth factors: A novel therapeutic approach for Covid-19 treatment. *Placenta.* 2020;99:117-30.
- [101] Pineiro-Hermida S, Lopez IP, Alfaro-Arnedo E, Torrens R, Iniguez M, Alvarez-Erviti L, *et al.* IGF1R deficiency attenuates acute inflammatory response in a bleomycin-induced lung injury mouse model. *Sci Rep.* 2017;7(1):4290.
- [102] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, *et al.* Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):341-52.
- [103] Li G, Zhou L, Zhang C, Shi Y, Dong D, Bai M, *et al.* Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:2541.
- [104] Andonegui G, Krein PM, Mowat C, Brisebois R, Doig C, Green FH, *et al.* Enhanced production of IGF-I in the lungs of fibroproliferative ARDS patients. *Physiol Rep.* 2014;2(11).
- [105] Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):142-50.

- [106] Steinman G. Prenatal identification of autism propensity. *Med Hypotheses*. 2019;122:210-1.
- [107] Steinman G. Covid-19 and autism. *Med Hypotheses*. 2020;142:109797.
- [108] Li CH, Tang X, Wasnik S, Wang X, Zhang J, Xu Y, *et al.* Mechanistic study of the cause of decreased blood 1, 25-Dihydroxyvitamin D in sepsis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1020.
- [109] Novosyadlyy R, Kurshan N, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S, LeRoith D. Insulin-like growth factor-I protects cells from ER stress-induced apoptosis via enhancement of the adaptive capacity of endoplasmic reticulum. *Cell Death Differ*. 2008;15(8):1304-17.
- [110] Kandasamy K, Bezavada L, Escue RB, Parthasarathi K. Lipopolysaccharide induces endoplasmic store Ca²⁺-dependent inflammatory responses in lung microvessels. *PLoS One*. 2013;8(5):e63465.
- [111] Munoz K, Wasnik S, Abdipour A, Bi H, Wilson SM, Tang X, *et al.* The Effects of Insulin-Like Growth Factor I and BTP-2 on Acute Lung Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10).
- [112] Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II. *Eur J Biochem*. 1990;190(3):445-62.
- [113] Yin XX, Zheng XR, Peng W, Wu ML, Mao XY. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Vital Target for Brain Inflammation during the Covid-19 Outbreak. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(12):1704-5.
- [114] Veerabathiran R, Ragunath B, Kaviarasan V, Mohammed V, Ahmed S. Identification of selected genes associated with the SARS-CoV-2: a therapeutic approach and disease severity. *Bull Natl Res Cent*. 2021;45(1):79.
- [115] Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Anton-Plagaro C, *et al.* Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861-5.
- [116] Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, *et al.* Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856-60.
- [117] Mota F, Fotinou C, Rana RR, Chan AWE, Yelland T, Arooz MT, *et al.* Architecture and hydration of the arginine-binding site of neuropilin-1. *FEBS J*. 2018;285(7):1290-304.
- [118] Wang HB, Zhang H, Zhang JP, Li Y, Zhao B, Feng GK, *et al.* Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells. *Nat Commun*. 2015;6:6240.
- [119] Ringoir S, Vanholder R. [Phagocyte function in uremic patients]. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 1991;53(3):189-201; discussion-3.
- [120] Mayi BS, Leibowitz JA, Woods AT, Ammon KA, Liu AE, Raja A. The role of Neuropilin-1 in Covid-19. *PLoS Pathog*. 2021;17(1):e1009153.
- [121] Kofler N, Simons M. The expanding role of neuropilin: regulation of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor signaling in the vasculature. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(3):260-7.
- [122] Wilson AM, Shao Z, Grenier V, Mawambo G, Daudelin JF, Dejda A, *et al.* Neuropilin-1 expression in adipose tissue macrophages protects against obesity and metabolic syndrome. *Sci Immunol*. 2018;3(21).
- [123] Roy S, Bag AK, Singh RK, Talmadge JE, Batra SK, Datta K. Multifaceted Role of Neuropilins in the Immune System: Potential Targets for Immunotherapy. *Front Immunol*. 2017;8:1228.
- [124] Hwang JY, Sun Y, Carroll CR, Usherwood EJ. Neuropilin-1 Regulates the Secondary CD8 T Cell Response to Virus Infection. *mSphere*. 2019;4(3).
- [125] Mercurio AM. VEGF/Neuropilin Signaling in Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3).
- [126] Joshi MD, Gathua SN, Okelo GB, Lule GN, Musewe AO. Cryptococcal hepatitis and meningitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *East Afr Med J*. 1989;66(1):69-73.
- [127] Nakanishi T, Fujita Y, Yamashita T. Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury. *Cell Death Dis*. 2019;10(2):67.
- [128] Barichello T, Lemos JC, Generoso JS, Carradore MM, Moreira AP, Collodel A, *et al.* Evaluation of the brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and memory in adult rats survivors of the neonatal meningitis by *Streptococcus agalactiae*. *Brain Res Bull*. 2013;92:56-9.

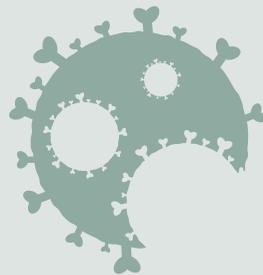
- [129] Leon A, Buriani A, Dal Toso R, Fabris M, Romanello S, Aloe L, *et al.* Mast cells synthesize, store, and release nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(9):3739-43.
- [130] Azoulay D, Shehadeh M, Chepa S, Shaoul E, Baroum M, Horowitz NA, *et al.* Recovery from SARS-CoV-2 infection is associated with serum BDNF restoration. *J Infect.* 2020;81(3):e79-e81.
- [131] Demers-Mathieu V, Hines DJ, Hines RM, Lavangnananda S, Fels S, Medo E. Influence of Previous Covid-19 and Mastitis Infections on the Secretion of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor in Human Milk. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).
- [132] Azoulay D, Vachapova V, Shihman B, Miler A, Karni A. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. *J Neuroimmunol.* 2005;167(1-2):215-8.
- [133] De Sousa RAL, Improtta-Caria AC, Aras-Junior R, de Oliveira EM, Soci UPR, Cassilhas RC. Physical exercise effects on the brain during Covid-19 pandemic: links between mental and cardiovascular health. *Neurol Sci.* 2021;42(4):1325-34.
- [134] Azoulay D, Urshansky N, Karni A. Low and dysregulated BDNF secretion from immune cells of MS patients is related to reduced neuroprotection. *J Neuroimmunol.* 2008;195(1-2):186-93.
- [135] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al.* Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
- [136] Myhre PL, Prebensen C, Strand H, Roysland R, Jonassen CM, Rangberg A, *et al.* Growth Differentiation Factor 15 Provides Prognostic Information Superior to Established Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers in Unselected Patients Hospitalized With Covid-19. *Circulation.* 2020;142(22):2128-37.
- [137] Seitz S, Clarke P, Tyler KL. Pharmacologic Depletion of Microglia Increases Viral Load in the Brain and Enhances Mortality in Murine Models of Flavivirus-Induced Encephalitis. *J Virol.* 2018;92(16).
- [138] Potter H, Boyd TD, Clarke P, Pelak VS, Tyler KL. Recruiting the innate immune system with GM-CSF to fight viral diseases, including West Nile Virus encephalitis and Covid-19. *F1000Res.* 2020;9:345.
- [139] Chung J, Kim MH, Yoon YJ, Kim KH, Park SR, Choi BH. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on glial scar formation after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine.* 2014;21(6):966-73.
- [140] Huang X, Kim JM, Kong TH, Park SR, Ha Y, Kim MH, *et al.* GM-CSF inhibits glial scar formation and shows long-term protective effect after spinal cord injury. *J Neurol Sci.* 2009;277(1-2):87-97.
- [141] Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care.* 2019;23(1):352.
- [142] Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, *et al.* Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):725-38.
- [143] Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO. Cognitive dysfunction in ICU patients: risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit Care Med.* 2013;41(9 Suppl 1):S81-98.
- [144] Park HH, Kim HN, Kim H, Yoo Y, Shin H, Choi EY, *et al.* Acetylated K676 TGFBIp as a severity diagnostic blood biomarker for SARS-CoV-2 pneumonia. *Sci Adv.* 2020;6(31).
- [145] Lee W, Park EJ, Kwon OK, Kim H, Yoo Y, Kim SW, *et al.* Dual peptide-dendrimer conjugate inhibits acetylation of transforming growth factor beta-induced protein and improves survival in sepsis. *Biomaterials.* 2020;246:120000.
- [146] Ramakrishnan SK, Zhang H, Ma X, Jung I, Schwartz AJ, Triner D, *et al.* Intestinal non-canonical NF-kappaB signaling shapes the local and systemic immune response. *Nat Commun.* 2019;10(1):660.
- [147] Czerkies M, Korwek Z, Prus W, Kochanczyk M, Jaruszewicz-Blonska J, Tudelska K, *et al.* Cell fate in antiviral response arises in the crosstalk of IRF, NF-kappaB and JAK/STAT pathways. *Nat Commun.* 2018;9(1):493.
- [148] Afonina IS, Zhong Z, Karin M, Beyaert R. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-kappaB and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2017;18(8):861-9.

- [149] Khan I, Hatiboglu MA. Can Covid-19 induce glioma tumorigenesis through binding cell receptors? *Med Hypotheses*. 2020;144:110009.
- [150] Pearson JRD, Regad T. Targeting cellular pathways in glioblastoma multiforme. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17040.
- [151] Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (Covid-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568-76.
- [152] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and Covid-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250-6.
- [153] Arevalo AP, Pagotto R, Porfido JL, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, *et al*. Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model. *Sci Rep*. 2021;11(1):7132.
- [154] Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, *et al*. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2).
- [155] Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: a protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(13):2363-75.
- [156] Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the Covid-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020;87:59-73.
- [157] Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, *et al*. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
- [158] Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*. 2013;100(2):446-54.
- [159] Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, *et al*. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Sci Transl Med*. 2020;12(541).
- [160] Painter GR, Bowen RA, Bluemling GR, DeBergh J, Edpuganti V, Gruddanti PR, *et al*. The prophylactic and therapeutic activity of a broadly active ribonucleoside analog in a murine model of intranasal venezuelan equine encephalitis virus infection. *Antiviral Res*. 2019;171:104597.
- [161] Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, *et al*. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):234.
- [162] Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, Bruggisser M, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(9):783-92.
- [163] van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol*. 1997;24(1):55-60.
- [164] Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722-7.
- [165] Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, *et al*. Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(11):e698-e711.
- [166] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, *et al*. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe Covid-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-6.
- [167] Paccaly AJ, Kovalenko P, Parrino J, Boyapati A, Xu C, van Hoogstraten H, *et al*. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Sarilumab and Intravenous Tocilizumab Following Single-Dose Administration in Patients With Active Rheumatoid Arthritis on Stable Methotrexate. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(1):90-104.

- [168] Beura SK, Panigrahi AR, Yadav P, Singh SK. Phytochemicals as Potential Therapeutics for SARS-CoV-2-Induced Cardiovascular Complications: Thrombosis and Platelet Perspective. *Front Pharmacol*. 2021;12:658273.
- [169] Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, *et al*. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against Covid-19? *Maturitas*. 2021;143:1-9.
- [170] Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, *et al*. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301-13.
- [171] Togel F, Zhang P, Hu Z, Westenfelder C. VEGF is a mediator of the renoprotective effects of multipotent marrow stromal cells in acute kidney injury. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):2109-14.
- [172] Pittenger MF, Discher DE, Peault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 2019;4:22.
- [173] Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, *et al*. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):493-507.
- [174] Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, *et al*. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in Covid-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1059-63.
- [175] Jiang W, Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif*. 2020;53(1):e12712.
- [176] Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, Otani M, Nakano M, Konari N, *et al*. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes. *Sci Rep*. 2016;6:34842.
- [177] Miteva K, Pappritz K, Sosnowski M, El-Shafeey M, Muller I, Dong F, *et al*. Mesenchymal stromal cells inhibit NLRP3 inflammasome activation in a model of Cocksackievirus B3-induced inflammatory cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2018;8(1):2820.
- [178] Martinez I, Christiansen JS, Ofstad R, Olsen RL. Comparison of myosin isoenzymes present in skeletal and cardiac muscles of the Arctic charr *Salvelinus alpinus* (L.). Sequential expression of different myosin heavy chains during development of the fast white skeletal muscle. *Eur J Biochem*. 1991;195(3):743-53.
- [179] Kholia S, Herrera Sanchez MB, Cedrino M, Papadimitriou E, Tapparo M, Deregibus MC, *et al*. Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles Ameliorate Kidney Injury in Aristolochic Acid Nephropathy. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:188.
- [180] Xu H, Zhao G, Zhang Y, Jiang H, Wang W, Zhao D, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-133b suppresses glioma progression via Wnt/beta-catenin signaling pathway by targeting EZH2. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):381.
- [181] Xin H, Li Y, Buller B, Katakowski M, Zhang Y, Wang X, *et al*. Exosome-mediated transfer of miR-133b from multipotent mesenchymal stromal cells to neural cells contributes to neurite outgrowth. *Stem Cells*. 2012;30(7):1556-64.
- [182] Chao YX, He BP, Tay SS. Mesenchymal stem cell transplantation attenuates blood brain barrier damage and neuroinflammation and protects dopaminergic neurons against MPTP toxicity in the substantia nigra in a model of Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*. 2009;216(1-2):39-50.
- [183] Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012;86(4):521-34.
- [184] Moon MY, Kim HJ, Choi BY, Sohn M, Chung TN, Suh SW. Zinc Promotes Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Proliferation and Differentiation towards a Neuronal Fate. *Stem Cells Int*. 2018;2018:5736535.
- [185] Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, *et al*. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26.
- [186] Bonaventura P, Benedetti G, Albaredo F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277-85.
- [187] Bramble D. Prescribing psychotropic drugs to children and adolescents. *BMJ*. 1991;302(6775):535.

- [188] Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, Ding WQ. Chloroquine is a zinc ionophore. *PLoS One*. 2014;9(10):e109180.
- [189] te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176.
- [190] Lin MH, Moses DC, Hsieh CH, Cheng SC, Chen YH, Sun CY, *et al*. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res*. 2018;150:155-63.
- [191] Polak Y, Speth RC. Metabolism of angiotensin peptides by angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and analysis of the effect of excess zinc on ACE2 enzymatic activity. *Peptides*. 2021;137:170477.
- [192] Woodworth BA, Zhang S, Tamashiro E, Bhargava G, Palmer JN, Cohen NA. Zinc increases ciliary beat frequency in a calcium-dependent manner. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):6-10.
- [193] Gunzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev*. 2013;93(2):525-69.
- [194] Korant BD, Kauer JC, Butterworth BE. Zinc ions inhibit replication of rhinoviruses. *Nature*. 1974;248(449):588-90.
- [195] Cakman I, Kirchner H, Rink L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. *J Interferon Cytokine Res*. 1997;17(8):469-72.
- [196] Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017;8(5):2054270417694291.
- [197] Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev*. 2010;68(1):30-7.
- [198] Yuan X, Qian SY, Li Z, Zhang ZZ. Effect of zinc supplementation on infants with severe pneumonia. *World J Pediatr*. 2016;12(2):166-9.
- [199] Perera M, El Khoury J, Chinni V, Bolton D, Qu L, Johnson P, *et al*. Randomised controlled trial for high-dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS-CoV-2 (Covid-19) positive critically ill patients: trial protocol. *BMJ Open*. 2020;10(12):e040580.
- [200] Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis*. 2020;99:307-9.
- [201] Liu MJ, Bao S, Napolitano JR, Burris DL, Yu L, Tridandapani S, *et al*. Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94934.
- [202] Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-kappaB. *Nutrition*. 2011;27(7-8):816-23.
- [203] von Bulow V, Dubben S, Engelhardt G, Hebel S, Plumakers B, Heine H, *et al*. Zinc-dependent suppression of TNF-alpha production is mediated by protein kinase A-induced inhibition of Raf-1, I kappa B kinase beta, and NF-kappa B. *J Immunol*. 2007;179(6):4180-6.
- [204] Gorman S, Buckley AG, Ling KM, Berry LJ, Fear VS, Stick SM, *et al*. Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity. *Physiol Rep*. 2017;5(15).
- [205] Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M, *et al*. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458-67.
- [206] Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17252.
- [207] Hiedra R, Lo KB, Elbashesheh M, Gul F, Wright RM, Albano J, *et al*. The use of IV vitamin C for patients with Covid-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1259-61.
- [208] Rogero MM, Leao MC, Santana TM, Pimentel M, Carlini GCG, da Silveira TFF, *et al*. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with Covid-19. *Free Radic Biol Med*. 2020;156:190-9.

- [209] Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, *et al.* ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631-8.
- [210] Zhang J, Saad R, Taylor EW, Rayman MP. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to Covid-19. *Redox Biol.* 2020;37:101715.
- [211] Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (Covid-19). *Med Hypotheses.* 2020;143:109878.
- [212] Hirsch GE, Vecili PRN, de Almeida AS, Nascimento S, Porto FG, Otero J, *et al.* Natural Products with Antiplatelet Action. *Curr Pharm Des.* 2017;23(8):1228-46.
- [213] Majnooni MB, Fakhri S, Shokoohinia Y, Kiyani N, Stage K, Mohammadi P, *et al.* Phytochemicals: Potential Therapeutic Interventions Against Coronavirus-Associated Lung Injury. *Front Pharmacol.* 2020;11:588467.
- [214] Swain SS, Panda SK, Luyten W. Phytochemicals against SARS-CoV as potential drug leads. *Biomed J.* 2021;44(1):74-85.
- [215] Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against Covid-19. *Food Sci Nutr.* 2020;8(10):5215-27.
- [216] Soni VK, Mehta A, Ratre YK, Tiwari AK, Amit A, Singh RP, *et al.* Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against Covid-19? *Eur J Pharmacol.* 2020;886:173551.
- [217] Kim K, Park KI. A Review of Antiplatelet Activity of Traditional Medicinal Herbs on Integrative Medicine Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:7125162.
- [218] Mohd Nor NH, Othman F, Mohd Tohit ER, Md Noor S. Medicinal Herbals with Antiplatelet Properties Benefit in Coronary Atherothrombotic Diseases. *Thrombosis.* 2016;2016:5952910.
- [219] Lin MH, Chen MC, Chen TH, Chang HY, Chou TC. Magnolol ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats through PPAR-gamma-dependent inhibition of NF-kB activation. *Int Immunopharmacol.* 2015;28(1):270-8.
- [220] Wang JP, Hsu MF, Raung SL, Chen CC, Kuo JS, Teng CM. Anti-inflammatory and analgesic effects of magnolol. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1992;346(6):707-12.
- [221] El Haouari M, Rosado JA. Medicinal Plants with Antiplatelet Activity. *Phytother Res.* 2016;30(7):1059-71.
- [222] Endale M, Park SC, Kim S, Kim SH, Yang Y, Cho JY, *et al.* Quercetin disrupts tyrosine-phosphorylated phosphatidylinositol 3-kinase and myeloid differentiation factor-88 association, and inhibits MAPK/AP-1 and IKK/NF-kappaB-induced inflammatory mediators production in RAW 264.7 cells. *Immunobiology.* 2013;218(12):1452-67.
- [223] Wiczowski W, Romaszko J, Bucinski A, Szawara-Nowak D, Honke J, Zielinski H, *et al.* Quercetin from shallots (*Allium cepa* L. var. *aggregatum*) is more bioavailable than its glucosides. *J Nutr.* 2008;138(5):885-8.
- [224] Williamson G, Manach C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1 Suppl):243S-55S.
- [225] Enmozhi SK, Raja K, Sebastine I, Joseph J. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS-CoV-2 main protease: an in silico approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;39(9):3092-8.
- [226] Sheeja K, Shihab PK, Kuttan G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the plant *Andrographis paniculata* Nees. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2006;28(1):129-40.
- [227] Mashhadi NS, Ghiasvand R, Askari G, Hariri M, Darvishi L, Mofid MR. Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *Int J Prev Med.* 2013;4(Suppl 1):S36-42.



Secuelas neurológicas por SARS-CoV-2

Resumen

Gálvez-Romero José Luis¹; Juárez Zaida Nelly²; Bautista-Rodríguez Elizabeth³; Crisanto-López Israel Enrique¹; Morgan-León Jesús Alberto¹

¹Departamento de Investigación, Hospital Regional Puebla ISSSTE

²Catedrática-Investigadora, Área Química, Decanato de Ciencias Biológicas. UPAEP

³Laboratorio de Biotecnología médica y farmacéutica, Facultad de Biotecnología. UPAEP

*Correspondencia: GRJL, ORCID ID: 0000-0002-6560-3596, e-mail: joseluis.galvez@upaep.mx; teléfono:2221884003

Palabras clave:

SARS-CoV-2, resolución de la inflamación, sistema antioxidante, plasticidad neuronal, factores neurotróficos.

La infección por SARS-CoV-2 causa daño en la mayoría de los órganos del sistema nervioso central y periférico son de los más afectados tanto en las fases tempranas de la enfermedad como en las fases tardías. Los mecanismos de lesión neuronal pueden estar relacionados con hipoxia, disfunción neuronal directa por el virus, compromiso de la microvasculatura cerebral y daño crónico ocasionado por la respuesta inmune. El SARS-CoV-2, al igual que otros virus, presenta neurotropismo, es decir, tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica e inducir citocinas inflamatorias que generan deterioro neurológico, principalmente en las estructuras límbicas. Las principales secuelas neurológicas descritas son disminución en la capacidad de concentración, disminución de la memoria, niebla mental, ansiedad, parestesias, mono y polineuropatías. Muchas de estas manifestaciones forman parte de la entidad clínica conocida como Síndrome Post COVID. El tiempo de persistencia de estos síntomas es variable y la presentación de los mismos se ha relacionado con la intensidad del Covid-19, el tiempo de duración, mayor edad del paciente y la presencia de comorbilidades. Al igual que el resto de las secuelas causadas por la misma, las manifestaciones neurológicas requieren del abordaje interdisciplinario oportuno para su adecuado diagnóstico y tratamiento.

1. Introducción

La enfermedad Covid-19 es una entidad patológica multisistémica, causada por la infección del virus SARS-CoV-2 con manifestaciones clínicas variadas, que afecta diferentes tejidos, desde el aparato respiratorio hasta el sistema nervioso. Dado este contexto, las manifestaciones neurológicas relacionadas con el virus se han estado reportando cada vez con mayor frecuencia. Varios estudios indican que muchos pacientes presentan síntomas durante un tiempo prolongado después de la infección por SARS-CoV-2 incluso sin carga viral activa, esto da pauta a mantener estrecha vigilancia en pacientes post-infectados por SARS-CoV-2 en su fase convaleciente. La patogénesis del síndrome post-COVID sigue siendo en gran medida desconocida, la evidencia sugiere que la inflamación prolongada, el daño endotelial y el neurotropismo del virus tiene un papel clave en la patogénesis y manifestaciones neurológicas en el síndrome post-COVID.

2. Síndrome post-COVID

El síndrome post-COVID es una entidad patológica en la cual los síntomas causados por la infección de SARS-CoV-2 persisten durante más de 12 semanas posteriores al diagnóstico del Covid-19 (1). De acuerdo con la Guía de Manejo del Covid-19 tardío, publicada por el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, por sus siglas en inglés), se distinguen dos clases COVID Sintomático y Síndrome de COVID persistente o tardío (2). Por otro lado, de acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC, por sus siglas en inglés) se pueden distinguir tres entidades patológicas: Covid-19 persistente, Síntomas causados por el daño de múltiples órganos y Consecuencias del tratamiento del Covid-19 o de Hospitalización prolongada (3). En la Tabla 1 se describen las entidades patológicas de acuerdo con cada organismo.

Se infiere una relación entre la gravedad de la enfermedad aguda por Covid-19 y la probabilidad de desarrollar Síndrome post-COVID; sin embargo, esta asociación aún no está del todo clara (4) porque

Tabla 1. Entidades patológicas del síndrome de COVID Tardío.

Organización	Entidad	Características
NICE, 2021	Síndrome post-COVID	Persistencia de síntomas mayor a 12 semanas posterior al diagnóstico de Covid-19.
	COVID sintomático	Presencia de síntomas entre la semana 4 a 12 posterior al diagnóstico de Covid-19.
	Síndrome de COVID Tardío	Incluye Síndrome post-COVID y COVID sintomático.
CDC, 2021	COVID Persistente	Serie de síntomas (fatiga, niebla, mental, cefalea) con duración de semanas a meses y puede afectar a pacientes con Covid-19 leve o asintomático.
	Consecuencias del daño a múltiples órganos	Pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico o identidades autoinmunes.
	Consecuencias del tratamiento de Covid-19 o de Hospitalización prolongada	También llamado Síndrome Post-Unidad de Cuidados Intensivos (Síndrome Post-UCI o del Paciente Crítico)

3. Etiopatogenia de las secuelas neurológicas por SARS-CoV-2

el daño neurológico también puede expresarse en pacientes que cursaron con Covid-19 leve e incluso asintomático (5). Quienes padecen comorbilidades como enfermedades cardíacas crónicas, respiratorias y metabólicas tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo (1).

La historia natural del Síndrome post-COVID sigue un patrón parecido a otros conocidos por la comunidad científica como el Síndrome postraumático, la enfermedad de la Guerra del Golfo y el Síndrome post-9/11 (4). Los síntomas se asocian principalmente con la respuesta inflamatoria y el daño multisistémico ocasionados por el virus SARS-CoV-2 (6).

La presentación clínica del Síndrome post-COVID es extensa e inespecífica. Los síntomas más comunes son: fiebre persistente, dificultad para respirar, dolor muscular (mialgias), ansiedad, fatiga extrema, cambios repentinos del estado de ánimo, alteración del ciclo sueño-vigilia, dolor de cabeza (cefalea), insomnio (5-9), depresión (10) y dolor neuropático de difícil control (11). Cuanto mayor sea el número de afecciones crónicas preexistentes, mayor será la probabilidad de que se retrase la resolución de los síntomas y que, además, aumente la gravedad de estos (8, 12).

Dentro del amplio espectro de afectaciones orgánicas del Síndrome post-COVID, las alteraciones neurológicas van cobrando un papel importante debido al incremento de la incidencia y gravedad. De acuerdo con el estudio de Osikomaia *et al.*, en pacientes sobrevivientes de Covid-19 se identificaron síntomas neurológicos en hasta el 39.1 % de ellos (6), tales como: enfermedades cerebrovasculares, convulsiones, meningoencefalitis, problemas cognitivos, pérdida de la memoria, pérdida del olfato (anosmia), pérdida del gusto (ageusia), inflamación muscular (miositis), alteraciones del ciclo sueño-vigilia, pérdida progresiva del placer en actividades (anhedonia) y daño de nervios periféricos (mononeuropatías y polineuropatías) como síndrome de Guillain-Barré (9, 11, 13).

Una vez que sucede la infección, el virus SARS-CoV-2 se replica a través de las células endoteliales, altera la respuesta inmunitaria y con ello afecta múltiples órganos y tejidos. (15). En el caso del sistema nervioso, se ha identificado la presencia de partículas virales y del genoma de SARS-CoV-2, tanto en tejido cerebral como en líquido cefalorraquídeo (16-17). La evidencia hasta el momento indica que el daño en el cerebro producido por SARS-CoV-2 se produce tanto por forma directa (neuroinvasión) como de forma indirecta por un incremento en la respuesta inmune por diversos mecanismos, entre ellos la activación de la microglía (18-19). De esta forma se observan cambios patológicos agudos y crónicos (20) que son explicados por hipoxia persistente, alteraciones de la microvasculatura e hiperactividad del sistema inmune, lo cual genera estrés celular asociado a procesos inflamatorios. De igual manera, el hipermetabolismo causado por SARS-CoV-2 induce una mayor demanda de la actividad de la mitocondria, aumentando la susceptibilidad para que más partículas virales puedan infectar a una mayor cantidad de células neuronales (21). También se cree que la afectación neuronal en el Síndrome Post-COVID se presenta debido a un daño residual provocado por la infección del SARS-CoV-2 (23), por persistencia de actividad viral (24), inflamación crónica (25, 26) y neurotropismo atribuidos a una forma no resuelta de Covid-19 agudo (18). Además, SARS-CoV-2 tiene la capacidad de infectar macrófagos, microglía y astrocitos. Su genoma y subgenoma RNA afecta la matriz mitocondrial y el núcleo celular (27); este complejo virus-mitocondria favorece la replicación viral a través de lo que se ha denominado secuestro viral del genoma mitocondrial (28). Se ha planteado que esta alteración mitocondrial representa el paso inicial del estrés celular (29). En la Figura 1 se describe la etiopatogenia de las secuelas neurológicas por SARS-CoV-2.

4. Neurotropismo del SARS-CoV-2

Se ha reportado que algunos tipos de virus, como el virus de herpes, tienen neurotropismo y acceden al sistema nervioso desde las terminaciones nerviosas sensitivas o motoras por transporte retrógrado, utilizando proteínas motoras como dineínas o kinesinas (30). El virus de SARS-CoV-2 muestra capacidad infectante y replicativa en diversos cultivos celulares de líneas celulares humanas: células pulmonares (Calu-3, adenocarcinoma pulmonar), intestinales (Caco-2, adenocarcinoma colorrectal), hepáticas (Huh7, carcinoma hepatocelular), renales (293T, riñón embrionario) y neuronales (U251, glioblastoma) (31). Además, los hallazgos en el tejido cerebral humano post mortem muestran: inflamación (32), neurodegeneración (33) e invasión viral (34). Es probable que factores intrínsecos de cada persona condicionen la intensidad del daño neuronal, ya que estas alteraciones no son uniformes en todas las víctimas afectadas por Covid-19 (35). El SARS-CoV-2 infecta a las células a través de la interacción entre la proteína espícula y la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) (36), la cual se expresa de forma abundante en la corteza cerebral, la amígdala, el tronco encefálico y la médula espinal (37-38).

Otro mecanismo propuesto para que SARS-CoV-2 ingrese al sistema nervioso central es a través de su unión con Neurofilina-1, la cual se expresa de manera abundante en el bulbo olfatorio (39). Es decir, se sugiere que una de las vías de entrada del virus hacia tejido cerebral es a través del sistema olfatorio, lo cual describe las alteraciones en el sentido del olfato causado por la enfermedad Covid-19, con anosmia como presentación clínica; sin embargo, queda por realizarse más estudios para confirmar (18). También se ha propuesto que SARS-CoV-2 puede invadir el sistema nervioso por transferencia trans-sináptica de la vía periférica (40-41), olfatoria, pares craneales y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (42, 43). Una vez que SARS-CoV-2 ingresa al huésped comienza a replicarse. Inicialmente, se ve afectado el tejido pulmonar, lo que produce que la carga viral

se propague a nivel alveolar. En consecuencia, el cuerpo trata de defenderse con la respuesta inmune a la infección, desencadenando procesos inflamatorios, exudado intersticial y edema (46). Con estos cambios, eventualmente, el plexo alveolo-capilar será incapaz de mantener la perfusión de oxígeno (O_2), llevando al organismo a un estado hipoxémico (47); el poco aporte de oxígeno es probablemente la principal causa de daño multiorgánico (15, 27).

Por otro lado, se ha reportado que el virus SARS-CoV-2 puede desencadenar una reacción cruzada mediada por respuesta autoinmune contra los gangliósidos de los nervios periféricos (44), lo que se conoce como “mimetismo molecular”, dirigidos a diferentes antígenos. Lo anterior tiene como resultado los subtipos desmielinizantes y axonales como es el caso del síndrome de Guillain-Barré (45).

5. Daño endotelial

Una vez que el virus SARS-CoV-2 ingresa a nivel alveolar, comienza a generar alteraciones en el intercambio gaseoso, lo que da lugar a la activación de mecanismos de regulación que intentan mantener oxigenado el cuerpo (48). Una de las principales herramientas que tienen estos sistemas es aumentar la permeabilidad de membrana del plexo alveolo-capilar para propiciar el ingreso de O_2 al organismo. Asimismo, incrementa la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) para que la superficie de intercambio gaseoso sea mayor; de esta forma, es posible que el aporte de O_2 se regule a nivel sistémico (46). Paradójicamente, el aumento de capilares da también como resultado el incremento de la expresión de hECA-2-R y esta al ser activada, produce Angiotensina-2, la cual tiene un efecto vasoconstrictor que altera el flujo sanguíneo en la microvasculatura, dando como resultado un incremento en la isquemia y daño de los tejidos (15). En consecuencia, se presenta: disminución de la luz capilar, activación del sistema inmune, alteración del flujo sanguíneo y un estado procoagulador (15).

La disminución de la luz capilar se mantiene por la constante producción de angiotensina 2 secundaria a la interacción del complejo SARS-CoV-2 y ECA-2. Este último se deriva del VEGF, que se produce en un intento por aumentar los capilares y la perfusión de O₂ en el organismo (49).

La activación del sistema inmune inicia con la disminución de la luz capilar que, per se, activa neutrófilos que secretan citocinas pro inflamatorias como IL-6, IL-12 y TNF-alfa; a su vez, estas producen un estado hiperinflamatorio y un estado pro trombótico (50, 51). El resultado es un estrés oxidativo que contribuye a que SARS-CoV-2 se replique en las células endoteliales y les induzca apoptosis, proteínas de unión celular como conexinas. Posteriormente, las células muertas ingresan al torrente sanguíneo, lo cual empeora el flujo, la isquemia y la hipoxemia (52). Además, la hipoxia en áreas específicas cerebrales beneficia la capacidad de replicación viral en las neuronas, ya que altera su metabolismo al provocar disfunción mitocondrial (53); es decir, metabolismo anaerobio mitocondrial y, con ello, acumulación de ácido láctico que condiciona vasodilatación, edema intersticial, isquemia y congestión cerebral (54). Se desconocen los mecanismos para que SARS-CoV-2 pueda atravesar la barrera hematoencefálica (27). Se cree que puede ser el momento de la interacción entre el virus y el receptor hECA-2, en el endotelio capilar, lo que genera el daño vascular que permite la posterior entrada (55).

6. Activación del sistema inmune

En las biopsias del tejido cerebral se han identificado infiltración leucocitaria, activación de microglía y astrocitos, así como también microtrombosis (58-60). El neurotropismo del virus puede activar células de la glía e inducir un estado pro inflamatorio caracterizado por alta producción de IL-6, IL-12, IL-15, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y CXCL-10 (27, 61, 62).

En consecuencia, se activa la respuesta inmune adaptativa; es decir, los linfocitos B (necesarios para la creación de anticuerpos), las células T CD4+ (funciones cooperadoras y efectoras) y las células TCD8+ (destruyen células infectadas) (62). En el caso del tejido cerebral, debido a la falta de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad en las células nerviosas, la eliminación de virus en neuronas depende únicamente de las células T citotóxicas (63). La respuesta hiperinflamatoria condiciona una disfunción de la respuesta inmune, la cual se acompaña de la activación del sistema simpático y una oleada de catecolaminas, que a su vez desencadenan en un círculo vicioso, pues aumenta la producción de IL-6 y otras citoquinas. El deterioro vascular, en asociación con el factor de crecimiento endotelial vascular, IL-6 y TNF-alfa, asimismo, los monocitos y macrófagos infectados, que forman parte de la primera respuesta inmune, pueden contribuir a la respuesta hiperinmune y migrar masivamente de pulmones al resto de los tejidos, para contribuir a las complicaciones post-COVID, tales como las alteraciones del estado mental y trastornos neurocognitivos (56).

7. Secuelas neurológicas

Las manifestaciones clínicas del Síndrome post-COVID son variadas y llegan a afectar múltiples aparatos y sistemas: se ha reportado afectación a nivel cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, músculo esquelético, metabólico, renal, dermatológico, otorrinolaringológico, hematológico y neurológico (2, 64). De manera particular, las secuelas neurológicas representan la expresión de una enfermedad prolongada (65). Además, se añaden alteraciones sobre la salud mental y cognición, asimismo, se han presentado casos de síntomas de ansiedad o depresión (66). Las principales secuelas neurológicas que se han reportado en pacientes que cursaron con Covid-19 son: fatiga, astenia, anosmia, ageusia; mientras que los pacientes que tuvieron que ser hospitalizados desarrollaron,

además de lo anterior, pérdida de memoria, dificultades para conciliar el sueño y problemas de concentración (64, 67). También se reportan alteraciones crónicas agudizadas como encefalopatía, delirio, síndromes inflamatorios del sistema nervioso central, meningoencefalitis, mono y polineuropatías como el síndrome de Guillain-Barré e ictus (64, 68).

Existe evidencia de que diversos factores contribuyen al riesgo de desarrollar secuelas neurológicas, entre las cuales se encuentran: gravedad de la enfermedad, la necesidad de ingreso hospitalario, estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o la necesidad de soporte ventilatorio en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 (69), edad mayor de 50 años, sexo femenino y comorbilidades como asma o enfermedad respiratoria previa, obesidad o aumento en el índice de masa corporal (70).

8. Fatiga

La mayoría de las personas presentan fatiga durante varias semanas, su origen es multifactorial, desde daño miopático, afectación cardiovascular, daño pulmonar, inmovilidad y por supuesto el daño neuronal. Wostyn, en 2020, propuso la hipótesis de que el síndrome de fatiga post-COVID puede resultar de daños en las neuronas sensoriales olfativas, debido a una menor salida de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la placa cribiforme, lo cual conduce a la congestión del sistema linfático y, por lo tanto, acumulación dentro del SNC (56). De esta forma también se puede explicar la anosmia causada por la infección, la propagación desde el bulbo olfatorio puede extenderse a otras estructuras límbicas, como la amígdala, el hipocampo y la corteza cingulada (involucrados en la cognición, la emoción y en enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas). También, puede extenderse hacia partes más profundas del cerebro, incluyendo el tálamo y el tronco encefálico, luego, potencialmente contribuye a la insuficiencia respiratoria y también a los síntomas dolorosos, generando así hipometabolismo a nivel cerebral (57).

9. Mono y polineuropatías periféricas

Las neuropatías periféricas son consecuencia del daño hacia uno (mononeuropatías periféricas) o más nervios periféricos (polineuropatías): durante la infección por el virus del SARS-CoV-2, se ha reportado que se produce degeneración de las fibras nerviosas periféricas de manera rápida a través de citocinas pro inflamatorias que ocasionan deterioro de la vaina de mielina y desmielinización (71, 72). El daño neuronal se asocia con complicaciones respiratorias severas e incluso con parálisis motora. Al parecer el daño endotelial, las lesiones directas por el virus y la respuesta inflamatoria destruyen miosinas neuronales (73, 74). La frecuencia de presentación es más importante a nivel del encéfalo, ya que la incidencia de neuropatías reportadas en pacientes con infección por SARS-CoV-2 representa el 24.8% en el sistema nervioso central, mientras que en el sistema nervioso periférico apenas es del 8.9% (75). Las manifestaciones clínicas se presentan con pérdida del sabor, olor o audición, cefaleas, espasmos, convulsiones, confusión, alteraciones visuales, dolor neuropático, mareo, alteraciones de la consciencia, náusea, vómito, hemiplejía, ataxia y episodios epilépticos (76).

10. Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) consiste en un grupo diverso de polirradiculoneuropatías agudas mediadas por el sistema inmunitario asociado con una variedad de enfermedades infecciosas, incluido el SARS-CoV-2 (77). Es causado por una respuesta autoinmune a una infección precedente que provoca una reacción cruzada contra los gangliósidos de los nervios periféricos, lo que se conoce como “mimetismo molecular”, dirigidos a diferentes antígenos, dando como resultado los subtipos desmielinizantes y axonales del SGB. Los agentes precipitantes que más frecuentemente se identifican son *Campylobacter*

jejuni, Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la influenza A, *Mycoplasma pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Los tipos de coronavirus descubiertos en años anteriores (síndrome respiratorio agudo severo del SARS y síndrome respiratorio de oriente medio) y el virus del Zika también se han asociado con el SGB (9, 78). A partir del primer caso de SGB relacionado con la infección por SARS-CoV-2 descrito por Zhao *et al.* en 2020, se han notificado una serie de casos en la literatura que apoyan la correlación etiopatológica postinfecciosa y parainfecciosa entre el SARS-CoV-2 y esta polirradiculoneuropatía aguda (79).

El primer caso reportado de SGB debido al Covid-19 fue en la ciudad de Wuhan, China, donde el paciente presentó debilidad aguda en las piernas y respondió al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IgG IV). Sedaghat *et al.*, en 2021, reportaron el caso de un paciente que presentaba parálisis facial bilateral y parálisis ascendente que conducía a tetraplejía; también se manejó con IgG IV. Virani *et al.* reportaron un caso de SGB en el que el paciente presentó diarrea, dio positivo por Covid-19 y respondió a IgG IV. Toscano *et al.*, también en 2020, relataron casos de SGB que presentaban debilidad de las extremidades y parestesia seguida de debilidad facial; también fueron tratados con IgG IV (80). Se han notificado más de 70 casos de SGB en todo el mundo con una posible asociación con el SARS-CoV-2, la mayoría de estos casos se notificaron en países occidentales, alrededor del 80% en Europa. Probablemente existan muchos más casos no reportados en países con ingresos bajos (81).

El SGB se diagnostica clínicamente por su presentación característica de la debilidad de músculo simétrico ascendente y de los reflejos tendinosos profundos ausentes (80). Apoya al diagnóstico la progresión de síntomas, disfunción autonómica, anomalías en la electromiografía y la presencia de proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo con recuento de células menor de 5 células por mm³, conocida como “disociación albuminocitológica” (78, 80). Un resultado electrofisiológico normal

en las primeras etapas del SGB no descarta el diagnóstico, pero una repetición de la prueba en 2 a 3 semanas puede ser útil, particularmente en pacientes con una presentación atípica (80).

11. Enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular afecta a las arterias, esto ocurre cuando un vaso sanguíneo que transporta oxígeno y nutrientes al cerebro es bloqueado por un coágulo, o bien, el vaso sanguíneo se rompe ocasionando procesos isquémicos o hemorrágicos (82). Aunque la frecuencia de presentación es baja, su mortalidad es alta, hasta del 46.7%. Algunos factores de riesgo asociados son la edad avanzada y comorbilidades del paciente (83, 85): aparece tanto en las etapas tempranas de convalecencia como en las etapas tardías (73). Su etiología es multifactorial, aunque se sugiere que es dada por eventos tromboembólicos propios de la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto, las secuelas neurológicas corresponden a la región anatómica afectada, la extensión y al tipo de daño; es decir, evento cerebral isquémico, hemorrágico o trombosis venosa cerebral (76, 84).

12. Otras secuelas neurológicas

Existe otro rubro de secuelas reportadas, aunque con menor frecuencia: cefalea persistente, espasmos, convulsiones, confusión, alteraciones visuales, mareo, problemas de conciencia, náuseas, vómitos, ataxia, hemiplejía, síntomas neurológicos inespecíficos, mialgia, encefalitis anti-N-metil-D-aspartato (rNMDA) y síndrome de encefalopatía reversible (73).

13. Abordaje de las secuelas neurológicas por SARS-CoV-2

Hasta el momento, el abordaje de las secuelas neurológicas incluye una adecuada valoración clínica y funcional. Es frecuente que los síntomas neurológicos se relacionen con depresión y ansiedad, por lo cual es recomendable el tratamiento interdisciplinario.

El diagnóstico y tratamiento de las diferentes complicaciones neurológicas compete al médico de primer contacto, a especialistas en rehabilitación física, a diferentes especialistas en neurología, cardiología, medicina interna, medicina del dolor, neumología y por supuesto en psicología y psiquiatría.

14. Conclusiones

Independientemente de la gravedad, el daño neurológico ocasionado por SARS-CoV-2 es una de las complicaciones más frecuentes del Covid-19. En este sentido, la presencia de secuelas neurológicas por SARS-CoV-2 se asocia con la cronicidad y gravedad de la enfermedad. Dentro de los mecanismos que contribuyen al daño neurológico se encuentran la lesión directa del virus sobre el sistema nervioso, la hipoxemia crónica por insuficiencia respiratoria, el daño al endotelio vascular y el daño generado por la respuesta inmune tanto innata como adquirida; siendo las más frecuentes la fatiga, problemas de memoria, insomnio y neuropatías. El abordaje interdisciplinario de las secuelas neurológicas ocasionadas por SARS-CoV-2 podría garantizar un oportuno y adecuado diagnóstico y tratamiento.

Bibliografía

- [1] Taribagil, P., Creer, D., & Tahir, H. (2021). 'Long COVID' syndrome. *BMJ Case Reports*, 14(4), e241485. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-24148>
- [2] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of Covid-19 (NG188). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Fecha última consulta: 20.06.2021
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>. Fecha última consulta: 20.06.2021
- [4] Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-Covid-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>
- [5] Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, *et al.* Follow-up of adults with non-critical Covid-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-63
- [6] Osikomaiya, B., Erinoso, O., Wright, K. O., Odusola, A. O., Thomas, B., Adeyemi, O., Bowale, A., Adejumo, O., Falana, A., Abdus-salam, I., Ogboye, O., Osibogun, A., & Abayomi, A. (2021). 'Long COVID': persistent Covid-19 symptoms in survivors managed in Lagos State, Nigeria. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05716-x>
- [7] Cares-Marambio, K., Montenegro-Jiménez, Y., Torres-Castro, R., Vera-Uribe, R., Torralba, Y., Alsina-Restoy, X., Vasconcello-Castillo, L., & Vilaró, J. (2021). Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after *coronavirus disease* 2019 (Covid-19): A systematic review and meta-analysis. *Chronic Respiratory Disease*, 18. <https://doi.org/10.1177/14799731211002240>
- [8] Mendelson, M., Nel, J., Blumberg, L., Madhi, S. A., Dryden, M., Stevens, W., & Venter, F. W. D. (2021). Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *South African Medical Journal*, 111(1), 10–13. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2021.v111i1.15433>
- [9] Raahimi, M. M., Kane, A., Moore, C. E., & Alareed, A. W. (2021). Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of "long Covid-19 syndrome"? *BMJ Case Reports*, 14(1), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240178>
- [10] Cheng, D., Calderwood, C., Skyllberg, E., & Ainley, A. (2021). Clinical characteristics and outcomes of adult patients admitted with Covid-19 in East London: A retrospective cohort analysis. *BMJ Open Respiratory Research*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000813>
- [11] Ramanathan, K., Antognini, D., Combes, A., Paden, M., Zakhary, B., Ogino, M., Maclaren, G., & Brodie, D. (2020). 6-month consequences of Covid-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(January), 19–21.
- [12] World Health Organisation. Clinical management of Covid-19 interim guidance. Covid-19: Clinical care. [Published online May 27th 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-Covid-19>
- [13] El Sayed, S., Shokry, D., & Gomaa, S. M. (2021). Post-Covid-19 fatigue and anhedonia: A cross-sectional study and their correlation to post-recovery period. *Neuropsychopharmacology Reports*, 41(1), 50–55. <https://doi.org/10.1002/npr2.12154>
- [14] Díaz-castrillón, F. J., & Toro-montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2 / Covid-19: el virus, la enfermedad y la pandemia Introducción Agente etiológico. 2019, 183–205.
- [15]: Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after Covid-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*. 2021;9:e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>
- [16] Koyuncu, O.O., Hogue, I.B., Enquist, L.W., 2013. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe* 13 (4), 379–393.
- [17] Leber, A.L., Everhart, K., Balada-Llasat, J.M., Cullison, J., Daly, J., Holt, S., *et al.*, 2016. Multicenter evaluation of biofire filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J. Clin. Microbiol.* 54 (9), 2251–2261.

- [18] Yong, S. J. (2021). Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(4), 573–580. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00793>
- [19] Solomon, T. (2021) Neurological infection with SARS-CoV-2-the story so far. *Nat. Rev. Neurol.*, DOI: 10.1038/s41582-020-00453-w.
- [20] Wang F, Kream RM, Stefano GB: Long-term respiratory and neurological sequelae of Covid-19. *Med Sci Monit*, 2020; 26: e928996
- [21] Esch T, Stefano GB, Ptacek R, Kream RM: Emerging roles of blood-borne in-tact and respiring mitochondria as bidirectional mediators of pro-and anti-inflammatory processes. *Med Sci Monit*, 2020; 26: e924337
- [22] Stefano, G. B., Ptacek, R., Ptackova, H., Martin, A., & Kream, R. M. (2021). 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. *Medical Science Monitor*, 27, 1–4. <https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
- [23] Nath, A. (2020) Long-Haul COVID. *Neurology* 95 (13), 559–560
- [24] Yong, S. J. (2020) Long-Haul Covid-19: Putative Pathophysiology, Risk Factors, and Treatments. Preprints, DOI: 10.20944/preprints202012.0242.v1.
- [25] Baig, A.M., Khaleeq, A., Ali, U., Syeda, H., 2020. Evidence of the Covid-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 11 (7), 995–998
- [26] Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., and Lim, P. B. (2021) Autonomic Dysfunction in ‘LongCOVID’: Rationale, Physiology and Management Strategies. *Clin. Med.* 21, e63
- [27] Wu KE, Fazal FM, Parker KR *et al*: RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus. *Cell Syst*, 2020; 11(1): 102–108.e3
- [28] Shenoy S: Coronavirus (Covid-19) sepsis: Revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res*, 2020; 69(11): 1077–85
- [29] Esch T, Stefano GB: Proinflammation: A common denominator or initiator of different pathophysiological disease processes. *Med Sci Monit*, 2002; 8(5): HY1–9
- [30] Swanson 2nd, P.A., McGavern, D.B., 2015. Viral diseases of the central nervous system. *Curr. Opin. Virol.* 11, 44–54.
- [31] Chu, H., Chan, J. F.-W., Yuen, T. T.-T., Shuai, H., Yuan, S., Wang, Y., Hu, B., Yip, C. C.-Y., Tsang, J. O.-L., Huang, X., *et al.* (2020) Comparative Tropism, Replication Kinetics, and Cell Damage Profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with Implications for Clinical Manifestations, Transmissibility, and Laboratory Studies of Covid-19: An Observational Study. *Lancet Microbe* 1 (1), e14–e23.
- [32] Al-Dalahmah, O., Thakur, K. T., Nordvig, A. S., Prust, M. L., Roth, W., Lignelli, A., Uhlemann, A. C., Miller, E. H., Kunnath-Velayudhan, S., Del Portillo, A., *et al.* (2020) Neuronophagia and Microglial Nodules in a SARS-CoV-2 Patient with Cerebellar Hemorrhage. *Acta Neuropathol. Commun.* 8 (1), 147
- [33] Bradley, B. T., Maioli, H., Johnston, R., Chaudhry, I., Fink, S. L., Xu, H., Najafian, B., Deutsch, G., Lacy, J. M., Williams, T., *et al.* (2020) Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal Covid-19 Infections in Washington State: A Case Series. *Lancet* 396 (10247), 320–332
- [34] Solomon, I. H., Normandin, E., Bhattacharyya, S., Mukerji, S. S., Keller, K., Ali, A. S., Adams, G., Hornick, J. L., Padera, R. F., Jr, and Sabeti, P. (2020) Neuropathological Features of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383 (10), 989–992.
- [35] Skok, K., Stelzl, E., Trauner, M., Kessler, H. H., and Lax, S. F. (2020) Post-Mortem Viral Dynamics and Tropism in Covid-19 Patients in Correlation with Organ Damage. *Virchows Arch.*, DOI: 10.1007/s00428-020-02903-8.
- [36] Gheblawi, M.; Wang, K.; Viveiros, A.; Nguyen, Q.; Zhong, J.C.; Turner, A.J.; Raizada, M.K.; Grant, M.B.; Oudit, G.Y. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ace2. *Circ. Res.* 2020, 126, 1456–1474.
- [37] Letko, M., Marzi, A., and Munster, V. (2020) Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nat. Microbiol* 5 (4), 562–569.

- [38] Lukiw, W. J., Pogue, A., and Hill, J. M. (2020) SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell. Mol. Neurobiol.*, DOI: 10.1007/s10571-020-00947-7.
- [39] Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L. D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., *et al.* (2020) Neuropilin-1 Facilitates SARS-CoV-2 Cell Entry and Infectivity. *Science* 370 (6518), 856–860.
- [40] Li, Z., Liu, T., Yang, N., Han, D., Mi, X., Li, Y., Liu, K., Vuylsteke, A., Xiang, H., and Guo, X. (2020) Neurological Manifestations of Patients with Covid-19: Potential Routes of SARS-CoV-2 Neuro-invasion from the Periphery to the Brain. *Front Med.* 14 (5), 533–541.
- [41] Das, G., Mukherjee, N., and Ghosh, S. (2020) Neurological Insights of Covid-19 Pandemic. *ACS Chem. Neurosci.* 11 (9), 1206–1209.
- [42] Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., and Spudich, S. (2020) Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of *Coronavirus Disease* 2019: A Review. *JAMA Neurol* 77 (8), 1018–1027.
- [43] Nouri-Vaskeh, M., Sharifi, A., Khalili, N., Zand, R., and Sharifi, A. (2020) Dyspneic and Non-Dyspneic (Silent) Hypoxemia in Covid-19: Possible Neurological Mechanism. *Clin Neurol Neurosurg* 198, 106217.
- [44] Papri N, Hayat S, Mohammed A, Afsar MdNA, Hasan I, Rahman A, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A case report with long term follow up. *J Neuroimmunol.* 15 de julio de 2021;356:577590.
- [45] van Den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J. *et al.* Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 10, 469–482 (2014).
- [46] Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMo a2015432>
- [47] Gattinoni, L., Chiumello, D., Caironi, P., Busana, M., Romitti, F., Brazzi, L., & Camporota, L. (2020). Covid-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1099–1102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
- [48] Lang, M., Som, A., Mendoza, D. P., Flores, E. J., Reid, N., Carey, D., Li, M. D., Witkin, A., Rodriguez-Lopez, J. M., Shepard, J.-A. O., & Little, B. P. (2020). Hypoxaemia related to Covid-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(12), 1365–1366. <https://doi.org/10.1016/s1473>
- [49] Liu, P. P., Blet, A., Smyth, D., & Li, H. (2020). The science under-lying Covid-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*, 142(1), 68–78. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00803.2011>
- [50] Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., Wang, J., Qin, Y., Zhang, X., Yan, X., Zeng, X., & Zhang, S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe *coronavirus disease* 2019 (Covid-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 214, 108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>
- [51] Chappell, D., Hofmann-Kiefer, K., Jacob, M., Rehm, M., Briegel, J., Welsch, U., Conzen, P., & Becker, B. F. (2009). TNF- α induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Research in Cardiology*, 104(1), 78–89. <https://doi.org/10.1007/s00395-008-0749-5>
- [52] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
- [53] Stefano, G. B. (2021). Historical insight into infections and disorders associated with neurological and psychiatric sequelae similar to long COVID. *Medical Science Monitor*, 27, 2–5. <https://doi.org/10.12659/MSM.931447>
- [54] Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P: Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in Covid-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020; 319(2): C258–67

- [55] Baig, A. M. (2020) Deleterious Outcomes in Long-Hauler Covid-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem. Neurosci.* 11, 4017
- [56] Younger DS, Yong SJ, Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L, *et al.* Long-term brain disorders in post Covid-19 neurological syndrome (Pcns) patient. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;11(4):219–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100340>
- [57] Guedj, E., Million, M., Dudouet, P., Tissot-Dupont, H., Bregeon, F., Cammilleri, S., & Raoult, D. (2021). 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 48(2), 592–595. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04973-x>
- [58] von Weyhern, C. H., Kaufmann, I., Neff, F., and Kremer, M. (2020) Early Evidence of Pronounced Brain Involvement in Fatal Covid-19 Outcomes. *Lancet* 395 (10241), e109. (35)
- [59] Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brunink, S., and Greuel, S. (2021) Olfactory Transmucosal SARS-CoV-2 Invasion as a Port of Central Nervous System Entry in Individuals with Covid-19. *Nat. Neurosci.* 24, 168.
- [60] Deigendesch, N., Sironi, L., Kutza, M., Wischnewski, S., Fuchs, V., Hench, J., Frank, A., Nienhold, R., Mertz, K. D., Cathomas, G., *et al.* (2020) Correlates of Critical Illness-Related Encephalopathy Predominate Postmortem Covid-19 Neuropathology. *Acta Neuropathol.* 140 (4), 583–586.
- [61] Wan S.X., Yi Q.J., Fan S.B., Lv J.L., Zhang X.X., Guo L., *et al.*, 2020. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *MedRxiv* 2020.02.10.20021832.
- [62] Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and Covid-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- [63] Wuthrich, C., Batson, S., Koranik, I.J., 2015. Lack of Major Histocompatibility complex class I upregulation and restrictive infection by JC virus hamper detection of neurons by T lymphocytes in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 74 (8), 791–803
- [64] Carod-Artal FJ. [Post-Covid-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved]. *Rev Neurol* [Internet]. 2021;72(11):384–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34042167>
- [65] Amsalem D, Dixon LB, Neria Y. The *coronavirus disease* 2019 (Covid-19) outbreak and mental health: current risks and recommended actions. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 9-10
- [66] Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G, *et al.* Anxiety and depression symptoms after virological clearance of Covid-19: a cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol* 2021; 93: 1175-9.
- [67] Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, *et al.* Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for Covid-19. *J Infect* 2020; 81: e4-6
- [68] Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y Covid-19. *Rev Neurol* 2020; 70: 311-22.
- [69] Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of Covid-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013-22
- [70] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, *et al.* Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *Nat Med* 2021; 27: 626-31
- [71] Pai S. Neuropatía periférica. *Med Integr.* 2009;156–67.
- [72] Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C, Ravaglia S, Vizcarra JA. Covid-19 and Guillain-Barre Syndrome: a systematic review of case reports [version 1; peer review: awaiting peer review]. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2020;1–9. Available from: <https://search.proquest.com/docview/2407843982?accountid=26724> http://sfx.library.cdc.gov/cdc/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ%3Ahealthcompleteshell&atitle=Covid-19+and+Guillain-Barre+Syndrome%3A+a+

- [73] Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, *et al.* Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4).
- [74] Nigro E, Polito R, Alfieri A, Mancini A, Imperlini E, Elce A, *et al.* Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with Covid-19. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020;120(12):2569–82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04484-5>
- [75] Singh AK, Bhushan B, Maurya A, Mishra G, Singh SK, Awasthi R. Novel *coronavirus disease* 2019 (Covid-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
- [76] Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, *et al.* Neurological manifestations of Covid-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. Vol. 41, *Neurological Sciences*. 2020. 3437–3470 p.
- [77] Fletman EW, Stumpf N, Kalimullah J, Levinson N, Deboo A. Guillain-Barré syndrome associated with Covid-19: an atypical, late-onset presentation. *Neurol Sci*:1.
- [78] Scheidl E, Canseco DD, Hadji Naumov A, Bereznaï B. Guillain Barré syndrome during SARS CoV 2 pandemic: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 15 de junio de 2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273104/>
- [79] Agosti E, Giorgianni A, D'Amore F, Vinacci G, Balbi S, Locatelli D. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. *Neurol Sci*. 2021;42(2):607-12
- [80] Khaja M, Roa Gomez GP, Santana Y, Hernandez N, Haider A, Lara JLP, *et al.* A 44-Year-Old Hispanic Man with Loss of Taste and Bilateral Facial Weakness Diagnosed with Guillain-Barré Syndrome and Bell's Palsy Associated with SARS-CoV-2 Infection Treated with Intravenous Immunoglobulin. *Am J Case Rep*. 31 de octubre de 2020;21:e927956-1-e927956-6.
- [81] Papri N, Hayat S, Mohammed A, Afsar MdNA, Hasan I, Rahman A, *et al.* Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A case report with long term follow up. *J Neuroimmunol*. 15 de julio de 2021;356:577590.
- [82] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, *et al.* 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, *Stroke*. 2018. 46–110 p.
- [83] Lee KW, Yusof Khan AHK, Ching SM, Chia PK, Loh WC, Abdul Rashid AM il, *et al.* Stroke and Novel Coronavirus Infection in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11(October).
- [84] Tu TM, Goh C, Tan YK, Leow AS, Pang YZ, Chien J, *et al.* Cerebral Venous Thrombosis in Patients with Covid-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12):1–9.
- [85] Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(12).

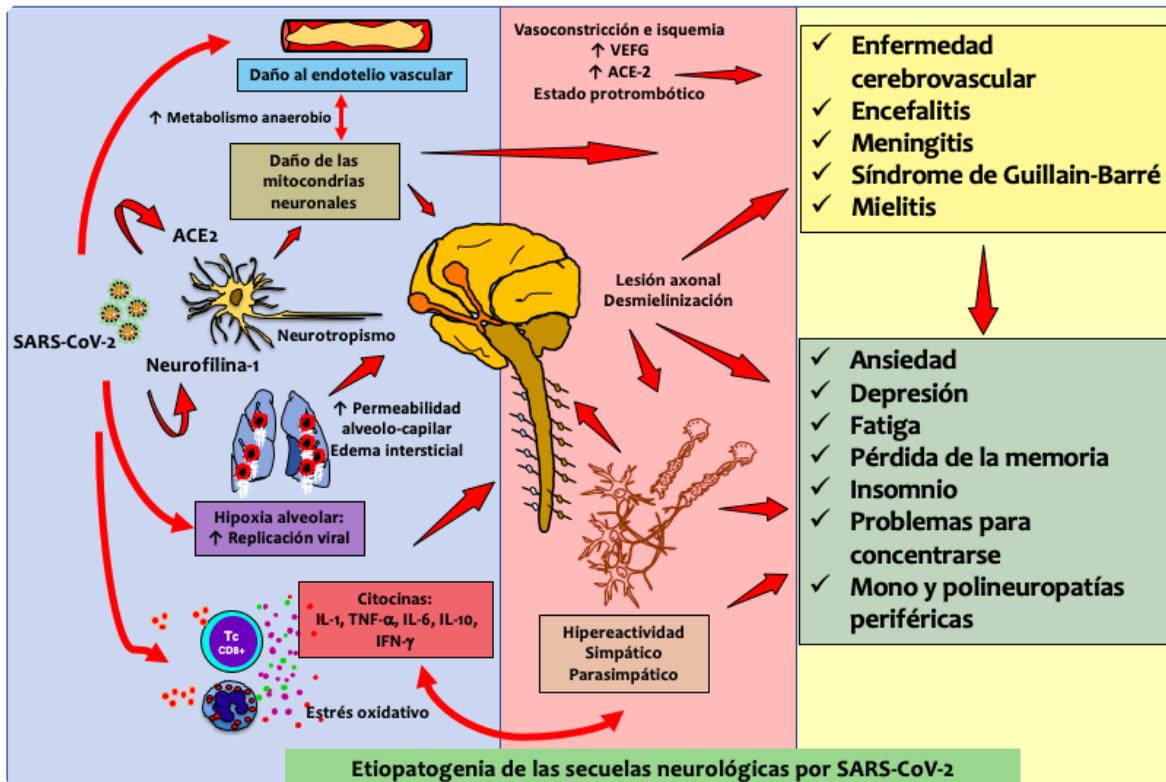


Figura 1. Etiopatogenia de las secuelas neurológicas por SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 genera daño y secuelas neurológicas a través de tres mecanismos fundamentales:

- 1) Daño directo mediante las características neurotrópicas del virus; para su diseminación, se vale de el ACE-2 (receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2) y del correceptor Neurofilina-1. La unión del genoma viral con las neuronas genera disfunción mitocondrial e incremento de metabolismo anaerobio mitocondrial.
- 2) Daño endotelial derivado de la hipoxia por el daño pulmonar, esto permite mayor replicación viral y un estado protrombótico y vasoconstricción por mayor expresión en los vasos sanguíneos del ACE-2 y de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).

- 3) Daño ocasionado por el incremento en la respuesta inmune. Citoquinas pro-inflamatorias derivadas de la activación tanto de la respuesta inmune innata como adquirida. Contribuyen a mayor daño neuronal por estrés oxidativo, mayor daño al endotelio vascular e hiperactividad del sistema simpático y parasimpático. Además existe evidencia de la probable producción de anticuerpos contra gangliósidos de nervios periféricos como resultado de mimetismo molecular y la asociación con Síndrome de Guillain-Barré.

Estos tres mecanismos, los cuales generan lesión axonal y desmielinización, se relacionan con el daño neurológico agudo y con las secuelas neurológicas reportadas en el Síndrome Post-COVID.

Alteraciones cognitivas en pacientes con Covid-19

Resumen

Carrillo Mora, Paul^{1*};
Samudio Cruz, María Alejandra¹;
Divantoque Rodríguez, Angie Paol²

¹ División de Neurociencias Clínicas, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", Ciudad de México, México.

² Programa de Maestría en Neuropsicología, Facultad de Psicología UNAM, Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Dr. en C. Paul Carrillo-Mora,
ORCID:0000-0002-3178-7016, Tel. 55-5999-1000
Ext.19301, correo: neuropcm@gmail.com

La infección por SARS-CoV-2 provoca una diversidad de síntomas y signos físicos. Aunque predominan los síntomas respiratorios, una elevada proporción de pacientes presentan síntomas neurológicos y un porcentaje variable también presenta alteraciones cognitivas. En el desarrollo de estas alteraciones cognitivas, contribuyen una diversidad de factores tanto relacionados con la infección viral y la respuesta inmunológica, como factores propios de la persona, así como aspectos emocionales, sociales y ambientales. Estudios previos han mostrado una prevalencia de alteraciones cognitivas de entre el 25% al 75%, sin embargo, depende mucho del instrumento utilizado para evaluarlas, que va desde cuestionarios de quejas cognitivas subjetivas hasta la utilización de amplias baterías neuropsicológicas. Entre las funciones cognitivas más frecuentemente afectadas están: velocidad de procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas. Adicionalmente, la edad del o la paciente, la severidad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y el tiempo de evolución desde la infección son factores que también influyen en la prevalencia de alteraciones cognitivas y su severidad. Los estudios realizados hasta el momento parecen apuntar a que estas pueden ser crónicas en una proporción de este grupo de pacientes, pero se ha estudiado poco. Finalmente, respecto al tratamiento, hasta el momento, no hay programas cognitivos formales probados en pacientes post-COVID, por lo que serán necesarios

Palabras Clave:

Cognición, Covid-19, Depresión,
Funciones ejecutivas, Memoria.

más estudios para establecer con mayor claridad la frecuencia, caracterización, duración y tratamiento de las alteraciones cognitivas en el Covid-19.

1. Introducción

El día 30 de diciembre de 2019 el Dr. Li Wenliang, oftalmólogo del Hospital Central de Wuhan en China, informó a través de sus redes sociales a un pequeño grupo de excompañeros de clase que en su hospital se habían presentado 7 casos de un cuadro similar al síndrome respiratorio agudo severo y que, aparentemente, estaba relacionado con el mercado de pescados y mariscos de Huanan. Por difundir esta información, el Dr. Wenliang fue fuertemente reprimido por las autoridades chinas. Se le acusó de “difundir rumores infundados”, sin embargo, en retrospectiva, ese evento fue el prelude de una pandemia que más tarde conmocionó al mundo entero y que aún persiste en la actualidad. El Dr. Wenliang unas semanas más tarde se enfermó de Covid-19 y falleció en febrero de 2020; su historia permanece como un símbolo de la necesidad de actuar y compartir información, rápidamente, de estas enfermedades infecciosas emergentes (1).

La infección por este nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) fue declarada pandemia mundial el 11 de marzo de 2020 y desde entonces ha generado más de 175 millones de casos confirmados, con 3.9 millones de muertes a nivel mundial. Por su parte, en México se han reportado más de 2.5 millones de casos confirmados con una cifra de más de 230 mil muertes hasta el momento. (<https://covid19.who.int/>)

La enfermedad provocada por este nuevo virus fue catalogada como Covid-19 en febrero de 2020 y las manifestaciones clínicas más importantes que fueron reconocidas desde el principio eran sistémicas y predominantemente respiratorias, con la presencia de fiebre, malestar general, tos seca, mialgias, artralgias, diarrea, cefalea, dolor torácico, anosmia, disgeusia y disnea (2). Aunque en las descripciones clínicas iniciales no se resaltaban manifestaciones a

nivel neurológico, pronto comenzaron las descripciones de síntomas que demostraban la afectación del sistema nervioso en distintos niveles (3). Como una de las primeras descripciones, se observó una elevada frecuencia de enfermedad vascular cerebral isquémica, lo cual, posteriormente, se explicó por el estado de hipercoagulabilidad que inducía la infección por el virus (4). En un estudio multicéntrico realizado en 13 países europeos y que involucró a más de 3000 pacientes con Covid-19, se encontró que el 82% presentó alguna manifestación neurológica, siendo las más frecuentes las cefaleas, disgeusia y anosmia, seguida por síndromes neurológicos como la encefalopatía, el coma y la EVC, siendo muy poco frecuentes la encefalitis y la meningitis. En este mismo estudio se demostró que la presencia de síntomas neurológicos se asoció con un aumento en riesgo de mortalidad intra hospitalaria (5).

A pesar de esta elevada frecuencia de síntomas y signos neurológicos que se reportan en la infección por SARS-CoV-2, aún resulta controversial si las manifestaciones neurológicas deben tomarse como evidencia de que el virus invade y lesiona directamente al sistema nervioso o en realidad solo representan las manifestaciones clínicas de una infección esencialmente sistémica y pulmonar que, de manera secundaria o indirecta, afectan al sistema nervioso de distintas maneras (6). En este sentido, tenemos que distinguir entre manifestaciones clínicas que pueden formar parte de los síntomas generales en las infecciones sistémicas, por ejemplo: cefalea, mialgias, mareo, somnolencia, fatiga, sueño, etc., y manifestaciones que invariablemente suponen la afectación directa del sistema nervioso central: hemiparesia, aumento de la presión intracraneal, signos meníngeos, encefalitis, crisis convulsivas, etc. (6).

Dentro de estas manifestaciones neurológicas del Covid-19, se ha reportado también la presencia de distintas alteraciones cognitivas, en particular en la etapa de convalecencia de la enfermedad (7). Dichas alteraciones han sido interpretadas como un signo inequívoco de afectación del sistema nervioso central, sin embargo, los mecanismos que pueden

estar involucrados en estas alteraciones son múltiples, por lo cual en el siguiente apartado se profundizará un poco más en los mecanismos patogénicos del Covid-19 en el SNC.

2. Mecanismos patogénicos de la infección por SARS-CoV-2 en el SNC

2.1. Mecanismos de entrada en el SNC

Debido a la evidencia previa de que el virus SARS-CoV (estructuralmente muy similar al SARS-CoV-2) podía invadir el SNC, se llegó a sugerir casi de inmediato que el SARS-CoV-2 podría también invadir el tejido nervioso. La evidencia clínica sobre la invasión del virus en el SNC aún es contradictoria, existiendo evidencia tanto a favor como en contra (8). Se han propuesto principalmente dos mecanismos responsables de la invasión del virus al SNC: la primera es la vía trans sináptica retrógrada, que quiere decir que entra directamente a través de un receptor o nervio periférico, como se demostró a nivel de la mucosa y nervio olfatorio (9); la otra vía es la hematógena, en donde se propone que el virus infecta e invade a las células endoteliales de los capilares cerebrales, alterando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, además puede verse potenciado por la gran cantidad de citocinas proinflamatorias (tormenta de citocinas) que produce la infección en general. Cabe recordar que el receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (rECA2) ha demostrado ser la principal vía de entrada a las diferentes células, y en estudios previos, ya se ha demostrado la amplia presencia de este receptor en el SNC, tanto en neuronas como en células gliales y endoteliales. Estudios recientes muestran que, en particular algunos núcleos del tálamo y las regiones corticales de cíngulo posterior y el giro temporal medio, son ricos en estos receptores, mientras que la corteza prefrontal

y el hipocampo parecen tener una baja concentración de los mismos (10).

Sin embargo, el que se invada de manera directa o no el tejido nervioso, no necesariamente significa que este sea el mecanismo responsable principal de todas las manifestaciones neurológicas. Por ejemplo, se ha propuesto que el fenómeno de la “hipoxia feliz” (que significa la presencia de una severa hipoxia gasométrica en una persona que no refiere disnea) es provocado por una alteración de los receptores o nervios periféricos del nervio glosofaríngeo y vago, o a nivel del núcleo del tracto solitario. No obstante, la evidencia clínica de neuroimagen y autopsia no apoya que la mayoría de pacientes presenta alteraciones en el tallo cerebral (11).

2.2. Mecanismos vasculares

Desde las descripciones iniciales de los primeros pacientes atendidos en Wuhan China, fue evidente que se observaban alteraciones en los parámetros de coagulación, en particular la elevación de los dímeros D y el aumento de los productos de degradación de la fibrina, lo cual además se relacionaba con un peor pronóstico (12). Más tarde comenzaron a hacerse evidentes las complicaciones tromboticas, tanto arteriales como venosas en pacientes, incluyendo la presencia de infartos y hemorragias cerebrales. La frecuencia de EVC durante el Covid-19 oscila entre 2.5% a 5% de los casos, por lo que aún se discute si la infección como tal produce un aumento en el riesgo de EVC, ya que es importante recordar que distintas infecciones respiratorias, tanto virales como bacterianas, parecen incrementar el riesgo de estados protrombóticos, ocasionando EVC (13). El mecanismo propuesto tiene que ver con el estado proinflamatorio inducido por la infección viral, el cual produce endotelitis con disfunción endotelial, activación de monocitos y macrófagos, produciendo una “tormenta de citocinas proinflamatorias, además de una disminución de la ECA que favorece la vasoconstricción, incluso pudo observarse una sobre activación plaquetaria. Estos factores pueden agravarse

más por la presencia de comorbilidades o estados que afectan de por sí el funcionamiento endotelial, como la obesidad, la diabetes, la hipertensión o la edad avanzada (14). Estos mecanismos son responsables del desarrollo de EVC, tanto hemorrágica como isquémica de arterias principales, pero también pueden provocar microtrombosis o microhemorragias cerebrales con una presentación menos evidente, generando, por ejemplo, agitación, *delirium*, alteraciones del estado de alerta, confusión o solo algunos síntomas cognitivos (15).

2.3. Mecanismos inflamatorios

Uno de los mecanismos de daño más importantes de la infección por SARS-CoV-2 tiene que ver con la intensa reacción inflamatoria que produce y en particular, con la elevada producción de citocinas proinflamatorias que ha llevado a utilizar el término de “tormenta de citocinas” o más correctamente “síndrome de liberación de citocinas”. El proceso inflamatorio comienza cuando el virus ingresa a las células del epitelio respiratorio pulmonar, generando, de manera inicial, una respuesta inflamatoria local con la liberación de interferón, esto a su vez produce la activación de linfocitos Th1 y de monocitos CD14 y CD16 positivos. Lo anterior tiene como resultado, la infiltración de macrófagos y neutrófilos al tejido pulmonar, desencadenando así la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, entre las más importantes están la IL6 y el TNF (16). Estudios clínicos han demostrado que existe una importante asociación entre los niveles de estas citocinas, el aumento del número de neutrófilos y la reducción de los linfocitos con el pronóstico de pacientes con neumonía grave por Covid-19. De la misma forma, el efecto positivo del uso de corticoesteroides en el Covid-19 severa respalda también la participación de los mecanismos inflamatorios en la patogenia de la enfermedad. Sin embargo, los efectos clínicos de otro tipo de terapias biológicas más selectivas como los anticuerpos monoclonales anti-receptores de citocinas (IL6 e IL1), han tenido algunos éxitos limitados en el manejo de

pacientes, por lo que aún se discute cuál es la participación exacta de los mecanismos de inflamación en la enfermedad (17).

Los efectos en el SNC de estos mecanismos inflamatorios sistémicos producen cambios disruptivos (anatómicos) y no disruptivos (funcionales) de la barrera hematoencefálica, lo cual altera su fisiología, favoreciendo la entrada de proteínas séricas y células inflamatorias periféricas, induciendo edema y también modificando la expresión de transportadores de los precursores de neurotransmisores y otras sustancias. En este proceso se liberan mediadores como prostanoïdes, interleucinas y óxido nítrico (que también alteran la fisiología capilar y vascular normal), modificando el intercambio de oxígeno/dióxido de carbono y de otros nutrientes (18). Esta cascada de eventos inducidos por la inflamación sistémica produce a su vez un estado de inflamación en el tejido nervioso y puede comprometer los ambientes iónicos extracelulares en el tejido cerebral, afectando la fisiología normal neuronal.

En este sentido, desde hace mucho tiempo se ha descrito que las infecciones sistémicas respiratorias o urinarias agudas pueden inducir estados de disfunción cerebral aguda como el *delirium* o la encefalopatía, en particular en adultos mayores. Sin embargo, también se puede presentar en personas jóvenes en el contexto de enfermedades sistémicas graves o de daño cerebral adquirido. En el contexto actual de la pandemia, está bien establecido que el *delirium* es un problema frecuente en pacientes con neumonía severa por Covid-19, por lo que se estima que, al menos de manera teórica, la participación de la inflamación resulta muy importante en el origen de estos trastornos (19).

2.4. Hipoxia

El blanco principal de la infección por el SARS-CoV-2 es el sistema respiratorio, donde provoca una neumonía atípica que puede extenderse de forma rápida, comprometiendo severamente el intercambio alveolo capilar de oxígeno. Uno de los

indicadores clínicos más importantes de severidad de la neumonía por Covid-19 es la monitorización de la saturación de oxígeno a nivel capilar (20). Como se comentó previamente, se ha descrito ampliamente que en la neumonía por Covid-19 puede presentarse una hipoxia muy severa que resulte mínimamente sintomática o incluso pase inadvertida. Se ha establecido que la duración prolongada de hipoxia está relacionada con un mal pronóstico lo cual incrementa el riesgo de complicaciones tromboembólicas. A nivel cerebral es esperable que la hipoxia aguda y crónica provoque distintas alteraciones en la fisiología cerebral normal, pudiendo ir desde síntomas leves como la cefalea, fatiga y sueño, hasta manifestaciones más severas como la desorientación, encefalopatía y crisis convulsivas (21). En grupos de personas con neumatías obstructivas crónicas o con apnea obstructiva del sueño, que cursan con episodios intermitentes o crónicos de hipoxia, se han observado distintas alteraciones estructurales cerebrales, en particular en la sustancia blanca (22) y se han demostrado alteraciones en distintos dominios cognitivos, por lo que es posible que este mecanismo de hipoxia esté también, en parte relacionado con las alteraciones cognitivas que se observan en la neumonía severa por Covid-19 (23).

2.5. Manifestaciones post o para-infecciosas

Está bien establecido que en ocasiones las respuestas inmunológicas dirigidas hacia los agentes infecciosos virales o bacterianos pueden también provocar respuestas autoinmunitarias aberrantes que terminen por atacar componentes propios del sistema nervioso central o periférico. Esto se explica a través de un fenómeno de mimetismo molecular entre algunas proteínas de los virus o bacterias con proteínas del tejido nervioso. Este tipo de trastornos se denominan para-infecciosos cuando coinciden en el momento de la infección o post-infecciosos cuando se presentan posterior a ella. El ejemplo más clásico es el síndrome

de Guillain-Barré, que es una polirradiculoneuropatía desmielinizante aguda que puede estar desencadenada por infecciones bacterianas (*Campylobacter jejuni*) o virales (Zika, influenza, etc.) y que también ha sido reportado como asociado al Covid-19 (24). Este tipo de alteraciones puede ocurrir a nivel del SNC en la forma de encefalomiелitis aguda diseminada, en donde ocurre un proceso de desmielinización de la sustancia blanca en distintas áreas del encéfalo y médula espinal, lo cual también ha sido reportado en el Covid-19 (25). Es importante resaltar que si bien existe la asociación de las infecciones con las manifestaciones para o post-infecciosas, también se han observado posterior a la aplicación de vacunas como las del sarampión, parotiditis y rubéola, así como las del virus del papiloma humano e influenza, aunque la incidencia de estas complicaciones se estima en < 1 caso por cada millón de personas vacunadas. El beneficio de las vacunas supera por mucho los riesgos de su aplicación (26). A este respecto, en un estudio que incluyó a más de 3000 pacientes que requirieron hospitalización por Covid-19, se demostró que hasta el 23% presenta alteraciones en estudios de neuroimagen, siendo las microhemorragias y las hiperintensidades de la sustancia blanca las alteraciones más frecuentes, mientras que las principales manifestaciones que tenían eran *delirium* o alteraciones del estado de alerta (27).

2.6. Otros factores

De manera adicional a los mecanismos biológicos que pueden afectar al SNC y contribuir a las alteraciones cognitivas en pacientes con Covid-19, es muy importante resaltar que hay muchos otros factores que pueden tener una influencia en estas alteraciones cognitivas; entre los más importantes están el estado emocional (estrés, ansiedad, depresión, etc.), el uso de anestésicos, sedantes y otros medicamentos que pueden afectar la cognición y que pueden utilizarse en particular en pacientes con neumonía grave; la edad y el estado cognitivo previo, así como comorbilidades previas (diabetes, hipertensión,

dislipidemia, obesidad, tabaquismo, etc.) e incluso factores ambientales como el aislamiento social, la crisis económica secundaria a la pandemia, etc. (28). Estos factores tanto biológicos como individuales y ambientales deberán ser considerados en el origen de las alteraciones cognitivas (Figura 1).

3. Caracterización clínica de las alteraciones cognitivas en Covid-19

De acuerdo con un estudio realizado en Italia, se encontró que el 35% de pacientes con Covid-19 en fase subaguda presentaron alteraciones en el estado cognitivo general evaluado con el examen mínimo del estado mental (MMSE), mientras que el 75% de pacientes presentaron alteraciones de acuerdo con la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) (7). Por otro lado, otros autores han descrito una prevalencia

del 50% de alteraciones cognitivas del Covid-19 en sus muestras (29, 30). Respecto a las características específicas del perfil cognitivo de este tipo de pacientes, Zhou *et al.* (2020) han identificado que en pacientes post Covid-19 hay una tendencia a presentar un menor tiempo de reacción y peor ejecución en tareas atencionales respecto a controles sanos (31).

Por otro lado, en un análisis realizado en Reino Unido en más de 84000 personas con sospecha o confirmación de Covid-19, se evidenció la presencia de déficit cognitivo significativo aun cuando se controlaron los efectos de la edad, sexo, nivel educativo, ingreso, grupo racial y comorbilidades. De manera puntual, se encontraron alteraciones en la resolución de problemas semánticos, atención selectiva visual y memoria de trabajo espacial, así como en el funcionamiento ejecutivo (33). Las alteraciones cognitivas fueron más severas en personas que estuvieron hospitalizadas y en gran medida dependían de la severidad de los síntomas respiratorios, no obstante, de manera interesante

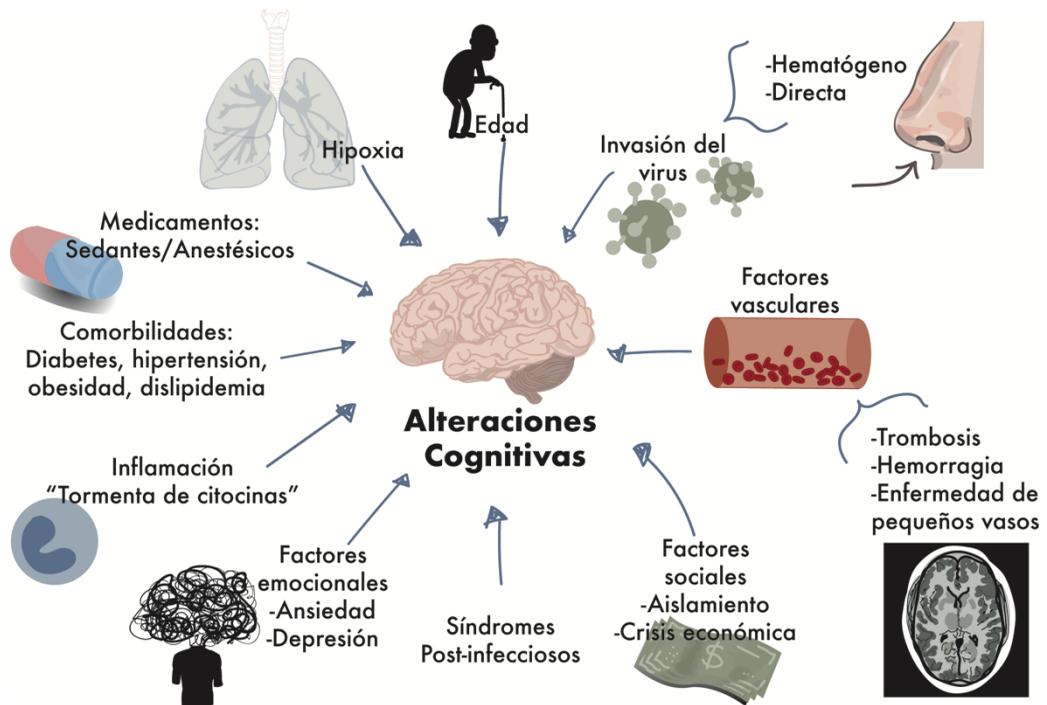


Figura 1. Factores biológicos, ambientales sociales e individuales que contribuyen a las alteraciones cognitivas en pacientes con Covid-19.

estas también se presentaron en personas ambulatorias que no reportaron dificultades respiratorias. Además, se encontró que pacientes post-Covid-19 presentaron un desempeño de 0.57 desviaciones estándar por debajo de lo esperado para su edad en la prueba computarizada empleada para evaluar inteligencia (Great British Intelligence Test), lo cual se consideró como un declive cognitivo de 10 años en una edad de 20 a 70 años, equivalente a perder 8.5 puntos en una prueba de inteligencia estándar (33).

En un estudio realizado por Almeria *et al.* (2020) en España, se identificó quienes manifestaron más síntomas del Covid-19 como dolor de cabeza, anosmia, disgeusia, diarrea o necesidad de oxígeno, presentaron peores puntajes globales en una evaluación cognitiva exhaustiva que incluyó los siguientes instrumentos: Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC), Reproducción visual de la escala de memoria Wechsler, Dígitos en orden directo e inverso, Letras y números (WAIS-IV), Trail making test A y B, Test de dígito-símbolo, Stroop, Fluidez fonológica y semántica, Test de denominación de Boston (proyecto NEURONORMA). Específicamente se encontraron alteraciones en memoria, atención y funciones ejecutivas (memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y fluidez verbal semántica y fonológica), así como mayores puntajes de ansiedad y depresión respecto a pacientes asintomáticos. Lo que enfatiza la enorme asociación entre severidad del Covid-19 y la gravedad de las alteraciones cognitivas (21).

En Italia, Di Pietro *et al.* (2021) describieron que el 4% de pacientes que se curaron de neumonía por Covid-19 requirieron evaluación neuropsicológica debido a las fallas cognitivas que referían. La evaluación consistió en la aplicación de: Mini-Mental State Examination (MMSE), Dígitos en orden directo e inverso (WAIS-IV), Memoria de historias "Anna Pessenti", Trail making test A y B, Frontal Assessment Battery (FAB), Test de fluidez verbal fonológica y semántica, Figura de Rey-Osterrieth, Test del dibujo del reloj y Torre de Londres. Se encontró que el 50% de pacientes presentaron

alteraciones disejecutivas y 20% dificultades en memoria verbal. En este estudio se evidenció que el peor estado cognitivo se asoció con un peor estado funcional (33).

Un aspecto adicional a considerar es la edad como factor de riesgo para el deterioro cognitivo. Específicamente en personas adultas mayores, se ha descrito que, además de presentar alteraciones disejecutivas (36%), caracterizadas por inatención, desorientación y pobre organización de movimientos, es más común encontrar confusión hasta en el 65% (30), lo que plantea un escenario con peor pronóstico para la funcionalidad y posible reversión de las alteraciones. En síntesis, la prevalencia de alteraciones cognitivas aún no está bien definida, en primera instancia porque no hay estudios suficientes para lograr un consenso de la frecuencia y gravedad de este tipo de síntomas y, en segundo plano por la diversidad de factores que pueden impactar en el estado cognitivo de pacientes, como la severidad de la enfermedad, el tiempo de evolución al momento de la evaluación, el contexto de evaluación (hospitalización o ambulatoria), el instrumento empleado, la modalidad (presencial o a distancia), el estado anímico, entre muchos otros factores de variabilidad.

Respecto a la cronicidad de las alteraciones cognitivas, estudios realizados en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda generada por otros virus, evidenciaron que 70%-100% de los pacientes presentaron alteraciones cognitivas al momento del alta hospitalaria y 20% mantuvieron estas alteraciones luego de 2 años. Tales como alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, memoria a corto plazo y ansiedad (34-35). Específicamente ante el Covid-19, se ha descrito que una amplia proporción de pacientes experimentan alteraciones cognitivas persistentes varias semanas y meses después de la fase aguda (7, 36). Pistarini *et al.* (2021) identificaron que luego de 25 días de haber presentado Covid-19, el 5% de pacientes presentaron puntajes debajo de lo esperado en el MMSE y 70% en el MoCA. La enorme diferencia identificada en las dos pruebas de tamizaje enfatizan la necesidad de seleccionar de manera cuidadosa los instrumentos

de escrutinio del estado cognitivo, de considerar las características sociodemográficas de las muestras poblacionales, así como el tipo de alteraciones cognitivas esperadas en esta entidad que pueden ser mejor identificadas en pruebas como el MoCA (7).

Por otra parte, Raman *et al.* (2021) identificaron alteraciones cognitivas 2 a 3 meses después del alta hospitalaria en de 58 pacientes post-Covid-19 (36),

mientras que en otro estudio realizado con más de 1500 pacientes post-Covid-19, se encontró dificultad para concentrarse en 50%, por lo tanto, se llegó al consenso de que era el cuarto síntoma más frecuente a largo plazo (37). Carrillo-García *et al.* (2021) identificaron que 3 meses después del alta hospitalaria, el 25.8% presentó un deterioro cognitivo, encontrándose como factores de riesgo la hospitalización

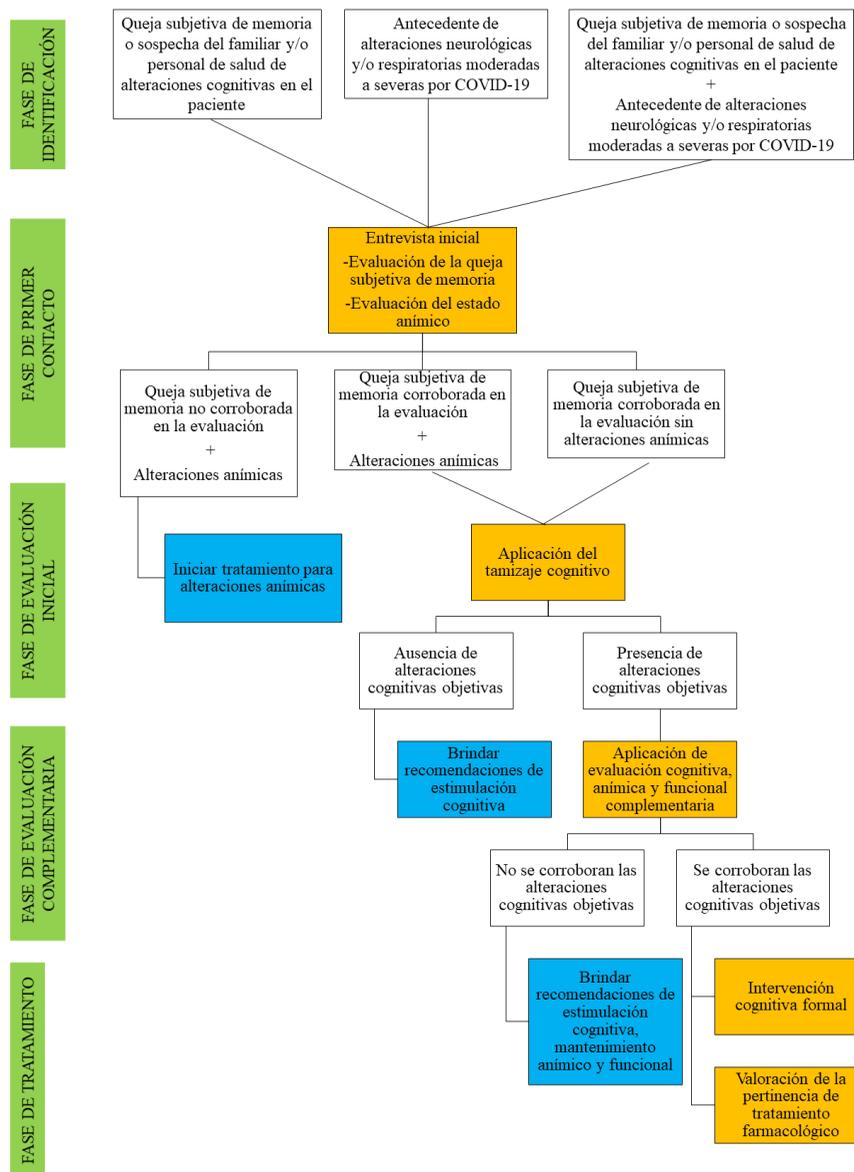


Figura 2. Árbol de decisión ante pacientes con queja subjetiva de memoria o sospecha de secuelas cognitivas del Covid-19.

durante la fase aguda del Covid-19 y el índice de Barthel menor a 40 en el alta hospitalaria (38). Otros factores de riesgo reportados para la presencia de alteraciones cognitivas son las comorbilidades generales y morbilidades neurológicas previas (39).

Finalmente, con el objetivo de precisar la identificación de las alteraciones cognitivas, se ha empleado la queja subjetiva de memoria de los pacientes, que de manera general se ha considerado una parte fundamental para el establecimiento de diagnósticos cognitivos oportunos. Sin embargo, se ha encontrado un sesgo de la información en pacientes recuperados del Covid-19. En un estudio realizado por Winter & Braw (2021), se encontró quienes se recuperaron del Covid-19 (pero no los controles sanos) presentaron mayor queja subjetiva de memoria cuando se les presentó un artículo sobre secuelas neurológicas del Covid-19, en comparación con la condición control, en la que se presentó un artículo informativo que no incluía datos de las secuelas neurológicas (40). En este estudio se analizó el grado de sugestión, encontrando correlación entre esta y la queja subjetiva de memoria, lo que evidencia la necesidad de sistematizar una estrategia de identificación, evaluación y seguimiento a pacientes post-Covid-19 que pueden tener alteraciones cognitivas, considerando los posibles escenarios y variables confusoras sobre el diagnóstico.

4. Abordaje diagnóstico de las alteraciones cognitivas

En la Figura 2 se propone un árbol de decisión que pretende apoyar a especialistas y/o equipos de atención a detectar y mejorar el abordaje a pacientes post-Covid-19 en riesgo de presentar alteraciones cognitivas o que presentan queja subjetiva de memoria.

En la “fase de identificación” se consideran tres posibles escenarios: 1) la presencia de queja subjetiva de memoria ya sea por indicación del mismo paciente

o por el reporte de algún familiar o del personal de salud; 2) antecedentes de alteraciones neurológicas y/o respiratorias de moderadas a severas por Covid-19; y 3) la presencia de ambas condiciones. Ante tal situación, se sugiere pasar a la “fase de primer contacto”, donde que se propone realizar una entrevista inicial para explorar y evaluar de manera más específica la queja subjetiva de memoria. De esta forma, se podrá realizar la evaluación del estado anímico (ver Tabla 1 para opciones de instrumentos de evaluación), dando como alternativas: 1) que la queja subjetiva de memoria no se corrobore y que se presenten alteraciones en el estado anímico, para lo cual es sugerido iniciar un tratamiento para alteraciones anímicas (que puede ser farmacológico y/o no farmacológico); 2) que se corrobore la queja subjetiva de memoria y que además se presenten alteraciones en el estado anímico, y 3) que se corrobore la queja subjetiva de memoria sin alteraciones anímicas. Ante estos dos escenarios se sugiere pasar a una “fase de evaluación inicial”, en la que se realice la aplicación del tamizaje cognitivo. Si los resultados del tamizaje cognitivo no corroboran la presencia de alteraciones cognitivas, se sugiere brindar recomendaciones generales de estimulación cognitiva (ver Tabla 2). En caso de corroborarse las alteraciones cognitivas en las pruebas de tamizaje, se continúa a la “fase de evaluación complementaria”, en la cual se sugiere seleccionar las pruebas o baterías pertinentes (ver Tabla 1), considerando el estado físico de la o el paciente y la posibilidad de que la evaluación se realice de manera presencial, a distancia o en una modalidad híbrida. Si en la evaluación complementaria no se corrobora la presencia de alteraciones cognitivas, se sugiere brindar recomendaciones de estimulación cognitiva, mantenimiento anímico y funcional (ver Tabla 2). Si las secuelas cognitivas se corroboran en esta fase, se sugiere una intervención cognitiva formal y valorar las opciones de tratamiento farmacológico.

Tabla 1. Instrumentos sugeridos para la evaluación del estado cognitivo, anímico y funcional en Covid-19.

Área	Instrumento
Queja subjetiva de memoria	Cuestionario de Quejas Subjetivas de Memoria
Estado cognitivo general (tamizaje cognitivo)	Examen mínimo del estado mental (MMSE) Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) Addenbroke's Cognitive Examination-II
Atención	Trail Making Test Parte A y B Neuropsi Atención y Memoria
Memoria de trabajo	Retención de dígitos (WAIS-IV)
Lenguaje	Test de denominación de Boston Test de asociación controlada de palabras Denominación de animales Vocabulario (WAIS-IV)
Aprendizaje y memoria	Test de Aprendizaje Verbal España Complutense (TAVEC) Memoria lógica (Escala de Memoria Wechsler)
Funcionamiento ejecutivo	Test del dibujo del reloj Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulo Frontal (BANFE)
Razonamiento abstracto	Similitudes (WAIS-IV)
Estado anímico/conductual	Inventario de ansiedad de Beck Inventario de depresión de Beck Escala de depresión geriátrica Escala de ansiedad de Hamilton MINI Entrevista Neuropsiquiátrica internacional
Funcionalidad	Cuestionario de Evaluación Funcional (FAQ) Índice de funcionalidad de Katz Índice de funcionalidad de Lawton Escala del Estado Funcional Post-Covid-19 (PCFS)

*Modificada de Kitaigorodsky et al., 2021(41)

5. Tratamiento no farmacológico

La evolución sintomática de pacientes con Covid-19 se puede dividir en 2 fases: la primera es en la que aún prevalecen los síntomas respiratorios y la fase post-aguda en la que se pueden presentar síntomas relacionados con la inmovilización prolongada, secuelas respiratorias y trastornos cognitivos y/o emocionales (42). El tratamiento no farmacológico, por lo tanto, dependerá de las necesidades y características particulares de la o el paciente, las cuales pueden ir desde cuidados básicos en casos con síntomas menores hasta una rehabilitación intensiva y prolongada.

La atención a este tipo de pacientes se complica debido a un amplio espectro de manifestaciones

residuales, complicaciones secundarias, comorbilidades, así como por falta de programas de rehabilitación cognitiva apropiados que resultan ser esenciales en etapas de recuperación, ya que pueden contribuir a restaurar o compensar la pérdida de diferentes funciones (43). Las comorbilidades, el daño pulmonar directo y las lesiones concurrentes a otros órganos y sistemas debidos al virus, junto con aspectos de movilidad y funcionalidad, son consideraciones importantes al crear o diseñar un programa de rehabilitación (44).

Algunos de los factores que se deben considerar a la hora de abordar un posible tratamiento en este tipo de pacientes son, por un lado, la falta de contacto con familiares y seres queridos durante

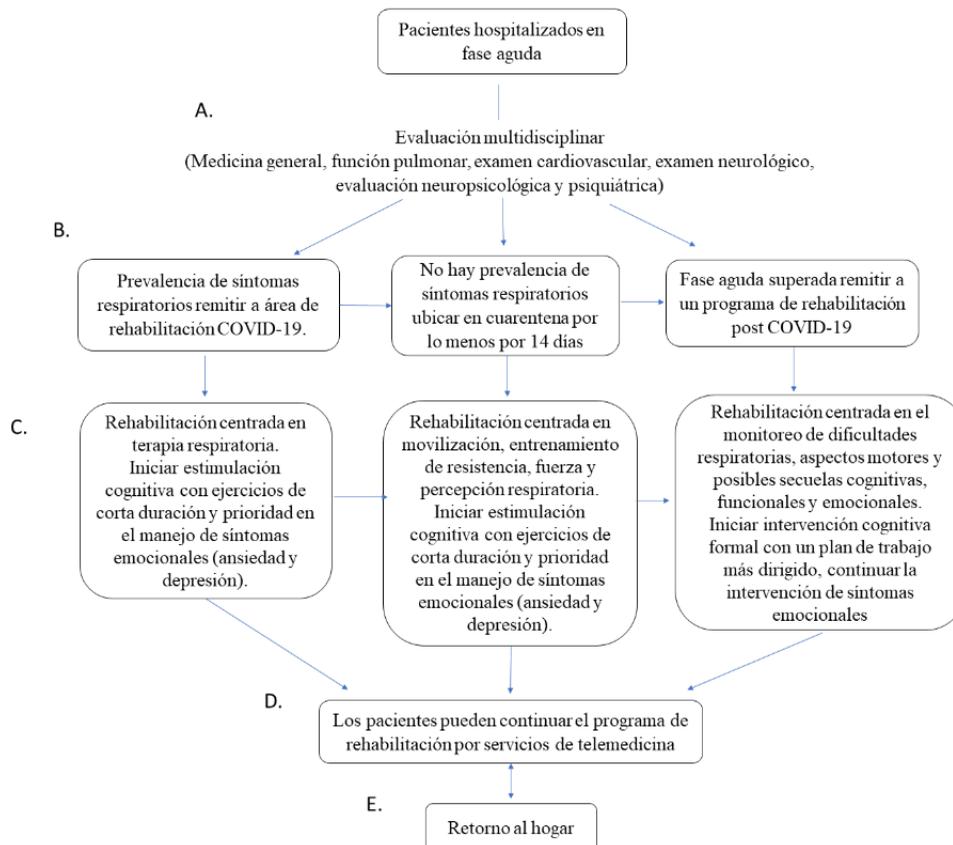


Figura 3. Propuesta de tratamiento no farmacológico y seguimiento para pacientes con Covid-19 en la fase aguda y post-aguda. (Modificada de Iannaccone et al., 2020) (42). A.

la cuarentena y las estadías en el hospital para las personas que se han enfrentado con el virus, lo cual puede contribuir a generar inestabilidad psicológica. Respecto a esto, se han reportado altas tasas de síntomas postraumáticos a nivel cognitivo, psicológico y neurológico en personas clínicamente estables tras recuperarse del virus (45). Además, los síntomas emocionales y cognitivos pueden afectar la presentación funcional y dar como resultado un menor compromiso con la intervención, disminuyendo el beneficio terapéutico (46).

Por otra parte, se proponen algunas consideraciones a la hora de trabajar con este tipo de pacientes: 1) Primero se debe contar con un espacio adecuado para realizar la intervención que responda a las necesidades de cada paciente.. 2) Segundo, los materiales y herramientas usadas para la intervención deben descontaminarse entre pacientes. 3) Tercero, es necesario planificar con anterioridad las sesiones y actividades y procurar involucrar la menor cantidad de profesionales posibles en un mismo espacio (44). Sumado a esto, se debe considerar que los modelos de rehabilitación varían de un país a otro, existiendo diferentes sistemas de atención sanitaria y social, lo cual ha limitado el proceso de definir estándares y parámetros de atención claros para la intervención (43). No obstante, tomando en cuenta a la literatura actual, se presenta a continuación una propuesta de manejo y tratamiento no farmacológico para pacientes con Covid-19.

Es importante iniciar la evaluación multidisciplinaria centrada en determinar cómo se encuentra la función pulmonar y cardiovascular, además se debe evaluar la función neurológica y psicológica, realizar el examen neurológico, neuropsicológico y psiquiátrico (ver Tabla 1, para propuestas de instrumentos empleados en la evaluación cognitiva) B. Con base en los resultados de la evaluación multidisciplinaria, un conjunto de expertos en cada área puede remitir al grupo de pacientes a las diferentes alternativas de tratamiento y atención C. Si el o la paciente presenta una mayor prevalencia de síntomas que afectan su función pulmonar, se dirige al área de rehabilitación Covid-19, cuando no se encuentre

prevalencia de síntomas respiratorios debe permanecer en cuarentena por lo menos 14 días en los que se pueda monitorear el curso de su sintomatología. Una vez se supere la fase aguda de la enfermedad, el o la paciente se remite a un programa de rehabilitación post-COVID C.

Se debe elegir el tipo de rehabilitación de acuerdo a las características propias de cada paciente, en caso de presentar mayor riesgo de complicaciones respiratorias la rehabilitación debe centrarse en la terapia respiratoria. Cuando se supere la fase aguda se debe hacer un monitoreo del posible riesgo de presentar dificultades respiratorias, haciendo un mayor énfasis en revisar posibles secuelas a nivel cognitivo, funcional y emocional e implementar programas de intervención formales (ver Tabla 2 para posibles recomendaciones de estimulación e intervención) D. El proceso de rehabilitación en el hospital puede continuar mediante diferentes modalidades como la telemedicina, que dependerá de las necesidades y características de cada paciente y del acceso tecnológico que se tenga E. Cuando se da el alta, desde casa se puede continuar el programa de rehabilitación mediante telemedicina. La frecuencia y duración del paciente en cada fase desde la evaluación hasta el tipo de programa de rehabilitación que reciba dependerá de la decisión del profesional en cada área.

De acuerdo con esta propuesta, se debe apuntar a realizar una evaluación minuciosa y un plan de tratamiento individualizado y progresivo que se centre en los procesos alterados, la funcionalidad y la mejoría en la calidad de vida de pacientes post-COVID. Respecto al papel de los profesionales del área de salud, se ha documentado que debe basarse en el uso de métodos de evaluación que sean flexibles y que se adapten al nivel funcional del paciente. A nivel cognitivo, se deben considerar las posibles alteraciones de conciencia, la desorientación o la confusión relacionada con una lesión cerebral adquirida. Pacientes con antecedentes de Covid-19 pueden evidenciar alteraciones sensoriales relacionadas con cuidados intensivos prolongados que recibieron antes de iniciar la intervención (46).

Por lo tanto, se sugiere utilizar intervenciones basadas en evidencia. Aunque la literatura en torno al tema continúa siendo escasa, se recomienda principalmente que los tratamientos no farmacológicos se basen en la promoción de la salud mental y la adquisición de estrategias de afrontamiento junto con el monitoreo del funcionamiento cognitivo (46). Además, se ha reportado que las personas que han tenido trastornos de salud mental preexistentes al SARS-CoV-2, es posible que se genere una desregulación del sistema, lo que podría contribuir al desarrollo o exacerbación de trastornos psiquiátricos. Las personas mayores tienen un riesgo especialmente alto de sufrir una enfermedad grave por Covid-19 y consecuencias relacionadas con la salud mental, sumado a que, es necesario descartar si al momento de la atención ya tenían algún deterioro cognitivo, aunque todavía se debe continuar ampliando la investigación para dar una mayor claridad a este tipo de hallazgos (45).

Por otra parte, se ha documentado acerca del uso de intervenciones psicoeducativas en línea para trabajar aspectos cognitivos y emocionales, los cuales podrían promover significativamente la resiliencia y mitigar los niveles de estrés entre los pacientes hospitalizados por Covid-19 (47).

En la actualidad, la intervención cognitiva para pacientes post-COVID es fundamental, aunque supone un gran desafío considerando las posibles restricciones al acceso de este tipo de servicios. De acuerdo con Wilson *et al.* (2020), la organización de los servicios en torno a los diagnósticos ha dado lugar a que algunos pacientes que han presentado la enfermedad y que presentan déficits cognitivos se vean restringidos para acceder a los servicios de intervención neuropsicológica porque no tienen un diagnóstico neurológico formal (48). Además, profesionales de otras áreas a los que se remiten inicialmente pacientes no suelen contar con capacitación para el manejo de déficits cognitivos.

Por consiguiente, se requiere contar con mejores accesos a servicios de atención y tratamiento de secuelas cognitivas en pacientes que han sobrevivido

al virus, considerando que no se conoce cuál es el impacto a largo plazo a nivel cognitivo, conductual y emocional, siendo necesario que se realice un seguimiento en el tiempo en este tipo de pacientes. Si se considera, además, que una atención temprana y personalizada puede conducir a una mayor mejora en parámetros funcionales (33).

Los síntomas post-agudos y la discapacidad persistente luego de la hospitalización por Covid-19 aún no son claros. La información disponible actualmente sugiere que, al momento del alta, las personas presentan altos niveles de discapacidad física y mental, así como fatiga, deficiencias respiratorias, cardíacas, renales, neuropsicológicas del habla y la deglución, nutricionales y vocacionales que persisten por al menos 6 meses (49).

A modo de conclusión, aunque se sabe que el virus SARS-CoV-2 ha presentado nuevos desafíos para los servicios médicos, se ha descrito muy poco sobre las necesidades de rehabilitación de este tipo de pacientes, pese a que se ha documentado que las personas que reciben atención, tanto en las fases tempranas como en las más crónicas del proceso de recuperación, obtienen mayores mejoras en los resultados funcionales en comparación con quienes no reciben ningún tipo de atención (46).

Gran parte de los estudios publicados hasta ahora se basan en la opinión de expertos que sugieren algunas consideraciones, pero son pocos los estudios de ensayos clínicos, lo cual limita la comprensión de las secuelas neurocognitivas relacionadas con la enfermedad y los resultados a largo plazo, reduciendo la posibilidad de generar una propuesta de intervención completa respecto a las necesidades que puedan presentar este tipo de pacientes (46).

Por tanto, es importante continuar generando investigaciones que permitan esclarecer la influencia de variables como el tipo de modalidad, la frecuencia y la duración de la intervención en pacientes post-Covid-19, además de establecer parámetros en la atención de diferentes grupos poblacionales con características particulares.

Tabla 2. Recomendaciones generales para realizar el manejo cognitivo y emocional en pacientes con Covid-19 a partir del tipo de tratamiento no farmacológico.

Tipo de tratamiento no farmacológico	Recomendaciones generales
Estimulación cognitiva general	-Implementación de actividades y tareas enfocadas en mejorar el rendimiento cognitivo general del paciente. Se puede hacer uso de: <ul style="list-style-type: none"> • Juegos mentales (uso de apps como Lumosity o Cognifit) • Pasatiempos (sudoku, sopas de letras, crucigramas, búsqueda de diferencias) • Juegos de mesa (domino, ajedrez)
Intervención cognitiva formal	<ul style="list-style-type: none"> • Se basa en el uso de diferentes estrategias cuyo objetivo es reducir las posibles alteraciones cognitivas y conductuales que pueden surgir como secuelas del Covid-19 de manera individual en cada paciente. • Se debe plantear a partir del resultado de una evaluación cognitiva formal y abarcar los procesos principalmente afectados (atención, memoria, lenguaje, praxias, gnosias, funcionamiento ejecutivo) junto con el grado de funcionalidad el paciente. • -Busca reducir el impacto de las alteraciones en la vida cotidiana del o la paciente.
Intervención emocional	Busca aplicar diferentes enfoques y estrategias psicoterapeutas para el manejo y mejora de síntomas principalmente relacionados con ansiedad y depresión. Se puede hacer uso de: <ul style="list-style-type: none"> • Terapia cognitivo-conductual • Ejercicios de atención plena • Manejo de la respiración • Ejercicios de meditación e imaginación • Relajación muscular progresiva • Manejo del estrés y resiliencia

6. Comentarios finales, conclusiones y perspectivas

Respecto de las alteraciones cognitivas en el Covid-19 aún quedan muchas preguntas por responder, aunque parece claro que un porcentaje importante de pacientes pueden presentar estas alteraciones. Los múltiples puntos de variabilidad existente entre los estudios realizados no permite compararlos entre sí, ni extraer conclusiones definitivas. Uno de los puntos más importantes de variabilidad tiene que ver con los instrumentos utilizados para evaluar las alteraciones cognitivas, que pueden ir desde quejas cognitivas subjetivas evaluadas por vía electrónica hasta grandes

baterías neuropsicológicas. Un punto importante en este sentido es que el riesgo de contagio y el aislamiento social, impuesto como medida sanitaria para el control de la pandemia, complica aún más la posibilidad de realizar las evaluaciones de manera confiable y presencial, por lo que muchos estudios incluyen la realización de pruebas cognitivas a distancia, muchas de las cuales han tenido que ser adaptadas para estos fines y por lo cual aún no se encuentran adecuadamente estandarizadas o validadas. Por otro lado, factores como el tiempo de evolución, la severidad de los síntomas del Covid-19, la edad de los pacientes, las comorbilidades previas, el uso de fármacos con efectos cognitivos, etc., también influyen en la prevalencia de estas alteraciones, así como en su duración.

Finalmente, debido a que se trata de una enfermedad emergente, el tratamiento de estas alteraciones aún no está establecido formalmente, en el presente capítulo se presentan las recomendaciones y lineamientos generales a considerar en un programa de rehabilitación cognitiva, pero aun será necesario que estos programas, así como otro tipo de intervenciones como las farmacológicas sean adecuadamente en estudios clínicos en el futuro.

Agradecimientos

Los autores agradecen el diseño de arte realizado por la diseñadora Lic. María Fernanda González González.

Puntos clave:

- Se ha reportado una prevalencia del 35% al 75% de alteraciones cognitivas del Covid-19 en fase subaguda.
- La prevalencia de las secuelas cognitivas depende mucho del instrumento de evaluación empleado.
- Las secuelas cognitivas del Covid-19 más frecuentes son en: velocidad de procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas.
- Entre el 5-70% de los pacientes con Covid-19 mantuvieron las alteraciones cognitivas posterior a la resolución de la enfermedad.
- Las alteraciones cognitivas pueden persistir hasta 3 meses después de haber presentado Covid-19.
- El tratamiento no farmacológico de pacientes Covid-19 se encuentra directamente vinculado a un proceso de evaluación multidisciplinar.
- Los programas de intervención no farmacológica deben estar centrados en el restablecimiento del nivel de funcionalidad del o la paciente.
- Al momento de diseñar un programa de rehabilitación para pacientes COVID se deben tener en cuenta variables como las comorbilidades, el nivel de afectación pulmonar y las posibles limitaciones motoras.
- No existen aún programas cognitivos formales probados en pacientes Covid-19, en la literatura actual las variables estudiadas en muchas ocasiones no engloban lo cognitivo por lo que se debe ampliar la investigación en este campo.

Perspectivas a futuro:

- Se requiere consensuar un protocolo de evaluación cognitiva equiparable en las diferentes muestras y que se realice en condiciones homogéneas para conocer de manera consistente las alteraciones cognitivas del Covid-19.
- Se requiere explorar a profundidad el estado cognitivo de pacientes que presentaron Covid-19 para esclarecer los procesos cognitivos principalmente afectados y si existen mecanismos neurobiológicos que los expliquen.
- Es necesario dar seguimiento a las alteraciones cognitivas de pacientes post-Covid-19, para conocer su permanencia y evolución a lo largo del tiempo.
- Se deben realizar más estudios de seguimiento para esclarecer el curso de las afectaciones en pacientes COVID y los efectos del tratamiento a largo plazo.
- Se necesitan más investigaciones que apunten a proponer programas de intervención completos enfocados en la mejora de posibles secuelas cognitivas luego de haber presentado Covid-19.
- Generar investigaciones que permitan estudiar los efectos que tienen variables como la modalidad, la frecuencia y duración en la intervención de pacientes post-COVID.

Referencias Bibliográficas

- [1] Petersen E, Hui D, Hamer DH, Blumberg L, Madoff LC, Pollack M, *et al.* Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker. The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (Covid-19), outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;93:205-207.
- [2] Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, *et al.* Covid-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med* 2020; 9(6):1753.
- [3] Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of Covid-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020; 77:8-12.
- [4] Qiu F, Wu Y, Zhang A, *et al.* Changes of coagulation function and risk of stroke in patients with Covid-19. *Brain Behav* 2021;11(6): e02185.
- [5] Chou SH, Beghi E, Helbok R, *et al.* Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With Covid-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021;4(5):e2112131
- [6] Zhao F, Han Z, Wang R, Luo Y. Neurological Manifestations of Covid-19: Causality or Coincidence?. *Aging Dis*. 2021;12(1):27-35.
- [7] Pistarini C, Fiabane E, Houdayer E, Vassallo C, Manera MR, *et al.* Cognitive and Emotional Disturbances Due to Covid-19: An Exploratory Study in the Rehabilitation Setting. *Front Neurol*. 2021;12: 643646.
- [8] Ren AL, Digby RJ, Needham EJ. Neurological update: Covid-19. *J Neurol*. 2021;1-9.
- [9] Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, *et al.* Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with Covid-19. *Nat Neurosci* 2021; 24(2):168-175.
- [10] Chen R, Wang K, Yu J, *et al.* The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol* 2021;11:573095.
- [11] González-Duarte, A., Norcliffe-Kaufmann, L. Is 'happy hypoxia' in Covid-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res* 2020; 30: 331–333.
- [12] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18:844–847.
- [13] Wang Z, Yang Y, Liang X, *et al.* Covid-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front Neurol* 2020;11:571996
- [14] González-Villalva A, de la Peña-Díaz A, Rojas-Lemus M, *et al.* Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en Covid-19. *Rev Fac Med UNAM* 2020;63(5):45-57.
- [15] Kremer S, Lersy F, de Sèze J, *et al.* Brain MRI Findings in Severe Covid-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology* 2020;297:E242-E251.
- [16] Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and Covid-19. *J Med Virol* 2021;93:250-256.
- [17] Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to Covid-19? *JAMA Intern Med* 2020;180: 1152–1154.
- [18] Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Petronilho F, Dal-Pizzol F. The blood-brain barrier dysfunction in sepsis. *Tissue Barriers* 2021;9(1):1840912.
- [19] Helms, J, Kremer S, Merdji, H. *et al.* *Delirium* and encephalopathy in severe Covid-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020; 24, 491.
- [20] Rahman A, Tabassum T, Araf Y. *et al.* Silent hypoxia in Covid-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep* 2021; 48: 3863–3869.
- [21] Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following Covid-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020; 9:100163.
- [22] Dodd JW, Chung AW, van den Broek MD, Barrick TR, Charlton RA, Jones PW. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(3):240-245.
- [23] McMorris T, Hale BJ, Barwood M, Costello J, Corbett J. Effect of acute hypoxia on cognition: A systematic review and meta-regression analysis [published correction appears in *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Mar;98:333]. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt A):225-232.

- [24] Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M. *et al.* Guillain-Barré syndrome spectrum associated with Covid-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2021; 268: 1133–1170.
- [25] Lopes CCB, Brucki SMD, Passos Neto CEB, *et al.* Acute Disseminated Encephalomyelitis in Covid-19: presentation of two cases and review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(12):805-810
- [26] Principi N, Esposito S. Vaccine-preventable diseases, vaccines and Guillain-Barre' syndrome. *Vaccine* 2019; 37(37):5544-5550.
- [27] Sawlani V, Scotton S, Nader K, *et al.* Covid-19-related intracranial imaging findings: a large single-centre experience. *Clin Radiol.* 2021;76(2):108-116.
- [28] Ismail II, Kamel WA, Al-Hashel JY. Association of Covid-19 Pandemic and Rate of Cognitive Decline in Patients with Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Cross-sectional Study. *Gerontol Geriatr Med.* 2021;7:23337214211005223.
- [29] Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of *Coronavirus disease* (Covid-19): Encephalopathy. *Cureus* 2020;12 (3):e7352.
- [30] Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(23): 2268-2270.
- [31] Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, *et al.* The landscape of cognitive function in recovered Covid-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020; 129: 98-102.
- [32] Hampshire, A., Trender, W., Chamberlain, S., Jolly, A., Grant, J. E., Patrick, F., *et al.* Cognitive deficits in people who have recovered from Covid-19 relative to controls: An N= 84, 285 online study. *MedRxiv* 2020; 10.20.20215863.
- [33] Di Pietro, DA, Comini, L, Gazzi, L, Luisa A, Vitacca, M. Neuropsychological Pattern in a Series of Post-Acute Covid-19 Patients in a Rehabilitation Unit: Retrospective Analysis and Correlation with Functional Outcomes. *Int J Environmen Res Public Health* 2021; 18(11): 5917.
- [34] Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, *et al.* The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury: Long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1307–15.
- [35] Wilcox ME, Brummel NE, Archer K, Ely EW, Jackson JC, Hopkins RO. Cognitive dysfunction in ICU patients: Risk factors, predictors, and rehabilitation interventions. *Crit Care Med.* 2013;41(9 Suppl 1):S81–98.
- [36] Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, *et al.* Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine* 2021;31:100683
- [37] Lambert NJ. & Survivor Corps. Covid-19 “Long Hauler” Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine; 2020 <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptomstudy-doc.pdf>.
- [38] Carrillo-Garcia P, Garmendia-Prieto B, Cristofori G, Montoya IL, Hidalgo JJ, Feijoo, MQ, *et al.* Health status in survivors older than 70 years after hospitalization with Covid-19: observational follow-up study at 3 months. *European Geriatric Medicine* 2021; 1-4.
- [39] Fleischer M, Köhrmann M, Dolff S, Szeapanowski F, Schmidt K, Herbstreit, F, *et al.* Observational cohort study of neurological involvement among patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14:1756286421993701
- [40] Winter, D, Braw, Y. Covid-19: Impact of Diagnosis Threat and Suggestibility on Subjective Cognitive Complaints. *Int J Clin Health Psychol* 2021;100253.
- [41] Kitaigorodsky M, Loewenstein D, Cid RC, Crocco E, Gorman K, González-Jiménez, C. A Teleneuropsychology Protocol for the Cognitive Assessment of Older Adults During Covid-19. *Frontiers in Psychology* 2021; 12:651136.
- [42] Iannaccone S, Castellazzi P, Tettamanti A, Houdayer E, Brugliera L, de Blasio F, *et al.* Role of Rehabilitation Department for Adult Individuals With Covid-19: The Experience of the San Raffaele Hospital of Milan. *Arch Phys Med Rehabil* 2020;101(9): 1656–1661.

- [43] Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Wöll E, *et al.* Beneficial effects of multidisciplinary rehabilitation in postacute Covid-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021; 57(2): 189–198.
- [44] Sheehy LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of Covid-19. *JMIR Public Health Surveill* 2020; 6(2): 1–8.
- [45] Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, *et al.* How mental health care should change as a consequence of the Covid-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7(9): 813–824.
- [46] Arenivas A, Carter KR, Harik LM, Hays KM. Covid-19 neuropsychological factors and considerations within the acute physical medicine and rehabilitation setting. *Brain Injury* 2020; 34(8): 1136–1137.
- [47] Shaygan M, Yazdani Z, Valibeygi A. The effect of online multimedia psychoeducational interventions on the resilience and perceived stress of hospitalized patients with Covid-19: a pilot cluster randomized parallel-controlled trial. *BMC Psychiatry* 2021; 21(1): 1–12.
- [48] Wilson BA, Betteridge S, Fish, J. Neuropsychological consequences of Covid-19. *Neuropsychol Rehabil* 2020; 30(9): 1625–1628.
- [49] Leite VF, Rampim DB, Jorge VC, de Lima M. do CC, Cezarino LG, da Rocha CN, *et al.* Persistent Symptoms and Disability After Covid-19 Hospitalization: Data From a Comprehensive Telerehabilitation Program. *Arch Phys Med Rehabil* 2021:S0003-9993(21)00225-2.

Mecanismos de daño del SARS-CoV-2 al Sistema Nervioso Central

Flores-Peralta, Francisco Emmanuel¹;
Gayosso-Ramírez, Diana Esperanza¹;
Gómez-Mendoza, Laura Eréndira¹;
Flores, Gonzalo^{2*}

¹ Hospital Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano".

² Instituto de Fisiología de la BUAP

* Correspondencia: Instituto de Fisiología,
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14
sur 6301, 72570 Puebla, México. E-mail address:
gonzaloflores56@gmail.com (G. Flores).

Palabras clave:
Covid-19, SARS-CoV-2, sistema
nervioso central.

Resumen

A finales del 2019 se reportó la existencia de un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19, que ocasionaría rápidamente una pandemia global. Los síntomas principales son respiratorios, sin embargo, se han reportado extrapulmonares en el sistema gastrointestinal, urinario y nervioso central.

Los síntomas característicos de la enfermedad son respiratorios, aunque se ha encontrado que puede haber daño en el cerebro, por lo que se pueden presentar síntomas relacionados al sistema nervioso central como mareo, eventos cerebrovasculares, convulsiones, *delirium* y eventos psiquiátricos como trastornos de ansiedad y trastornos del estado de ánimo.

Mecanismos del proceso inflamatorio

El cuadro severo de Covid-19 se presenta con síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica múltiple, causado por un estado de hiperinflamación sistémica debido a un exceso de citocinas; el desarrollo de la tormenta de citocinas se relaciona con peor pronóstico y mayor mortalidad.

Mecanismos de daño del SARS-CoV-2 al Sistema Nervioso Central: El virus SARS-CoV-2 tiene diferentes propiedades intrínsecas que le confieren mecanismos por los cuales puede propagarse

a diferentes áreas de la economía humana como: sistema renal, sistema respiratorio, sistema cardiovascular, sistema gastrointestinal y sistema nervioso central. Se ha comprobado la presencia del patógeno en este órgano por medio de diferentes técnicas diagnósticas que han confirmado la presencia del virus en el líquido cefalorraquídeo, así como en líquido edematoso que suele surgir de un proceso inflamatorio. Las cuatro teorías propuestas que se catalogan como mecanismos de invasión al sistema nervioso central por el virus SARS-CoV-2 son: en primer lugar, la presencia de la enzima convertidora de angiotensina II a nivel celular de la barrera hematoencefálica, nervios olfatorios y algunas áreas del encéfalo que tienen un tropismo natural con el virus que hace posible su internalización a dichas células para viajar al sistema nervioso central; la segunda teoría es la invasión de nervios olfatorios e infiltración por la lámina cribosa hacia el bulbo olfatorio; la tercera teoría es la invasión del sistema leucocitario con infiltración de células como monocitos/macrófagos, también llamado mecanismo de “caballo de troya”; la cuarta teoría propuesta es la invasión de nervios periféricos y la propagación del virus de manera retrógrada por dichas células.

1. Introducción

En diciembre del 2019 se reportó la existencia de un nuevo coronavirus patógeno para el ser humano denominado SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19, que rápidamente ocasionaría una pandemia global. Actualmente a nivel mundial se reportan 175, 686, 814 casos confirmados y 3, 803, 592 muertes; en México 2, 452, 469 casos y 230, 097 muertes (1).

El SARS-CoV-2 es un ARN virus que puede transmitirse de animales infectados a seres humanos y, posteriormente, causar gran número de casos al presentar fácil transmisión (2). Clínicamente el Covid-19 tiene un amplio rango de presentaciones, desde casos positivos asintomáticos hasta los que presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda, falla orgánica múltiple y la muerte (3). La afección principal de la enfermedad es al sistema respiratorio con síntomas como tos, opresión en el pecho, disnea y dificultad para respirar, sin embargo, durante los meses de desarrollo de la pandemia se han reportado síntomas extrapulmonares en el sistema gastrointestinal, urinario y sobre todo en el sistema nervioso central. En un metaanálisis realizado del 01 de enero al 20 de abril de 2020, se reportó que los síntomas neurológicos principales fueron dolor de cabeza, mareos y alteración de la conciencia (3); en otros estudios se menciona, además, eventos cerebrovasculares, convulsiones, *delirium*, meningoencefalitis y encefalopatía (2, 4, 5, 6). El presente reporte tiene la finalidad de describir los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 causa daño en el sistema nervioso central y, en consecuencia, los síntomas mencionados en la literatura actual.

2. Síntomas neurológicos y psiquiátricos del Covid-19

El nuevo SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19, es el séptimo coronavirus conocido que puede infectar a seres humanos. Su aparición a finales

de diciembre del 2019 acaparó la atención mundial por su rápida diseminación, impactando en la morbilidad y mortalidad global.

Desde el inicio de la pandemia, los síntomas más característicos se relacionan al sistema respiratorio, sin embargo, conforme avanzó la pandemia se comenzaron a reportar datos que indicaban daño a otros órganos, como el cerebro, en consecuencia, las personas infectadas pueden presentar síntomas tanto neurológicos como psiquiátricos (6).

2.1. Mareo

Entre los síntomas neurológicos reportados, el mareo es el más común; un estudio realizado en tres centros hospitalarios de Wuhan, China entre el 16 de enero de y el 19 de febrero de 2020, reportó que el 16% de los casos positivos de Covid-19 presentaron mareo (7). En un estudio realizado en España, de marzo a abril de 2020, en casos confirmados hospitalizados en dos centros, reportó que el 6.1% lo presentó durante las primeras etapas de la infección, acompañado de dolor de cabeza (8).

3. Eventos cerebrovasculares

Estas manifestaciones son de interés especial, ya que pueden complicar severamente el pronóstico de la persona, incrementar el tiempo de estancia hospitalaria y tener secuelas importantes para la calidad de vida. Se ha reportado que estos eventos se presentan más comúnmente en pacientes con datos de enfermedad severa que en los que presentan enfermedad leve (7). En estudios realizados en China se han reportado múltiples casos de eventos cerebrovasculares, que van desde el 2% hasta el 17% de los casos. En varios estudios se observa que los eventos cerebrovasculares, en su mayoría, se presentaron en pacientes de mayor edad, con múltiples comorbilidades y con accidente cerebrovascular previo (4). El evento que se presenta con mayor frecuencia es el accidente cerebrovascular

isquémico, seguido de hemorragia intracerebral y vasculitis del sistema nervioso central (8, 9).

3.1. Convulsiones

La aparición de convulsiones es otra complicación importante de Covid-19 que representa generalmente un mal pronóstico para el o la paciente; pueden ocurrir en presencia de encefalitis, alteraciones de los electrolitos y encefalopatía hipóxica/metabólica o tóxica. Un estudio realizado en China reportó afectación cerebral que predispone a desencadenar convulsiones, esto relacionado mayormente con hipoxemia. Otra causa de aparición de convulsiones es la fiebre, ya que se conoce que puede reducir el umbral convulsivo en pacientes con un síndrome epiléptico previamente establecido (4). Sin embargo, se concluyó que la presentación de convulsiones se relaciona con edad avanzada y deterioro cognitivo previo (8).

3.2. Delirium

En diferentes estudios se ha reportado la aparición de alteraciones del nivel de conciencia; en un estudio realizado en Francia se identificaron síntomas neurológicos en el 84% de pacientes con Covid-19 grave, quienes ameritaron ingreso a cuidados intensivos, incluso presentaron síntomas característicos de *delirium* como falta de atención, pensamiento desorganizado y alteraciones del nivel de conciencia (6). Estos autores concluyen que la presencia de *delirium* en la enfermedad Covid-19 puede deberse a múltiples factores, incluyendo hipoxia severa y daño neuronal debido a la activación del sistema inmunológico que causa una tormenta de citocinas (6). En consecuencia, se considera crítico reconocer tempranamente los síntomas de *delirium* e implementar el tratamiento oportuno, ya que actualmente se desconocen las consecuencias cognitivas que puedan surgir en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Los síntomas psiquiátricos que se relacionan al Covid-19 son amplios, entre ellos se han reportado ansiedad, depresión, insomnio y psicosis. Se informó en un estudio realizado entre enero de 2019 y enero de 2020 que un diagnóstico de Covid-19 condujo a un mayor diagnóstico de primera vez de enfermedad psiquiátrica que otras enfermedades estudiadas (10). Los diagnósticos psiquiátricos más comunes posteriores al diagnóstico del Covid-19 fueron los trastornos de ansiedad, ampliamente relacionados también con insomnio (10). Entre los trastornos de ánimo, el más común es el trastorno depresivo mayor (10).

4. Mecanismos del proceso inflamatorio

El cuadro severo de Covid-19 se presenta con síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla orgánica múltiple, causados por un estado de hiperinflamación sistémica debido a un exceso de citocinas; esto se conoce como tormenta de citocinas. En diversos estudios se ha dividido la presentación de la tormenta de citocinas en dos fases, en la primera de ellas se encuentran niveles bajos de interferón tipo I y III, para posteriormente sobreponerse a una alta expresión de IL-6. En plasma se ha encontrado elevación de IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G CSF, IP10, MCP1, MCP-3, IL-1ra, MIP1A, IFN- γ y TNF- α , en pacientes con enfermedad severa que ameritan ingreso a cuidados intensivos; por lo que el desarrollo de la tormenta de citocinas se relaciona con peor pronóstico y mayor mortalidad (11).

En experimentos realizados en animales, se ha demostrado que durante la fase temprana de la infección hay una secreción retardada de interferón I y III y en la etapa posterior, se encuentra una secreción excesiva de citocinas pro inflamatorias de los macrófagos mononucleares, principalmente IL-6 y TNF- α . A partir de los resultados se reconoce que una respuesta inicial tardía de interferón tipo I y

II conduce posteriormente a una hiperinflamación generalizada en los pulmones, lo cual culmina en la presentación de síndrome de dificultad respiratoria aguda característico de Covid-19 (11).

Además, la infección por coronavirus tiende a exacerbar cuadros neurológicos en donde al llegar al sistema nervioso central, las células de defensa que se encuentran en este órgano (como son macrófagos, astrocitos y microglías) ejercen su función inmunológica a la brevedad, siendo las microglías las principales células en detectar el patógeno y comenzar acciones como fagocitosis y a su vez liberar diferentes citocinas como IL-6, 8, 10, 12 y 15 y factor de necrosis tumoral alfa. Esta liberación de mediadores pro inflamatorios puede ser más intensa si el cuadro clínico del o la paciente se considera un estado grave de enfermedad (11). Las consecuencias de un estado inflamatorio a nivel sistémico y cerebral propician, a nivel de la barrera hematoencefálica, que se vuelva permeable, esto ocasionado principalmente por el factor de necrosis tumoral que hará vulnerable al cerebro a posibles neuro-infecciones. Se cree que el factor de necrosis tumoral alfa también induce la expresión de la citoquina IL-1beta que propicia la reducción de las uniones estrechas a nivel de la barrera hematoencefálica (12).

5. Mecanismos de daño del SARS-CoV-2 al Sistema Nervioso Central

Se han tratado de establecer causas o mecanismos por los cuales el virus puede llegar a afectar el sistema nervioso central, sin embargo, todavía se desconoce cómo es que el patógeno atraviesa la barrera hematoencefálica, esto sigue siendo motivo de investigación por parte de la comunidad médica. Se mencionan mecanismos consecuenciales que pueden derivar en demencia sin necesariamente atravesar la barrera hematoencefálica, en donde la afectación pulmonar de características graves provocará una baja de saturación de oxígeno en sangre. Lo anterior

se traducirá finalmente en una hipoxia generalizada de todos los tejidos y eventualmente, condicionará al cerebro a una baja oxigenación de sus neuronas, provocando un edema o hinchazón que culminará en un daño cerebral que afectará áreas como la corteza, el cerebelo y el hipocampo, estableciendo así una sintomatología que se orientará hacia un síndrome demencial.

Aunque una de las razones por las que puede afectarse el sistema nervioso central es secundario a una hipoxia, no es una de las causas de neurotoxicidad más comunes, ya que se han estudiado, por medio de técnicas de inmunohistoquímica, hibridación in situ y microscopía electrónica en autopsias de personas que tuvieron COVID, además se ha encontrado en el líquido edematizado del cerebro la presencia de este patógeno, así como en las vías neuronales (13).

6. Hipótesis propuestas para atravesar la barrera hematoencefálica por el virus SARS-CoV-2

6.1. Enzima convertidora de Angiotensina 2 y su relevancia en la neuro infección por Covid-19

Uno de los mecanismos por el cual se cree que este virus puede penetrar dentro de la barrera hematoencefálica es por medio de un receptor celular llamado ECA2 (por sus siglas en inglés), o enzima convertidora de angiotensina 2, el cual está presente en la membrana de diferentes células, además de ser un componente esencial en el sistema renina angiotensina aldosterona. Junto con la enzima convertidora de angiotensina 1, son esenciales para mantener el balance electrolítico y un volumen de

líquido adecuado en los tejidos. La importancia de esta enzima radica en la presencia de una proteína en espiga transmembranal presente en su composición, pues tiene un tropismo natural con el virus SARS-CoV-2, el cual compite por la posición con la molécula de angiotensina II; de esta forma, puede internalizarse en la célula y provocar una desregulación de este sistema desplazando a dicha molécula. El virus cuenta con una glicoproteína S que es la que tiene afinidad con la molécula ACE2 de la célula del huésped y con ayuda de algunas proteasas que se han identificado como TMPRSS2 y furin, facilitan su internalización ya sea por fusión o endocitosis.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se encuentra expresada en varios sistemas del organismo, como pueden ser en las células alveolares tipo 2, células epiteliales que revisten los bronquios, células miocárdicas, células endoteliales y células musculares de los vasos sanguíneos, epitelio traqueal, células epiteliales de la lengua, estómago y colangiocitos. En el caso especial del epitelio olfatorio, la enzima se encuentra mayormente expresada en células sustentaculares. Se ha visto una correlación entre el desarrollo de síntomas graves y pacientes sin síntomas con su mayor o menor presencia en el organismo, por ejemplo, se sabe que en el epitelio nasofaríngeo, traqueal y bronquial se encuentra disminuido esta enzima en pacientes jóvenes, específicamente en niños, y además se sabe que son poco susceptibles al desarrollo del síndrome respiratorio agudo severo (13).

La enzima se encuentra también presente a nivel cerebral aunque en una proporción mucho menor comparada con la cantidad encontrada en pulmones o en el sistema gastrointestinal; está presente en varias áreas críticas a nivel neuronal, como sustancia nigra, ventrículos, con presencia de una gran cantidad a nivel de los núcleos dopaminérgicos, los núcleos serotoninérgicos del rafe, núcleos noradrenérgicos del locus ceruleus, núcleos histaminérgicos tuberomamilares e incluso en el epitelio de la barrera hemato-encefálica. Esto significa que la internalización del virus SARS-CoV-2, por medio de la enzima convertidora de angiotensina 2, hace

posible que el daño a nivel neuronal sea directo, atravesando la barrera hemato-encefálica prácticamente sin ninguna dificultad, lo cual dará como resultado la mayoría de los síntomas que se han presentado en pacientes que sufren de esta enfermedad como anosmia, hiposmia, o cefaleas de difícil control. Aunque se ha relacionado la presencia de este virus con el desarrollo de síndromes demenciales, se ha estudiado a nivel cerebral que las partes que pudieran originar demencia (como el córtex prefrontal y el hipocampo) contienen pocos o casi ninguna neurona que exprese la enzima convertidora de angiotensina 2, por lo que se han señalado otras causas como los posibles desencadenantes de la enfermedad demencial, por ejemplo la hipoxia en el síndrome respiratorio agudo severo y la consecuente liberación de una tormenta de citocinas proinflamatorias en pacientes graves con comórbidos. (14, 15).

6.2. Infección de SARS-CoV-2 a través de neuronas olfativas

De las diferentes manifestaciones que presenta este virus con respecto a otras enfermedades virales, se encuentra su sintomatología como algo destacable que ha llamado bastante la atención entre la comunidad médica, ya que uno de los síntomas con más prevalencia al momento de infectarse con este patógeno es el desarrollo de anosmia, es decir, la pérdida del sentido del olfato, así como la disminución de percibir sabores. También puede presentarse en un menor grado como hiposmia, la cual sería la pérdida parcial del sentido del olfato. Por lo tanto, el virus tiene un tropismo selectivo en los nervios olfativos y puede ser a través de este medio por el cual el virus pueda atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar a establecerse en el sistema nervioso central. Aunque en un principio se creía que este síntoma era debido a una posible obstrucción del canal nasal por una rinorrea abundante, como se había visto en otras enfermedades virales o incluso en otros tipos de coronavirus, con el tiempo se estableció que sí existía

una necesaria afección del nervio olfatorio, ya que puede detectarse en el cuadro clínico desde etapas tempranas. Incluso, se podía presentar este síntoma en pacientes que se encontraban con afección mínima o sin síntomas. A pesar de que se ha reportado la presencia de este síntoma en otros coronavirus, todavía se desconoce el mecanismo que permite la afectación de los receptores del nervio olfatorio.

Hay que recordar que los virus pueden llegar a viajar desde algún nervio sensorial (o incluso motor) mediante vía retrógrada o anterógrada a través de proteínas motoras como la dineína y kenisina, que funcionan como receptores en las células y que pueden ser puntos de conexión del virus para internalizarse a la célula. La vía neuronal olfatoria no queda exenta de este mecanismo, ya que las células a este nivel también tendrán la propiedad de recibir y transmitir información como algún virus inoculado, por lo que encontrar una afección a este nivel puede revelar el posible mecanismo para llegar al sistema nervioso central.

Una vez que el virus de SARS-CoV-2 llega a inocularse en las células nerviosas olfativas, afectará el sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo en aproximadamente 7 días, causando una desmielinización con un proceso inflamatorio. La vía olfatoria inicia desde las células neuronales olfativas, unas pequeñas neuronas bipolares que cuenta con cilios que se reparten a lo largo de todo el epitelio olfatorio de dicha cavidad; además, cuentan con axones que tienden a repartirse por la placa cribosa hasta atravesarla y conectarse con el bulbo olfatorio. Al llegar al nervio olfatorio este se dividirá en ramas, una de ellas se dirigirá hacia una estructura llamada corteza piriforme; de tal forma, el virus puede lograr invadir estructuras como el tálamo o tronco encefálico. Gracias a este mecanismo, se puede explicar el fallo respiratorio desarrollado en etapas posteriores de la enfermedad, al sugerir que el virus ha alcanzado el centro respiratorio del tronco encefálico (16).

Se ha estudiado la presencia del RNA del virus SARS-CoV-2, así como distintas proteínas que lo conforman dentro de estructuras neuroanatómicas de las células de la mucosa olfatoria, específicamente

en el citoplasma de células endoteliales y neuronas que componen la vía olfatoria. Se observaron dichas estructuras en pacientes con síntomas respiratorios, esto fue posible ya que se han utilizado técnicas de inmuno histoquímica que confirman la presencia de este virus en diferentes estructuras del sistema nervioso central (17).

6.3. Diseminación de virus SARS-CoV-2 por vía hematogena a través de línea celular leucocitaria

Durante las investigaciones que se han hecho sobre el coronavirus y su propagación hacia el sistema nervioso central atravesando la barrera hematoencefálica, se recurre a mecanismos previamente estudiados como los que se han visto en el virus de inmunodeficiencia humana e incluso en otras variantes de coronavirus como HCoV-229E y HCoV-OC43. La barrera hematoencefálica que aísla al cerebro celularmente del resto del organismo se compone de endotelio vascular, células astrocíticas, células periocíticas y sustancias como matriz extracelular. Estos filtros cumplen dos funciones: primero, permiten la entrada de algunos nutrientes esenciales para el correcto funcionamiento del cerebro; en segundo lugar, actúan como una barrera selectiva para evitar la entrada de diferentes patógenos o desechos que, en caso de penetrar, causarían patologías neurológicas graves. La presencia del patógeno dentro del torrente sanguíneo, el cual, si se le da el tiempo suficiente para infectar células específicas que le conferirán una ventaja de supervivencia, siendo la línea leucocitaria las que se ven afectadas. Una vez establecido el contacto de célula de defensa con el virus, se internalizará para así poder evadir el sistema inmunológico del huésped y llegar a diferentes partes del organismo sin ser detectado (18).

Esta vía de infección y propagación se ha estudiado en la neuro-infección por el virus de inmunodeficiencia humana y se le ha dado el apodo de “mecanismo de caballo de troya” por usar esta técnica de camuflaje parasitario para pasar inadvertido por

los múltiples sistemas del organismo. Las células leucocitarias que se ven involucradas son los monocitos, los cuales actúan como precursores de una de las células especializadas más importantes que conforman el sistema inmunológico, los macrófagos. Estas células proliferan de los monocitos al llegar a los tejidos infectados y se encargan de la detección, fagocitosis y destrucción de bacterias u otros organismos que representan una amenaza para el cuerpo humano. Se ha establecido que variantes de coronavirus como HCoV tiene una afinidad innata de infectar a los macrófagos y actuar como vector para poder invadir el sistema nervioso central, por lo que se ha postulado que el virus SARS-CoV-2 pudiera actuar de la misma manera, e incluso puede infectar otras células que pudieran estar involucradas en el sistema inmune como granulocitos y linfocitos, ya que todas estas células expresan en su membrana el receptor ACE2, el cual tiene tropismo por el virus SARS-CoV-2 (18, 19).

Aunque este tipo de células pueden infectarse, no permiten la replicación exponencial del virus en su interior, limitando la capacidad de virulencia a nivel cerebral y dificultando la aparición de una posible neuro-infección con consiguientes síntomas añadidos. Por otro lado, si llegara a ocurrir una viremia importante en el organismo, este liberará diferentes citocinas que causarán una inflamación a nivel global, provocando como consecuencia la dilatación de vasos capilares a nivel de la barrera y facilitando la entrada de células leucocitarias infectadas y citoquinas; se teoriza que en algunos casos el virus pasa libremente por estos vasos sanguíneos (19).

6.4. Infección retrógrada de SARS-CoV-2 por células neuronales periféricas

La transferencia y propagación del virus SARS-CoV-2 hacia el sistema nervioso central se puede dar por medio de células neuronales infectadas con este patógeno, específicamente por las interconexiones

neuronales o sinapsis, pasando desapercibido por el sistema inmunológico del huésped. Este mecanismo infeccioso se conoce como propagación trans-sináptica, el cual consiste en la diseminación de patógenos virales que tienen una especial facultad para viajar de manera retrógrada por las vías nerviosas y entre sinapsis neuronales con la finalidad de alcanzar al sistema nervioso central y provocar diferentes síntomas neurológicos que en muchas ocasiones ameritan un tratamiento agresivo, incluso llegando a tener que internar a las personas afectadas en áreas de unidad intensiva por la severidad del cuadro clínico. Esta capacidad se ha visto en otras variantes de coronavirus: en el virus HCoV-OC43, en el virus 67 de encefalomielitis hemaglutinante y en el virus de la bronquitis infecciosa aviar. En un caso más específico, se ha visto en el virus HEC67 se transfiere entre células neuronales de la corteza motora utilizando a la membrana que recubre a las neuronas a través de mecanismos como exocitosis y endocitosis(19, 20).

7. Conclusiones

La necesidad imperante por entender este virus abrió las puertas a muchas teorías e hipótesis. En consecuencia, se pudieron entender las manifestaciones clínicas para proponer un mejor diagnóstico y tratamiento. Incluso, se pudieron desarrollar vacunas, catalogadas como revolucionarias, tanto por su mecanismo como por su elaboración en tiempo récord.

Gracias al esfuerzo que se realizó durante la pandemia por parte de la comunidad médica y científica, se pudo reconocer y estudiar las diferentes manifestaciones que presenta el virus SARS-CoV-2. Aunque en un principio se pensaba que solamente afectaba el aparato respiratorio por observarse un fallo respiratorio agudo como principal causa de muerte en pacientes con un cuadro clínico severo, pronto se demostraría que esto era falso pues se mostraría la evidencia de sus efectos en otras áreas de la economía humana como riñones, intestinos e incluso el cerebro. Este último resultó ser de vital

importancia en los estudios, pues desde un principio se hablaba de un síntoma que presentaban la mayoría de los afectados por Covid-19: la anosmia/hiposmia, que se define por la pérdida completa o parcial de la percepción de olores, y que abriría dentro de la comunidad científica múltiples especulaciones de si este virus podría llegar y afectar el sistema nervioso central.

Con el tiempo se ha demostrado la existencia de este virus en el encéfalo, ya que se demuestra la presencia de este patógeno en líquido cefalorraquídeo y en el edema que se desarrollaba como complicación de un cuadro de Covid-19 grave, todo esto por diferentes pruebas y técnicas como de histoquímica, hibridación in situ y microscopía electrónica en autopsias. Desde ahí se proponen al menos 4 teorías que exponen los posibles mecanismos y rutas que usa este virus para llegar al sistema nervioso central. La primera que se propone es la afectación directa de los nervios olfativos, de esta forma el patógeno viajaría de manera retrógrada hasta el bulbo olfatorio y posteriormente se implantaría en el tálamo y el tronco encefálico, provocando tanto una anosmia por afectaciones de las neuronas olfativas como un fallo respiratorio al llegar al tronco encefálico. La segunda hipótesis habla del tropismo natural que tiene el virus SARS-CoV-2 por afectar células que expresan en su membrana un componente esencial del sistema renina angiotensina aldosterona, que sería la enzima convertidora de angiotensina II, la cual se encuentra en varias células del cuerpo, como riñones, intestinos, células miocárdicas, células alveolares tipo 2 y en menor medida en la cavidad olfatoria. Sin embargo, la sustancia nigra, algunos núcleos cerebrales, los ventrículos e incluso la barrera hematoencefálica tienen altos niveles de esta enzima, lo cual sugiere que el virus podría entrar de manera casi directa al sistema nervioso central.

El tercer mecanismo que se propone es por vía trans-sináptica de posibles neuronas que se encuentren infectadas desde la periferia.. Al igual que otros virus con la facultad de viajar retrógradamente por el sistema nervioso periférico, se sugiere que el virus

SARS-CoV-2 puede integrarse en las células neuronales y viajar hasta el cerebro. Este mecanismo aún teórico también ha servido para especular la posible disfunción de las neuronas del centro respiratorio localizado en el tallo cerebral, específicamente en el bulbo raquídeo y por consiguiente, para explicar la falla respiratoria severa.

El último mecanismo propuesto es uno que ya se ha estudiado con anterioridad en el virus de inmunodeficiencia humana y de algunos otros tipos de coronavirus que llegan al sistema nervioso central. Se llama mecanismo de “caballo de troya” el cual consiste en la internalización del virus SARS-CoV-2 en células de defensa como monocitos/macrófagos para evadir una respuesta inmunológica por parte del huésped al llegar al sistema nervioso central.

Estos mecanismos son los de mayor aceptación para integrar una neuro-infección por el virus SARS-CoV-2, y aunque se encuentren altamente estudiados, siguen siendo motivo de especulación, ya que la aparición de un nuevo virus con características variables e impredecibles hace difícil dilucidar a ciencia cierta su patogenia. Por lo que sigue siendo de vital importancia para la humanidad que se siga observando de cerca el comportamiento de este virus y se siga investigando sus mecanismos de neuro-infección para así poder llevar a cabo un mejor entendimiento de este. El patógeno ha impactado en todas las áreas de la medicina, en unas en menor o mayor medida como neumología o medicina interna. Por ejemplo, se ha visto la relación de la infección por Covid-19 y el desarrollo de trastornos afectivos como depresión, trastornos de ansiedad generalizada y procesos neurocognitivos como demencias, por lo que la rama psiquiátrica se encuentra en estrecho contacto con aquellos pacientes post-infectados, ya que son muy propensos a desarrollar enfermedades neuropsiquiátricas con elevada frecuencia y su correcto tratamiento, detección y manejo funcionan como acciones vitales para la población en tiempos de pandemia.

Bibliografía

- [1] WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard | WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [citado 14 de junio 2021]; Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- [2] Hassan SA, Sheikh FN, Jamal S, Ezeh JK, Akhtar A. Coronavirus (Covid-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus* 2020;12(3).
- [3] Nazari S, Azari Jafari A, Mirmoeeni S, Sadeghian S, Heidari ME, Sadeghian S, *et al.* Central nervous system manifestations in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.*2021;11(5).
- [4] Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-Leon J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of Covid-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci* 2021;48(1):9–24.
- [5] Mukerji SS, Solomon IH. What can we learn from brain autopsies in Covid-19? *Neurosci Lett* 2021;742(September 2020).
- [6] Vázquez C J, Redolar-Ripoll D. *Delirium* In Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection: A Point Of View. *Clin Immunol Immunother* 2020;6(4):1–5.
- [7] Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with *coronavirus disease* 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9.
- [8] Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, *et al.* Neurologic manifestations in hospitalized patients with Covid-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060–70.
- [9] Varatharaj A, Thomas N, Ellul M, Davies N, *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of Covid-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7: 875–82.
- [10] Taquet M, Luciano S, R Geddes J, Harrison P. Bidirectional associations between Covid-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62354 Covid-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 130–40.
- [11] Luo X-H, Zhu Y, Mao J, Du R-C. T cell immunobiology and cytokine storm of Covid-19. *Scand J Immunol.* 2021;93:e12989.

- [12] Kim J S, Lee J Y, Yang J W, Lee K H, *et al.* Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in Covid-19. *Theranostics*. 2021; 11(1): 316-329
- [13] Abel Alberto Pavía López y Vanina Pavía Aubry, Relación entre el sistema renina angiotensina aldosterona y las complicaciones cardiovasculares por SARS-CoV-2, 2022; 67 (1): 34-43
- [14] Javier C Vázquez, and Diego Redolar-Ripoll, *Delirium* in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection: A Point of View, *J Clin Immunol Immunother* 2020, 6: 039
- [15] M. Rotondi F. Coperchini, G. Ricci, M. Denegri, L. Croce, S. T. Ngnitejeu, L. Villani5, F. Magri, F. Latrofa y L. Chiovato, Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for Covid-19-related subacute thyroiditis, *ournal of Endocrinological Investigation* (2021) 44:1085–1090
- [16] Stephany Beyerstedt, Expedito Barbosa Casaro y Érika Bevilaqua Rangel, Covid-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*
- [17] Katarzyna Bilinska y Rafal Butowt, Anosmia in Covid-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism, *ACS Chem. Neurosci*. 2020, 11, 2152–2155.
- [18] Jenny Meinhardt y Josefina Radke, Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with Covid-19, 2021, volume 24, pages168–175
- [19] Adeel S. Zubair, MD, Lindsay S. McAlpine, MD, Tova Gardin, MD, MPP, Shelli Farhadian, MD, PhD, Deena E. Kuruvilla, MD y Serena Spudich, MD, Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of *Coronavirus Disease* 2019 A Review, *JAMA Neurol*. 2020 August 01; 77(8): 1018–1027
- [20] Juan Carlos García-Moncó, LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO EN Covid-19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS, *Anales RANM*, páginas 209 a 212

Salud mental infantil durante la pandemia por Covid-19

Resumen

*Tello-Granados Ana María¹;
Díaz-Nava Christian²*

1 Paidopsiquiatra Centro Estatal de Salud Mental del estado de Puebla, México.

2 Residente de tercer grado de psiquiatría del Hospital Psiquiátrico Dr. Rafael Serrano, Puebla, México.

El impacto de la pandemia por el Covid-19 ha alterado en forma drástica los modos de vida de la sociedad. Siendo la población Infanto-Juvenil especialmente vulnerable a estos cambios por las medidas de salud pública de confinamiento y distancia social para frenar la epidemia en su forma más radical. Las pandemias de enfermedades infecciosas se asocian con un aumento de sintomatología ansiosa, depresiva y de estrés postraumático. Además las consecuencias sociales y económicas de la crisis, con pérdida de la actividad laboral y la capacidad adquisitiva de muchas familias, ha generado mayor vulnerabilidad e incertidumbre. Basado en lo anterior, el objetivo del presente trabajo es analizar la salud mental en este grupo de personas, identificar los problemas que pudieran estar presentando, atenderlos con oportunidad y llevar a cabo estrategias para evitar el desarrollo de nuevas alteraciones en su salud física y mental.

Palabras clave:

Covid-19, niñas, niños, salud mental.

1. Introducción

A inicios del 2020, la vida transcurría con aparente normalidad, sin embargo, desde diciembre del 2019, en Wuhan, China, se había difundido la noticia del brote de una enfermedad causada por la infección del síndrome respiratorio agudo severo o grave (SARS-CoV-2), denominada como la enfermedad por Coronavirus, el Covid-19 (acrónimo del inglés *Coronavirus Disease*), con rápida expansión a otros países del mundo, lo que cambió drásticamente la dinámica de sociedades a escala mundial (5).

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que esta enfermedad había alcanzado el nivel de pandemia mundial y solicitó a los gobiernos que tomaran medidas urgentes y contundentes para detener la propagación del virus, debido a su elevada morbilidad y mortalidad, aunado a las significativas repercusiones económicas y sociales (6). Ante tal escenario, se presentaron diversas repercusiones como el resguardo domiciliario, las cuestiones sanitarias, el cierre temporal de guarderías, estancias infantiles, escuelas, parques y lugares de entretenimiento.

A consecuencia de esto, se suspendió la actividad escolar presencial para aproximadamente 138 billones de niños y niñas en todo el mundo, trayendo repercusiones en su vida académica al pasar de la modalidad virtual a la enseñanza presencial (5).

La pandemia por Covid-19 representa un impacto trascendental para la salud mental en el mundo, lo que puede comprometer especialmente a las personas más vulnerables, entre las que se encuentra la población Infanto-Juvenil por ser quienes no han tenido suficiente atención en este escenario. Pero no todas las respuestas psicológicas podrán calificarse como enfermedades, porque la mayoría son reacciones normales ante una situación anormal (6).

Los efectos negativos del distanciamiento y el aislamiento social se producen a partir de que la mayoría de los individuos sufren importantes cambios en sus rutinas como: 1) la interrupción de los horarios de actividades fuera de casa como

el trabajo y la escuela, 2) los que deben trabajar o estudiar en casa sufren las interrupciones en las rutinas enmarcadas para el hogar, 3) el estrés relacionado con la limitación de participar en actividades gratificantes como visitar familiares y amistades, ir de compras, ir a restaurantes, asistir a eventos culturales y deportivos. Por otra parte, la ruptura de hábitos promueve estilos de vida no saludables como sedentarismo, afectación del ciclo sueño-vigilia y el uso excesivo de internet con riesgos de entrar a páginas de riesgo (6).

El estrés en la población Infanto-Juvenil ha sido objeto de estudio durante los últimos años, reconociendo su importancia para la predicción de enfermedades. El estrés como estímulo hace referencia a la exposición a circunstancias o acontecimientos externos al infante o adolescente, denominados estresores. El estrés como respuesta se refiere a las manifestaciones fisiológicas, emocionales o conductuales que desarrolla ante los estresores. El estrés como relación acontecimiento-reacción se considera como “una relación particular entre el individuo y el entorno que es evaluado por éste como amenazante y pone en peligro su bienestar” (6).

Se ha informado que la cuarentena prolongada, la falta de contacto con población estudiantil y docentes, temor a la infección, frustración y aburrimiento, la falta de espacio en casa y las pérdidas de seres queridos, generan repercusiones psicológicas en infantes y adolescentes (6).

Actualmente se dispone de datos con suficiente evidencia científica sobre la repercusión de la pandemia por Covid-19 en la población infantil y adolescente y enfatiza que se debe estar atento en los meses venideros para evaluar posibles síntomas y trastornos, dado que la situación pudiera verse agravada por la prolongación de la pandemia y el estrés que acarrea, así como la suma de otros factores como el futuro económico, la violencia familiar y el aumento de trastornos mentales en progenitores. Así como la exacerbación de los trastornos psiquiátricos en infantes con estos antecedentes (Cevallos 2021).

2. Consideraciones de salud mental para infantes y adolescentes en la pandemia del Covid-19

Madrid, 8 de mayo de 2020. Tras semanas de confinamiento en muchos países del mundo y de medidas de aislamiento (como el cierre de colegios) necesarias para frenar la expansión del Covid-19, Save the Children ha entrevistado a más de 6000 niños, niñas y familias en Alemania, Finlandia, España, Estados Unidos y el Reino Unido para conocer cómo está afectando esta emergencia a su estado emocional y psicológico. Según una encuesta realizada por Save The Children a más de 6000 menores de Estados Unidos y de distintos países de Europa, uno de cada cuatro infantes padece ansiedad por el confinamiento, y muchos padecerán trastornos psicológicos permanentes. En Finlandia, siete de cada diez menores tienen ansiedad y en Estados Unidos un 25% mostró síntomas. En nuestro país, según la investigadora del Hospital Infantil de México, Gina Chapa Koloffon, quienes son menores se ven con afectaciones por perder oportunidades de convivencia con otros infantes. Esto les dificulta aprender a socializar, compartir, desarrollar habilidades de lenguaje, motrices y recreativas. Otro factor que afecta es el cambio en la rutina. Cuando su ambiente es predecible y repetitivo, crecen con más seguridad y aprenden mejor (7).

Infantes mayores y adolescentes pueden presentar decepción por haberse perdido fiestas de cumpleaños, obras de teatro escolares, concursos de baile, salidas con sus amistades, actividades deportivas o simplemente juegos en el patio de recreo con compañeros y compañeras, además de no poder visitar familiares. Distracción, irritabilidad y miedo a que los miembros de la familia puedan contraer la enfermedad mortal fueron los problemas de comportamiento comúnmente identificados.

En menores de seis años, se pueden manifestar regresiones como no querer dormir sin compañía y tener “accidentes” a la hora de ir al baño. Sus horarios de sueño y su apetito se ven alterados. Son

comunes los cambios de conducta: más berrinches, menor tolerancia a la frustración y estrés.

En infantes de siete a once años, se presentan signos de ansiedad como irritabilidad, falta de atención, hiperactividad, pesadillas, y hábitos como morder la ropa y las uñas, así como cambios en los hábitos alimenticios, comer de más y a deshoras. Ello aunado con la inactividad y el sedentarismo puede traer consigo el sobrepeso, pues a diferencia de la población adulta, su salud depende en un 80% de la actividad física que realicen(3).

El Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM) catalogó al confinamiento como una situación de estrés alto. Reporta que, debido a la crisis, el cerebro puede permanecer en un estado de alerta similar a la respuesta que se obtendría si estuviera en riesgo inminente. Un infante constantemente estresado no estará enfocado en aprender. Incluso, pueden inhibirse las capacidades y las habilidades importantes para su desarrollo (3).

Estudios realizados en diferentes países han reportado similares cambios conductuales y emocionales en infantes y adolescentes en el actual contexto, así, en quienes tienen de 3 a 6 años, los cambios más frecuentes fueron: aferrarse exageradamente a la madre o cuidadora, problemas en el sueño, mayor sensibilidad o tendencia al llanto y mayor miedo a que los familiares se infectaran; en edad escolar se reportó mayor irritabilidad, dificultad para concentrarse y preguntas persistentes sobre Covid-19. Otros cambios reportados fueron: desgano, aburrimiento, ansiedad, oposicionismo, tartamudez, ansiedad de separación e incremento del uso de dispositivos electrónicos. Investigaciones realizadas en diversos contextos apuntan que el confinamiento, la inasistencia a centros escolares, así como el pobre control de límites de los cuidadores para regular el tiempo que los hijos e hijas invierten en el uso de videojuegos y otras tecnologías se asocia con efectos como la alteración de los patrones de sueño, el sobrepeso y fenómenos como la adicción, complicando aún más la situación.

Se ha observado en la práctica clínica a pacientes que presentan diversos problemas relacionados con la salud mental a consecuencia de la pandemia. Por ejemplo, acudió a consulta un preadolescente de 10 años de edad con antecedentes de trastorno de ansiedad generalizada secundaria a violencia familiar, separación de los padres y con manifestaciones de vitíligo en todo el cuerpo. Recibiendo tratamiento antidepressivo y con buenos resultados, a un año del confinamiento por la pandemia se agudiza la ansiedad y el vitíligo, especialmente en cara con presencia de huellas de rascado, mencionando que no le gusta estar encerrado y extraña ir a su escuela, diciendo: “siento tristeza de no jugar con mis amigos de la escuela, ya no los veo para platicar... ya no es como antes. Pero me tengo que lavar las manos para no enfermarme y morir”. Como se observa en este caso, los síntomas de ansiedad en el menor se intensificaron con la pandemia y es tan solo un ejemplo de los desajustes psíquicos que han sufrido los menores que tenían previos padecimientos de salud mental.

Por otra parte, la desigualdad económica y social trae consigo la desatención de esta población en las zonas rurales debido a que miles que viven en zonas marginadas no tienen acceso a clases online por falta de conectividad y recursos económicos, haciendo más pronunciada la brecha de alfabetización digital. Al respecto, el Departamento de Comercio de Estados Unidos acuñó el término “brecha digital”, para referirse a la desigualdad en el acceso al internet. En cuanto a las desigualdades internas, solo el 45% de la población mexicana cuenta con una computadora y el 53% tiene acceso a internet en casa, según la Encuesta Nacional sobre Disponibilidad y Uso de Tecnologías de la Información en los Hogares más reciente (INEGI, 2018). Sin embargo, tal acceso no se distribuye de forma igual. En las áreas urbanas, el 73% de la población utiliza internet, comparado con 40 por ciento en las zonas rurales.

El cierre de escuelas está ocasionando un mayor aislamiento social y afecta su desarrollo. Las familias más desfavorecidas o en riesgo de pobreza son las más afectadas, ya que, aunque muchas escuelas

están proporcionando contenidos online para continuar con el aprendizaje, es necesario tener acceso a internet y dispositivos móviles adecuados.

Ante la necesidad de cancelar las clases presenciales por el virus, el gobierno mexicano y las instituciones educativas han acudido a una variedad de tecnologías como las clases por televisión en un intento de seguir brindando educación a más de 36 millones de personas en el país; este fenómeno en tiempos de pandemia por Covid-19 es una lamentable realidad que sufren día a día niñas, niños y adolescentes como partes integrantes de la familia, que se puede encontrar en situación de riesgo de sufrir abuso de distinto tipo especialmente cuando hay factores que lo propician. Durante el primer cuatrimestre del 2020, comparado con el mismo periodo de tiempo del 2019, se registró un aumento de 10% de presuntos delitos de violencia familiar.

El estrés psicosocial y el temor al contagio de los cuidadores, el confinamiento, el cierre de las instituciones educativas, la disminución de la capacidad adquisitiva, el consumo de alcohol, drogas y violencia familiar han sido identificados como causas del riesgo de prácticas parentales negligentes, violencia doméstica y otras situaciones de maltrato físico y emocional hacia niños, niñas y adolescentes en un contexto en el que no mantienen contacto social más allá de su entorno familiar, lo cual dificulta la detección e intervención por parte de figuras externas.

3. Recomendaciones

Las directrices se basan en los principios básicos de tranquilizar a los niños y niñas, educarlos sobre la situación de manera apropiada para la edad, y mantener rutinas diarias. Otras pautas incluyen educarlos sobre cómo mantener distancias seguras y practicar higiene personal, reconociendo su angustia y respondiendo a todas sus preguntas con honestidad. Padres y madres deben evitar la separación innecesaria y si se separan, niños y niñas deben tener cuidadores alternativos

disponibles y deben ser capaces de contactar a los padres y madres con regularidad. La exposición de niños y niñas al pánico que provocan noticias en los medios deben evitarse y el uso positivo de las redes sociales debe ser fomentado, por ejemplo formar grupos de apoyo, etc. Además, el tiempo de pantalla también debe ser monitoreado.

Cabe señalar entonces que es importante ofrecer a los menores un repertorio de recursos personales, emocionales y sociales desde etapas tempranas de la vida, unido a un ambiente adecuado que les permita afrontar asertivamente situaciones críticas como la que se ha vivido.

Algunas recomendaciones generales para favorecer la salud entre la población infantil, brindadas por la UNICEF en 2021 (7), son las siguientes:

- 1) Promover y detectar el riesgo en salud mental para prevenir, proteger y tratar con medidas específicas.
- 2) En correspondencia con la edad explicar adecuadamente la realidad del fenómeno y la necesidad del cumplimiento de las medidas indicadas. Con un lenguaje comprensible y evitar información inadecuada.
- 3) Expresar y compartir emociones, ideas y acciones convenientes para afrontar el coronavirus, con un máximo de 1 hora al día.
- 4) Enseñar medidas de cuidados y disciplina; eliminar el miedo como medio de precaución.
- 5) Mantener comunicación frecuente con familiares y amistades.
- 6) Diseñar formas de estudio, trabajo, deporte, convivencia, distracción y diversión en el hogar y a distancia.
- 7) Niños y niñas deben jugar.
- 8) Restablecer en la medida de lo posible los horarios, rutinas y hábitos, etc.

9) Existen familias que parecían desconocerse y que ahora la cuarentena les ha permitido conectar, expresarse y amarse como padres, madres, hijas e hijos unidos ante las adversidades.

10) Si la familia logra superar este reto, la población infantil tendrá mayores herramientas para enfrentar crisis emocionales en el futuro.

11) Proteger a niños y niñas con necesidades especiales.

12) Proteger a niños y niñas vulnerables; como aquellos que viven en situación de calle e inmigrantes.

13) Detectar abuso o maltrato y atenderlo.

14) Fortalecer el sistema de salud mental y de apoyo psicosocial con carácter permanente.

15) Capacitar a personal docente, profesionales de primer contacto para poder detectar y apoyar a estos niños, niñas y adolescentes. Cuando se requiera canalizar a centros de salud mental.

4. Conclusiones

Se requiere ser conscientes de que la pandemia impacta de forma distinta en niños, niñas y adolescentes; las consecuencias perjudiciales que trae consigo este nuevo modelo de vida tienen ya repercusión en este grupo etario, pero solo es el comienzo, por lo que es necesario realizar acciones para mantener la salud mental ahora y en un futuro próximo para que no tenga un impacto negativo en próximas generaciones. Es necesario recordar, que la alegría, esperanza y energía que imprimen los niños, niñas y adolescentes a este tiempo de muchas tristezas e incertidumbres ofrece una luz y la certeza de que las familias y la sociedad saldrán airoas de este periodo hacia la recuperación total.

Bibliografía

- [1] Tirado-Hurtado BC. La salud mental de los niños y adolescentes en tiempos de pandemia. *Rev Hisp Cienc Salud* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 28 de junio de 2021];6(4):161-5. Disponible en: <https://www.uhsalud.com/index.php/revhispano/article/view/445>.
- [2] Acosta Torres J, Pérez Cutiño, Rodríguez Prieto M, *et al*. Covid-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Pediatría*. 2020; disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500004.
- [3] R. Paricio del Castillo, M. F. Pando Velasco. Salud Mental Infanto Juvenil y pandemia de Covid-19 en España: cuestiones y retos. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*. DOI: 13 31766/revpsij. v 37n2a4.
- [4] Sánchez Boris, I. Impacto psicológico del Covid-19 en niños y adolescentes. *MEDISAN*. 2021 Feb; 25: 123-141. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192021000100123&lng=es.
- [5] Galiano Ramírez, M., Prado Rodríguez, R., & Mustelier Bécquer, R. (2021). Salud mental en la infancia y adolescencia durante la pandemia de Covid-19. *Revista Cubana de Pediatría*, 92. Recuperado de <http://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1342>.
- [6] UNICEF. Salud Mental e Infancia en el escenario del Covid-19. Propuesta De UNICEF España. Junio de 2020. Disponible en: https://www.aepcp.net/wp-content/uploads/2021/03/COVID19_UNICEF_Salud_Mental.pdf.
- [7] Imran N, Zeshan M, Pervaiz Z. Mental health considerations for children & adolescents in Covid-19 Pandemic. *Pak J Med Sci Q*. 2020. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2759>.
- [8] Cifuentes Carcelén A, Navas Cajamarca, A. Confinamiento Domiciliario Por Covid-19 Y La Salud Mental De Niños Y Adolescentes en la población Ecuatoriana, Periodo Marzo-Junio 2020. <http://201.159.222.35/handle/22000/18656>; Junio de 2020.
- [9] Cifuentes-Faura J. Consecuencias en los Niños del Cierre de Escuelas por Covid-19: El Papel del Gobierno, Profesores y Padres. *Revista Internacional de Educación para la Justicia Social*; 2020. <https://revistas.uam.es/riejs/article/download/12216/12089/0>.
- [10] Zarzuelo MÁ,. El confinamiento de niñas y niños en España en 2020 por la crisis de Covid-19: Propuesta desde la educación social escolar para la vuelta al centro escolar. Vol. Número 30. *Revista de Educación Social*; Enero-Junio 2020. <https://eduso.net/res/wp-content/uploads/2020/06/confinamiento>.

Influencia del Covid-19 en la salud mental y el bienestar de pacientes oncológico-pediátricos y sus familias.

La experiencia de Una Nueva Esperanza, asociación para niños con cáncer

Resumen

Baños-Lara, Ma. del Rocío^{1, 2*};
Toscano-Escobar, Yelitza Soledad^{1, 2};
Sánchez-Berber, Rosaura³;
Alvarez-Manjarrez, Ma. Fernanda³;
Lievano-Salazar, Carolina³;
Díaz-Laguna, Santiago Javier⁴;
Rocha-Rocha, Valeria Magali⁵

¹ Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla Pue., México

² Centro de Investigación Oncológica, Una Nueva Esperanza-Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla Pue., México

³ Una Nueva Esperanza A. B. P, Puebla Pue., México

⁴ Baton Rouge, Luisiana, Estados Unidos de América

⁵ Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla Pue., México

*Correspondencia. B-L, M. R. ORCID ID:0000-0002-8455-867; marocio.banos@upaep.mx; Tel. (+521) 222-577-2596

Palabras clave:

Salud mental, cáncer infantil, Covid-19, pacientes oncológico-pediátricos, niños con cáncer.

Los niños, niñas y jóvenes con cáncer, al igual que sus familias, sufren de cierto grado de estrés, debido a su condición, que se ha incrementado por los temores y preocupaciones a raíz del surgimiento del SARS-CoV-2, causante del Covid-19. Al igual que el resto de la población del mundo, el estrés de la epidemia puede afectar la salud mental de los niños, niñas y jóvenes con cáncer.

En este capítulo se describen los resultados de una encuesta orientada a conocer algunos aspectos de la salud mental y el bienestar de niños, niñas y jóvenes con cáncer, atendidos en Una Nueva Esperanza, asociación para niños con cáncer localizada en la ciudad de Puebla, México. La encuesta, de elaboración propia, fue contestada por 43 cuidadores primarios (padres, madres u otros familiares) y por pacientes, vía remota a través de formularios de Google, durante la primera quincena de marzo del 2021. La edad promedio de los cuidadores fue de 34 años para mujeres y de 31 para hombres; mientras que la de pacientes, fue de 9 años para mujeres y de 8.5 años para hombres. Los pacientes encuestados fueron mayoritariamente del estado de Puebla, pero también participaron de Tlaxcala y Guerrero; el 70% de las familias de formaron parte de la encuesta están integradas de 4 a 6 personas. Algunas conductas saludables de pacientes y cuidadores primarios disminuyeron durante la pandemia (convivencia con amistades y familia, y ejercitamiento); en el mismo sentido, algunas

conductas poco saludables aumentaron en ambos grupos (aislamiento de familia y amistades, facilidad para enojarse, estar irritable y no dormir bien). Por otra parte, aumentaron algunas conductas saludables (por ejemplo, comer saludablemente), aunque solo en el grupo de pacientes. En cuanto a la economía de las familias, en el 93% experimentaron disminución del ingreso familiar; el 26% de las y los cuidadores primarios perdieron su trabajo, y solo el 12% pudieron encontrar formas de generar ingresos. Respecto a la relación familiar, la respuesta más frecuente tanto de cuidadores primarios como pacientes fue que percibieron más acercamiento (39%) y más afecto (20%); en contraste, percibieron más discusiones (10%) respecto a la percepción de las y los cuidadores primarios (7%). El 21% de estos últimos reportó haber perdido a un miembro familiar; cuidadores primarios y pacientes que experimentaron una pérdida manifestaron dificultad para el manejo del duelo “sobre todo” por no poder acudir a los rituales funerarios.

Es frecuente que una vez iniciados los tratamientos, niños, niñas y jóvenes con cáncer dejen de asistir a la escuela. Los resultados de la encuesta aplicada muestran que el 84% asistían a la escuela antes de la epidemia; dentro de este grupo, el 70% ha seguido tomando clases en línea durante la epidemia; interesantemente el 40% de pacientes que no asistían a la escuela antes de la epidemia actualmente toman clases de manera remota. Quienes participaron en la encuesta manifestaron que los cambios en la atención hospitalaria les generaron emociones principalmente en tres aspectos: la salud de sus hijos e hijas y el temor a contagiarse, la restricción de acceso a familiares dentro del hospital y el retraso de algunos procedimientos y la falta de medicamentos. Personas con cáncer pediátrico y sus cuidadores primarios, constituyen una población que requiere acompañamiento psicológico que debe ser más cercano y constante durante la emergencia sanitaria por Covid-19 para ayudar a mitigar preocupaciones y estrés adicionales que pudieran repercutir en su salud mental.

1. Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud mental se define como el estado de bienestar en el cual la persona es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las presiones de una vida normal, puede trabajar de forma productiva y es capaz de contribuir a su comunidad (1). Galderisi y colaboradores argumentan que las diferencias culturales, sociales y de valores podrían ser un impedimento para lograr un consenso en el concepto de salud mental y proponen que:

“La salud mental es un estado dinámico de equilibrio interno, que posibilita a los individuos a usar sus habilidades en armonía con los valores universales de la sociedad. Las habilidades cognitivas y sociales básicas; la capacidad de reconocer, expresar y modular las emociones propias de un individuo; así como empatizar con otros; la flexibilidad y capacidad de hacer frente a los acontecimientos adversos de la vida, y desempeñar funciones sociales; y la relación armoniosa entre cuerpo y mente, representan componentes importantes en la salud mental que contribuyen, en diversos grados al estado de equilibrio interno” (2).

La salud mental es, por tanto, un proceso dinámico de la vida, en el que intervienen múltiples factores como: educación familiar y escolar, relaciones sociales, estilo de vida, factores hereditarios, bienestar social, grado de realización personal y una relación de equilibrio entre las capacidades del individuo y las demandas sociales.

La pandemia por Covid-19 ha tenido consecuencias ya conocidas en la salud física de quienes padecieron la enfermedad y se recuperaron. Las medidas de mitigación comunitaria, adoptadas globalmente y al principio de la pandemia, fueron las únicas estrategias para prevenir el contagio; entre ellas se encuentran el confinamiento, la restricción de actividades recreativas y sociales que involucren multitudes, las clases remotas (online o virtuales), el

trabajo en casa y el distanciamiento físico (mal referido algunas veces como distanciamiento social, por su parte, en México se le llamó “sana distancia”). Estas estrategias han sido de gran ayuda para disminuir contagios de persona a persona, pero trajeron como consecuencia la separación de los individuos del medio social donde se desenvolvían cotidianamente, lo cual provocó un impacto negativo en la salud mental.

La salud mental en pacientes que se han recuperado de Covid-19 se ha documentado recientemente. En abril del 2020, se realizó un estudio en China con 675 pacientes que se recuperaron de Covid-19, de los cuales el 13% eran personal del área de la salud. Este estudio estaba enfocado a conocer los factores de riesgo relacionados con problemas de salud mental, tales como ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático. Especialmente, los infantes sufrieron la severidad de la enfermedad y la percepción de discriminación por haber padecido Covid-19 (3). Otro estudio dirigido a conocer el efecto en la salud mental ocasionado por los confinamientos inducidos por la pandemia se efectuó de abril a junio del 2020, con casi 10 000 personas mayores de 18 años de 78 países y se desarrolló en 18 idiomas. Los resultados fueron similares, encontrando que cerca del 10% de la población encuestada estaba sufriendo de bajos niveles de salud mental, mientras que cerca del 50% tuvo salud mental moderada. De este trabajo se obtuvo también que el principal factor protector contra el estrés, la depresión y el bienestar fue el apoyo social (4).

En el caso de niños, niñas y adolescentes, se ha hecho también un gran esfuerzo globalmente por identificar y atender los problemas que pueden estar relacionados con la salud mental. Loades y colaboradores elaboraron una revisión sistemática de la literatura de estudios enfocados en conocer el impacto del aislamiento social y la soledad, en la salud mental de niños, niñas y adolescentes que con anterioridad eran mentalmente saludables. Revisaron trabajos publicados entre 1946 y 2020, con diversas poblaciones de estudio conformadas por infantes de entre 11 y 19 años de los Estados Unidos

de América, China, Israel, Malasia, Holanda, Bélgica, Dinamarca y Canadá. Con un total de 51, 576 participantes, encontraron una asociación entre la soledad y problemas de salud mental en niños, niñas y adolescentes. Interesantemente, esta revisión mostró que la soledad está más fuertemente asociada con depresión elevada en niñas, mientras que está asociada con ansiedad social elevada en niños (5).

Por otra parte, se ha documentado que los menores con cáncer y sus familias viven bajo cierto estrés, por ejemplo, cuando los padres y madres conocen el diagnóstico. El estrés de este momento también puede tener impacto en cómo los menores afrontan la enfermedad (6). Los problemas de salud mental continúan incluso en muchos casos en niños, niñas y adultos jóvenes sobrevivientes de cáncer, prevaleciendo la depresión, ansiedad, problemas de comportamiento y abuso de sustancias (7).

La situación sanitaria actual añade estrés a las y los pacientes oncológico-pediátricos. Para conocer las preocupaciones ante la pandemia por Covid-19, en Londres se entrevistaron 171 pacientes entre 0 y 18 años y a sus cuidadores primarios. Los resultados revelaron que la gran mayoría expresaba preocupación por el SARS-CoV-2 (85%), se mantenían vigilantes de síntomas relacionados a la enfermedad viral (92%) y al cáncer (93%); y la gran mayoría de personas(82%) expresaron preocupación de contagiarse, porque podrían contagiar a sus hijos e hijas (8).

Existe información limitada acerca de la afectación de salud mental de niños, niñas y adolescentes con cáncer ante la epidemia de Covid-19. En consecuencia, este capítulo tiene el objetivo de conocer aspectos que impactan en la salud mental de niños, niñas y adolescentes con cáncer, tales como emociones, pérdidas, relaciones familiares y socialización, economía familiar, educación y atención médica. El estudio se llevó a cabo encuestando a pacientes que se atendieron en Una Nueva Esperanza durante la primera quincena de marzo del 2021, periodo en que el segundo pico epidémico ocurrido en México iba en descenso (9).

Es importante hacer notar que el primer caso de Covid-19 en Puebla se registró en marzo del 2020 (9), lo que significa que las y los pacientes llevaban casi un año en confinamiento para la fecha en que se realizó la encuesta. Los servicios médicos y de acompañamiento de Una Nueva Esperanza continuaron en su mayoría a pesar de la situación adversa.

Una Nueva Esperanza es una asociación de beneficencia privada situada en la ciudad de Puebla que desde 1999, tiene la misión de ayudar a niños, niñas y adolescentes que padecen cáncer, y que pertenecen a familias de escasos recursos. En esta institución, los y las pacientes reciben apoyo para satisfacer necesidades básicas, como hospedaje, alimentación, vestido, transporte y cuando se requiere, ayuda de gastos funerarios; reciben también servicios profesionales de salud como psicología, nutrición, odontología y oncología pediátrica. Una Nueva Esperanza cuenta con farmacia, unidad de quimioterapia ambulatoria y un centro de investigación en el que también se realiza diagnóstico por laboratorio. Los y las pacientes residen en el albergue de Una Nueva Esperanza el tiempo que necesiten mientras reciben tratamiento en los hospitales. Es la única asociación en México que cuenta con un centro de investigación desde el cual se realizó la investigación sobre la que versa este capítulo.

2. Metodología

Para conocer los aspectos que pudieran estar afectando la salud mental de pacientes con cáncer pediátrico, se les invitó a contestar una encuesta que se elaboró tomando como referencia las encuestas Covid Unmasked Spain (10) y #ENCOVID19 Infancia (11); ambas están dirigidas a conocer el impacto del Covid-19 en la salud mental y el bienestar de los niños y niñas alrededor del mundo. La encuesta para la presente investigación constó de 52 preguntas agrupadas en las categorías: datos generales, comportamiento antes y durante la epidemia, condiciones de

atención hospitalaria y de la asociación Una Nueva Esperanza, adopción de nuevos hábitos, pérdida de familiares y afrontamiento de esta situación, entre otros aspectos. Los participantes (pacientes y cuidadores primarios) contestaron la encuesta mediante formularios de Google, del 1 al 15 de marzo de 2020; por esta misma vía consintieron y asintieron participar en el estudio. La información de pacientes mayores de 7 años y de sus cuidadores primarios se obtuvo directamente de sus respuestas, mientras que la información de menores de 7 años fue obtenida a través de sus cuidadores primarios.

Adicionalmente, durante la consulta psico-oncológica con enfoque humanista, se abordaron algunas cuestiones que se hicieron visibles después de que pacientes y cuidadores contestaron la encuesta; en esta investigación se describen cualitativamente los aspectos más relevantes.

Para una mejor comprensión de este trabajo, se definen como pacientes a los niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de cáncer, que reciben atención en la asociación o son usuarios de algún servicio; los cuidadores primarios son los familiares, generalmente padres o madres que acompañan a los pacientes en su estancia en Una Nueva Esperanza y que reciben también algún servicio de la asociación.

Para conocer si hubo cambios significativos en el comportamiento auto-referido de pacientes antes y durante la pandemia, se ejecutó una prueba de independencia, con ayuda del programa Prism, versión 9.3.1(GraphPad, San Diego, CA., USA).

3. Resultados

3.1. Características sociodemográficas de la población de estudio

En la sección de datos generales de la encuesta, se solicitó a quienes participaron, información para conocer factores demográficos, condiciones del hogar de confinamiento, así como aspectos de inclusión tecnológica. Una parte de la encuesta se aplicó a 43 cuidadores primarios con dos tipos de pacientes a su cargo: mayores de 7 años, conformado por 31 pacientes, y menores de 7 años, que resultaron 12 pacientes; otra parte de la encuesta se aplicó a pacientes mayores de 7 años. De los 43 cuidadores primarios, 37 fueron mujeres (86%) y 6 hombres (14%);

en cuanto a los pacientes, participaron 20 mujeres (47%) y 23 hombres (54%) (Tabla 1).

Se registraron participantes de tres estados: Puebla, Tlaxcala y Guerrero, con un total de 30 municipios, siendo el más representado Puebla con 7 participantes (16%), mientras que un solo participante se registró de 22 municipios de Puebla (Tabla 2).

De los 43 cuidadores que contestaron el cuestionario, el 70% vive en familias de 4 a 6 personas, por otro lado, ninguna está constituida por más de 10 integrantes (Tabla 3); solo 27 (63%) tienen conexión a WiFi, mientras que 16 (37%) acceden a internet por datos móviles; 25 (58%) usan internet para el teletrabajo, 37 (86%) cuentan con dispositivos tecnológicos adecuados y los usan para el seguimiento de tareas escolares, y 30 (70%) para mantener contacto con amistades y familiares (Tabla 4).

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los participantes.

Participante	Mujeres (%); edad promedio en años (a)	Hombres (%); edad promedio en años (a)	Total
	37 (86%); 34 a	6 (14%); 31 a	43
Pacientes [#]	14(45%);12 a	17 (54%); 12 a	31
Pacientes ^{##}	6(50%); 6 a	6 (50%); 5 a	12

Nota: [#]Pacientes y sus cuidadores primarios participaron en la encuesta cuyas respuestas dieron lugar a la Tabla 8.

^{##} Cuidadores de estos pacientes participaron en la encuesta cuyas respuestas dieron lugar a las Tablas 5 y 6.

Tabla 2. Lugar de procedencia.

Estado	Municipios	Frecuencia (%)
Puebla	Atlixco	2 (5%)
	Cuetzalan del progreso	2 (5%)
	Puebla	7 (16%)
	Tehuacán	5 (12%)

	Teziutlán	2 (5%)
	Acajete, Altepexi, Camocuautla, Cuautlancingo, Libres, Juan N. Méndez, Gral. Felipe Ángeles, Nealtican, Quecholac, San José Miahuatlán, San Nicolás Buenos Aires, San Martín Texmelucan, San Salvador el Seco, San Pedro Cholula, Tecali de Herrera, Tlanepantla, Tochtepec, Tecamachalco, Xicotepec de Juárez, Yehualtepec, Zacatlán y Zaragoza.	22 (51%)
Tlaxcala	El Carmen Tequexquitla	1 (2%)
	Tlaxco	1 (2%)
Guerrero	Tlapa de Comonfort	1 (2%)
Total	30 municipios	43 participantes

Tabla 3. Número de habitantes en casa.

Rango de habitantes	No. de participantes (%)
0 a 3	5 (12%)
4 a 6	30 (70%)
7 a 10	8 (19%)
Más de 10	0 (0%)
Total	43

Tabla 4. Uso de internet.

Respuestas de los participantes			
Uso	Si (%)	No (%)	Total
Conexión a WiFi	27 (63%)	16 (37%)	43
Trabajo en línea	25 (58%)	18 (42%)	43
Seguimiento de las tareas escolares	37 (86%)	6 (14%)	43
Contacto en línea con las amistades/familiares	30 (70%)	13 (30%)	43

3.2. Factores de la salud mental y bienestar relacionados con la epidemia por Covid-19

La conducta se forma por las relaciones sociales y el estilo de vida, siendo los padres, las madres y la escuela los principales factores que contribuyen, a través de las diversas experiencias, actividades y aprendizajes, creando así una forma de vida que debería conducir a un estado de buena salud mental. Durante la epidemia por Covid-19 se suscitaron diversos cambios en las dinámicas de las relaciones con familia y amistades, lo cual conllevó a un importante impacto en la conducta previamente formada.

Tomando esto en consideración, la siguiente fase de la encuesta tuvo como finalidad conocer los cambios del comportamiento que, en cierta medida, reflejan la salud mental, física y el bienestar, tanto de pacientes como de cuidadores primarios durante la epidemia por Covid-19. Se realizaron cuatro preguntas dirigidas a cuidadores primarios para conocer su percepción respecto a cambios de conductas propias y cambios en conductas del paciente bajo su cuidado; cada una de ellas contó con 17 opciones de respuesta, pudiendo seleccionar más de una.

Sobre el comportamiento de los pacientes, el total de respuestas obtenidas fue de 507 con referencia a antes y 258 con referencia a durante la epidemia. Las y los cuidadores primarios manifestaron que

antes de la epidemia, el paciente convivía con amistades y familia (16%), dormía bien (10%), expresaba sus emociones (10%) y se bañaban diariamente (9%). Durante la epidemia, las respuestas más frecuentes fueron hábitos saludables de comida y baño diario (10%) (Tabla 5).

Al comparar las respuestas sobre el comportamiento de pacientes antes y durante la epidemia, se observa que algunas conductas saludables disminuyeron, tal es el caso de la convivencia con amistades y familia (41 respuestas vs. 10), la práctica de ejercicio (17 respuestas vs. 9) y la expresión de emociones (24 respuestas vs. 17); sin embargo, en el análisis estadístico, solo los dos primeros comportamientos resultaron significativamente disminuidos. En el mismo sentido, se detectaron conductas poco saludables que aumentaron durante la epidemia: aislamiento de familia y amigos (3 respuestas vs. 22), facilidad para enojarse y estar irritable (6 respuestas vs. 24) y no dormir bien (3 respuestas vs. 11); el aumento en estos comportamientos resultó estadísticamente significativo.

Por otra parte, algunas conductas saludables de los pacientes aumentaron durante la pandemia, por ejemplo, comer saludablemente (18 respuestas vs. 25); hábito del baño diario (22 respuestas vs. 26) y la higiene dental tres veces al día (19 respuestas vs. 21); el aumento en estos hábitos saludables no fue estadísticamente significativo. No se registraron conductas poco saludables que disminuyeran durante la epidemia (Tabla 5).

La y los cuidadores primarios proporcionaron la misma información acerca de ellos mismos; se registraron 241 respuestas respecto a antes y 239 respecto al comportamiento durante la epidemia. Antes de la epidemia, las y los cuidadores primarios convivían con amistades y familia (16%), expresaban sus emociones, tenían hábitos de comida saludable y se bañaban diariamente (10%). Las respuestas más frecuentes respecto al comportamiento durante la epidemia fueron, en dos sentidos, de conducta saludable: hábitos saludables de comida (11%), baño diario y lavado de dientes tres veces al día (10%); y de conducta poco saludable: aislamiento de

familia y amigos (11%) y enojo o irritabilidad (10%) (Tabla 6). Este es un hallazgo interesante porque las conductas saludables más frecuentes referidas por las y los cuidadores primarios coinciden para los propios cuidadores primarios y los pacientes; pero las respuestas más frecuentes de las conductas no saludables solo fueron referidas para las y los cuidadores primarios.

Algunas conductas saludables disminuyeron en el grupo de cuidadores primarios durante la epidemia, estas fueron: convivencia con amistades y familia (39 respuestas vs. 8), practicar ejercicio (16 respuestas vs. 8) y dormir bien (24 respuestas vs. 16); solo las dos primeras disminuyeron significativamente desde el punto de vista estadístico. En contra del cuidado de la salud, se identificó que las y los cuidadores primarios durante la epidemia se aislaron de familia y amistad (3 respuestas vs. 26), se enojaban con facilidad (5 respuestas vs. 22) y no dormían bien (8 respuestas vs. 17). Por lo tanto, las conductas no favorables para la salud aumentaron durante la pandemia (Tabla 6). Exactamente estas conductas poco saludables aumentaron también significativamente en las y los pacientes (Tabla 5).

Algunas conductas saludables de las y los cuidadores primarios tuvieron poco aumento durante la epidemia (comer saludablemente, 23 respuestas vs. 27; lavado de dientes 22 respuestas vs. 23) (Tabla 6); ninguna resultó significativamente aumentada. El incremento de algunas conductas saludables durante la epidemia en el caso del grupo de pacientes fue mucho más claro (Tabla 5). En el grupo de los cuidadores primarios tampoco se registraron conductas poco saludables que disminuyeran durante la epidemia (Tabla 6). Interesantemente, durante la pandemia disminuyó significativamente la capacidad de concentración (17 vs. 8) y aumentó significativamente la disposición de realizar tareas del hogar (5 vs. 14) (Tabla 6).

Tabla 5. Comportamiento de los pacientes antes y durante la epidemia, desde el punto de vista del cuidador.

Respuestas (% del total de las respuestas)			
Aspecto	Antes de la epidemia	Durante de la epidemia	P ^a
Convivencia con amistades y familia	41(16%)	10 (4%)***	<0.0001
Aislamiento de familia y amistades	3 (1%)	22 (9%)**	<0.0001
Expresión de emociones	24 (10%)	17 (7%)***	0.1307
Concentración más fácilmente	16 (6%)	9 (3%)	0.0965
Más disposición de realizar tareas del hogar	20 (8%)	15 (6%)	0.2724
Enojo o irritación fácilmente	6 (2%)	24 (9%)**	<0.0001
Hábitos saludables de comida	18 (7%)	25 (10%)*	0.1311
Enfermedades menos frecuentes	12 (5%)	9 (3%)	0.4514
Enfermedades más frecuentes	3 (1%)	4 (2%)	0.6933
Baño diariamente	22 (9%)	26 (10%)*	0.3851
Baños menos frecuentemente	3 (1%)	7 (3%)	0.1784
Lavado de dientes tres veces al día	19 (8%)	21 8(%)	0.6655
Lavado de dientes menos frecuente	7 (3%)	8 (3%)	0.7763
Visitas al doctor regularmente	12 (5%)	17 (7%)*	0.2541
Dormir bien	25 (10%)	24 (9%)	0.8276
No dormir bien	3 (1%)	11 (4%)**	0.0195
Práctica de ejercicio con regularidad	17 (7%)	9 (3%)***	0.0081
Total de respuestas [†]	507	258	

* conductas saludables que aumentaron

** conductas poco saludables que aumentaron

*** conductas saludables que disminuyeron durante la epidemia.

a. Prueba de independencia

† Los cuidadores pudieron haber seleccionado más de una respuesta.

Tabla 6. Comportamiento de los cuidadores primarios antes y durante la epidemia, desde el punto de vista del cuidador.

Respuestas (% del total de las respuestas)			
Aspecto	Antes de la epidemia	Durante de la epidemia	P ^a
Convivencia con amistades y familia	39 (16%)	8 (3%)***	<0.0001
Aislamiento de familia y amistades	3 (1%)	26 (11%)**	<0.0001
Expresión de emociones	24 (10%)	21 (9%)	0.5172
Concentración más fácilmente	17 (7%)	8 (3%)	0.0326
Más disposición para realizar tareas del hogar	5 (2%)	14 (6%)	0.0193
Enojo o irritabilidad fácilmente	5 (2%)	22 (10%)**	<0.0001
Hábitos saludables de comida	23 (10%)	27 (11%)*	0.3819
Enfermedades menos frecuentes	15 (6%)	8 (3%)	0.0881
Enfermedades más frecuentes	2 (1%)	6 (3%)	0.1376
Baño diariamente	25 (10%)	23 (10%)	0.6641
Baño menos frecuente	2 (1%)	3 (1%)	0.6449
Lavado de dientes tres veces al día	22 (9%)	23 (10%)*	0.8291
Lavado de dientes menos frecuente	3 (1%)	2 (1%)	0.6449
Visitas al doctor regularmente	8 (3%)	7 (3%)	0.7763
Dormir bien	24 (10%)	16 (7%)***	0.0837
No dormir bien	8 (3%)	17 (7%)**	0.0326
Práctica de ejercicio con regularidad	16 (7%)	8 (3%)***	0.0544
Total de respuestas [†]	241	239	

* conductas saludables que aumentaron

** conductas poco saludables que aumentaron

*** conductas saludables que disminuyeron durante la epidemia.

a. Prueba de independencia

† Los cuidadores pudieron haber seleccionado más de una respuesta.

3.3. Experiencia de psico-oncología pediátrica en Una Nueva Esperanza. Análisis de información cualitativa

El Covid-19 ha afectado la vida de muchas personas a nivel mundial y en diferentes aspectos. Entre las más afectadas por esta situación están las y los pacientes con cáncer ya que la crisis sanitaria conlleva la necesidad de expandir la capacidad de los servicios sanitarios a través de la reconversión de hospitales, con todo lo que esto implica y que afecta a personas que sufren otros padecimientos (12, 13).

La población mundial ha pasado procesos de angustia y las preocupaciones han cambiado, pero no han desaparecido a lo largo de la pandemia. Antes de la autorización de las vacunas por emergencia sanitaria, la única manera de estar a salvo de los contagios era el confinamiento y la distancia física; sin embargo, en pacientes oncológicos esta situación fue aun más compleja, ya que no pueden permanecer en confinamiento porque requieren asistir a los hospitales para seguir con el tratamiento. El cáncer es una enfermedad difícil de afrontar, en la cual el paciente y su cuidador se enfrenta a una preocupación constante y al agotamiento emocional debido al exigente proceso médico, a las alteraciones en los roles familiares y sociales, y a la constante amenaza de muerte, por lo que se puede definir como un suceso traumático que provoca altos niveles de estrés.

El servicio de psicología de Una Nueva Esperanza brindó prácticamente el mismo número de consultas durante el 2020 con respecto al 2019. Durante las consultas de marzo 2020 (al inicio de la epidemia en Puebla), las y los cuidadores primarios expresaron preocupación por la posibilidad de que las y los pacientes bajo su cuidado pudieran enfermar de Covid-19 o que el cáncer pudiera llegar a complicarse. Estas preocupaciones han sido una constante desde que inició la pandemia. Este cúmulo de sentimientos les ha generado, según refieren, fatiga crónica, problemas para conciliar el sueño, dolor corporal, dolor de cabeza, problemas

en la alimentación e incluso problemas en el rol familiar. Refieren la convivencia como algo que desearían que se recuperara, pues esto, puntualizan, distrae a los niños y niñas de los síntomas adversos de los tratamientos.

Respecto a la pregunta “¿qué ha sido de ayuda a los pacientes para sentirse bien durante la pandemia?”, entre las respuestas están: la convivencia con la familia nuclear, cuidar de sus pensamientos, ocuparse en actividades como pintar, jugar, escuchar música y convivir con mascotas. Sobre la convivencia con la familia no nuclear y amistades, las y los cuidadores primarios reportaron que disminuyó por el aislamiento, reduciéndose a la comunicación por teléfono, pero, en cambio, se hizo más cercana la relación de la familia nuclear. Refieren que, aunque al principio les costó trabajo, en la mayoría de las familias mejoró la comunicación y la división de tareas.

En respuesta a la pregunta “¿cómo ha cambiado la rutina de la familia nuclear durante la epidemia?”, las y los cuidadores primarios han percibido que han realizado más actividades en casa involucrando a toda la familia, también han cambiado los horarios en los que hacían las cosas, pero sobre todo se han reducido sus salidas. También se redujeron las actividades recreativas por el aislamiento en casa y señalaron que evitan salir a parques. En el mismo sentido, las actividades físicas disminuyeron también, ya que se cerraron canchas deportivas, dejaron de salir a caminar, de salir a pasear en bicicletas, de practicar deportes con vecinos, vecinas o familiares, o no pudieron ejercitarse por la falta de espacio.

En la consulta psicológica, las y los pacientes refieren que la rutina se ha vuelto aburrida y cotidiana; han dejado de ver a sus amistades y familiares, esto, como se mencionó antes, ha favorecido la unión con la familia nuclear. Sin embargo, en ocasiones han aumentado las discusiones ya que han encontrado mucho tiempo de ocio y ya no encuentran cómo pasar el tiempo.

Sobre la opinión de los pacientes respecto a la pandemia comentan que es “muy triste y difícil

porque no pueden ver a todas las personas que quieren, y/o no pueden realizar actividades que antes hacían”. También son conscientes de los cuidados y manifiestan su deseo por que se acabe. Las y los pacientes reportan que las emociones que menos han experimentado son la tristeza, temor, vergüenza, agresividad e inseguridad. La emoción que moderadamente han experimentado durante el último mes (febrero-marzo 2021) ha sido la alegría.

3.4. Cambios en la economía de las familias de los pacientes de Una Nueva Esperanza

Conforme avanzaba la epidemia, tanto los problemas económicos como las pérdidas de empleo, comenzaron a ser un tema recurrente en consulta. Los padres y madres de familia mostraron su preocupación por este aspecto, ya que los gastos de su tratamiento son constantes y elevados: continuamente deben comprar medicamento, además de seguir sustentando los gastos del hogar como alimentación, transporte, productos de higiene y educación de otros integrantes de la familia, comprometiendo en algunos casos la

adherencia al tratamiento del paciente oncológico pediátrico.

El aspecto de la economía familiar se evaluó en la encuesta y las respuestas de las y los cuidadores primarios revelaron que en 40 de los 43 participantes (93%) hubo disminución del ingreso familiar; esta fue la respuesta más frecuente (65%); 16 (26%) perdieron su trabajo y solo 5 (12%) pudieron encontrar nuevas formas de generar ingresos. Solo un cuidador (2%) indica que tuvo un aumento en el ingreso económico familiar (Tabla 7). El factor económico influye de manera importante en el bienestar emocional tanto del cuidador como del paciente, ya que agrega otras preocupaciones, genera mayor estrés y agudiza la vulnerabilidad social.

3.5. Cambios al interior de las familias de las y los pacientes de Una Nueva Esperanza

En la encuesta se formularon preguntas para conocer si hubo cambio en la relación cuidador-paciente durante el confinamiento; en esta sección de la encuesta participaron los pacientes mayores de 7 años y sus cuidadores primarios. Se registraron

Tabla 7. Cambios en la economía familiar durante la epidemia.

Aspectos	Frecuencia de respuestas	Respecto al total de encuestados	Respecto al total de respuestas
Disminuyó el ingreso familiar	40	93%	65%
Algún familiar perdió el trabajo	16	37%	26%
Encontraron nuevas formas de generar ingresos	5	12%	8%
Aumentó el poder adquisitivo familiar	1	2%	2%
Total de respuestas†	62		

† Los cuidadores pudieron haber seleccionado más de una respuesta.

70 respuestas del grupo de cuidadores primarios y 56 del grupo de pacientes. Los principales hallazgos son que ambos grupos percibieron más acercamiento (39%) y más muestras de cariño (19 y 20% respectivamente); interesantemente, las y los pacientes percibieron más discusiones (10%) respecto a la percepción de las y los cuidadores primarios (7%) (Tabla 8).

Tabla 8. Cambios en la relación familiar percibida por los cuidadores primarios en comparación de la percibida por los pacientes.

Cambios	Frecuencia de respuesta de cuidadores	Frecuencia de respuesta de pacientes
Percibieron más acercamiento	27 (39%)	22 (39%)
Percibieron más muestras de cariño	13 (19%)	11 (20%)
Aumentó la confianza	16 (23%)	11 (20%)
Las relaciones familiares se tornaron más complicadas	6 (9%)	5 (10%)
Disminución de la comunicación	3 (4%)	2 (4%)
Incrementaron las discusiones	5 (7%)	5 (10%)
Total de respuestas[†]	70	56

Solo participaron pacientes mayores de 7 años y sus cuidadores primarios

† Los cuidadores pudieron haber seleccionado más de una respuesta.

Referencias bibliográficas

- [1] Organization WH. Investing in mental health 2003.
- [2] Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. Toward a new definition of mental health. *World Psychiatry*. 2015;14(2):231-3.
- [3] Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, Chen C, Liu W, Yue Y, *et al*. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with Covid-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res*. 2020;292:113297.
- [4] Gloster AT, Lamnisos D, Lubenko J, Presti G, Squatrito V, Constantinou M, *et al*. Impact of Covid-19 pandemic on mental health: An international study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244809.
- [5] Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, Reynolds S, Shafran R, Brigden A, *et al*. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of Covid-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-39 e3.
- [6] Kearney JA, Salley CG, Muriel AC. Standards of Psychosocial Care for Parents of Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62 Suppl 5:S632-83.
- [7] Friend AJ, Feltbower RG, Hughes EJ, Dye KP, Glaser AW. Mental health of long-term survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Int J Cancer*. 2018;143(6):1279-86.
- [8] Darlington AE, Morgan JE, Wagland R, Sodergren SC, Culliford D, Gamble A, *et al*. Covid-19 and children with cancer: Parents' experiences, anxieties and support needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):e28790.
- [9] Dirección_General_de_Epidemiología. Covid-19 México Datos Abiertos. Dirección General de Epidemiología. 2021 [Available from: <https://datos.Covid-19.conacyt.mx/#DOView>.]
- [10] Spain C-U. ¿Qué impacto está teniendo la Covid-19 en las familias con niños pequeños? 2021 [Available from: <https://covidunmaskedspain.weebly.com/>].
- [11] UNICEF. Encuesta #ENCOVID19Infancia 2021 [cited 2021 Julio 5]. Available from: <https://www.unicef.org/mexico/informes/encuesta-encovid19infancia>.
- [12] Organización_Parnamericana_de_Salud. Recomendaciones para la reorganización y expansión de los servicios hospitalarios en respuesta a la Covid-19, abril del 2020 2020 [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52245>].
- [13] Mendoza-Popoca CU, Suárez-Morales M. Hospital reconversion in response to the Covid-19 pandemic. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2020;43(2):5.
- [14] Ribot Reyes VdIC, Chang Paredes N, González Castillo AL. Efectos del Covid-19 en la salud mental de la población. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2020;19.
- [15] Centers for Disease C. Coping with Stress 2021 [cited 2021 July 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html>.
- [16] International-Labour-Organization. ILO Monitor: Covid-19 and the world of work.; 2021.
- [17] Lawson M, Piel MH, Simon M. Child Maltreatment during the Covid-19 Pandemic: Consequences of Parental Job Loss on Psychological and Physical Abuse Towards Children. *Child Abuse Negl*. 2020;110(Pt 2):104709.
- [18] Cardoso EAO, Silva B, Santos JHD, Loterio LDS, Accoroni AG, Santos MAD. The effect of suppressing funeral rituals during the Covid-19 pandemic on bereaved families. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2020;28:e3361.
- [19] Viner RM, Russell SJ, Croker H, Packer J, Ward J, Stansfield C, *et al*. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including Covid-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):397-404.
- [20] Silveira Ad, Soccol KLS. Salud mental de niños y adolescentes en tiempos de distanciamiento social por Covid-19. 2020. 2020;36.
- [21] Galiano Ramírez MdC, Prado Rodríguez RF, Mustelier Bécquer RG. Salud mental en la infancia y adolescencia durante la pandemia de Covid-19. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020;92.
- [22] Tang S, Xiang M, Cheung T, Xiang YT. Mental health and its correlates among children and adolescents during Covid-19 school closure: The importance of parent-child discussion. *J Affect Disord*. 2021;279:353-60.

- [23] Organización_Panamericana_de_la_Salud. Consideraciones para la reorganización de los servicios de oncología durante la pandemia de Covid-19 2020 [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52218>].

Salud mental de las y los adolescentes durante la pandemia

Resumen

Lara-Benítez-Ernesto-Agustín¹;
Fuentes-Rangel-Samara²;
Leyva-Hernández-Fernando³

1, 2 Departamento de enseñanza Hospital
Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano", Puebla,
México

3 Consejo Estatal Contra las Adicciones, Puebla,
México

El descubrimiento del nuevo coronavirus (SARS COV-2) se realizó el 31 de diciembre del 2019, el cual se extendió por todo el mundo originando la actual pandemia por Covid-19 condicionando que se tomaran nuevas medidas preventivas como el confinamiento y el distanciamiento social. Además de la gran magnitud de enfermos y muertos por el esparcimiento de este virus ha habido un incremento en las alteraciones psiquiátricas, lo cual continúa creciendo exponencialmente.(1) Entre la población más afectada se encuentran los niños y adolescentes pues en todo el mundo los adolescentes representan el 16% de la población y las consecuencias adversas podrían seguir incrementándose en mayor proporción con respecto a los adultos.(2) Entre las cuestiones afectadas se encuentran la suspensión de actividades escolares presenciales, la falta de interacción con compañeros de su misma edad, la disminución de actividades al aire libre, trayendo consigo manifestaciones en su salud mental siendo los síntomas más frecuentes depresión y ansiedad por lo que es importante intervenir y crear medidas de prevención, identificación y manejo de estas alteraciones en este sector de la población (3).

Palabras clave:

Adolescentes, confinamiento,
Covid-19, salud mental, pandemia.

1. Introducción

El brote epidémico de la enfermedad infecciosa producida por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), conocida como Covid-19 (acrónimo del inglés *Corona Virus Disease*) condicionó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declarara emergencia sanitaria el 30 de enero de 2020, y la reconociera como pandemia el 11 de marzo (1). En México ha generado una crisis sanitaria notable, con repercusión laboral, económica y social y se ha convertido en uno de los desafíos universales más importantes.

En todo el mundo, en la actualidad, hay más de 2.2 mil millones de niños, es decir, el 28% de la población se encuentra representada por ellos, de los cuales, los adolescentes, considerados así entre los 10 y 19 años, representan un porcentaje bastante considerable, siendo este del 16% (4).

La pandemia compromete la salud mental especialmente de las personas más vulnerables, entre las que se encuentra la población infantojuvenil. Sin embargo, se sobrelleva mejor estas realidades si es acompañada de un adulto estable (13). No obstante, además del entorno familiar, se deben considerar los factores individuales y sociales, antecedentes de adversidad, afrontamiento y resiliencia, que, en conjunto, modulan la respuesta a la amenaza (4).

La adolescencia es una etapa formativa, en donde ocurren múltiples cambios físicos, sociales y emocionales incluida la exposición a la pobreza o la violencia influyen en que sean vulnerables a padecer problemas en su salud mental (14). Promocionar apoyo psicológico y proteger a los adolescentes de experiencias adversas y factores de riesgo que puedan influir en su potencial es esencial para su bienestar tanto físico y mental tanto para la etapa adolescente como para la adulta. La adolescencia es un periodo crucial para el desarrollo social y emocional, esto incluye tener adecuados hábitos de sueño, realizar ejercicio regularmente, desarrollar la capacidad para resolver problemas y aprender a regular y a manejar las emociones. Ambientes de apoyo como la familia y la escuela son importantes para mantener una adecuada salud mental entre

este sector de la población. Se estima que entre el 10% y el 20% de los adolescentes en todo el mundo tienen problemas de salud mental, pero estos siguen estando *infradiagnosticados* y por tanto no tienen acceso a un tratamiento oportuno (2).

La pandemia del Covid-19 representa un impacto importante para la salud mental, lo que puede comprometer especialmente a las personas más vulnerables, entre las que se encuentra la población infantojuvenil. Ésta puede empeorar los problemas de salud mental existentes y provocar más casos entre las niñas, niños y adolescentes debido a las crisis de salud pública, el aislamiento social y la recesión económica (15). Las crisis económicas están asociadas con el aumento de los problemas de salud mental de los jóvenes que pueden verse afectados por las formas en que estas afectan al desempleo de los adultos, la salud mental de los adultos y el maltrato de los niños (16, 17).

2. Impacto de Covid-19 en salud mental

Múltiples factores determinan los resultados de la salud mental. A cuantos más factores de riesgo estén expuestos los adolescentes, mayor será el impacto en su salud mental (3). El estrés en la población joven ha sido objeto de estudio durante los últimos años, reconociéndose su importancia para la predicción de enfermedades (18-20). El estrés se refiere a las circunstancias o acontecimientos externos al infante o adolescente, denominados *estresores* y como respuesta a este se presentan manifestaciones fisiológicas, emocionales o conductuales. Si se presenta de manera crónica tienen como consecuencia una serie de desventajas que propician cambios en los sujetos de estas edades que pueden llevarlos al padecimiento de enfermedad física y psicopatología (4).

Los factores que pueden contribuir al estrés durante la adolescencia incluyen el deseo de una mayor autonomía, la presión para socializar y

convivir con los compañeros, tener un mayor acceso al uso de la tecnología y la búsqueda de la identidad sexual. Otros determinantes importantes son la calidad de vida en el hogar y las relaciones con sus compañeros. Se reconoce que la violencia (incluidos los malos tratos, acoso escolar o *bullying*) y los problemas socioeconómicos representan riesgos para la salud mental. Las niñas, niños y adolescentes son especialmente vulnerables a la violencia sexual lo cual tiene una gran asociación con problemas relacionados a la salud mental (3).

Algunos adolescentes corren un mayor riesgo de sufrir trastornos mentales debido a sus condiciones de vida, discriminación o exclusión, o a la falta de acceso a servicios y apoyo de calidad (21). A su vez, los adolescentes con problemas de salud mental son especialmente vulnerables a la exclusión social, la discriminación, la estigmatización (que afecta la disposición a buscar ayuda), las dificultades educativas, los comportamientos de riesgo, la mala salud física y las violaciones de los derechos humanos (3).

En una encuesta realizada por UNICEF se muestran que la crisis del Covid-19 está teniendo, un gran impacto en los adolescentes y jóvenes de América Latina en su salud mental (3). Entre el grupo de encuestados el 27% reportó haber presentado síntomas de ansiedad y el 15% síntomas de depresión mientras que para el 30% la situación económica es el único factor que influye en sus emociones (3). La situación actual de los países está afectando el estilo de vida de los jóvenes pues se reportó que el 46% de ellos tienen menos motivación para realizar las actividades que normalmente disfrutaban y el 36% siente menos motivación para realizar los quehaceres del hogar (3). En el caso de las mujeres jóvenes que tiene que enfrentarse a situaciones difíciles su percepción sobre el futuro está siendo afectada sintiéndose el 43% pesimistas en comparación con el 31% de los participantes masculinos (5). El 73% en cuanto a su bienestar físico y mental ha sentido la necesidad de pedir ayuda, sin embargo el 40% de ellos no solicitó ayuda. No obstante, 1 de cada 3 no dudó en pedir ayuda a sus familiares y amigos (5). Entre los principales servicios en donde buscarían

ayuda el 50% informó que sería en los centros de salud y hospitales, el 26% en los centros de culto y el 23% en los servicios en línea (5).

La soledad y el aislamiento pueden manifestar problemas de salud mental hasta 9 años después del evento, siendo la depresión la patología mental más frecuente; pues los niños y niñas al ser sometidos a periodos largos de aislamiento tienen cinco veces más propensos de necesitar ayuda psicológica y de padecer mayores síntomas de estrés postraumático (6). Por otro lado los adolescentes pueden sentirse pueden sentirse frustrados, nostálgicos, nerviosos y aburridos debido al distanciamiento social y por la cancelación de eventos importantes para ellos (conciertos, cines, fiestas etc.) lo cual se consideran como factores importantes que pueden tener consecuencias negativas sobre su salud mental y bienestar en general (7).

Si bien los niños y adolescentes generalmente se encuentran sanos, lo que implica que pocas veces llegan a requerir atención médica fuera de los chequeos regulares, su salud mental es sumamente importante, pues es en estas etapas donde la mayor parte de los trastornos mentales dan inicio y es en la escuela donde se juega el importante rol de la atención médica, sobre todo la atención mental, sirviendo como un sistema de salud mental básico para esta población (8).

Un análisis de la Encuesta Nacional de Uso de Drogas y Salud 2014 (por sus siglas en inglés, NSDUH) encontró que el 13,2% de los adolescentes recibieron algún tipo de servicios de salud mental de un entorno escolar en los últimos 12 meses, correspondiente a 3 millones de adolescentes. Esto incluye una mezcla de adolescentes que asisten a una escuela regular y reciben servicios de un médico de salud mental allí y adolescentes que asisten a una escuela especial o un programa especial en una escuela regular para problemas conductuales o emocionales. Un análisis de la misma Encuesta Nacional de Uso de Drogas y Salud pero de los años 2012 al 2015 encontró que el 57% de los adolescentes en un servicio de salud mental, reciben algún tipo de atención en salud mental en su propia escuela (8).

En este período de contingencia ser adolescente es difícil debido al cierre de las escuelas pues no hay participación física ni social en las escuelas por lo que se puede afirmar que este grupo está perdiendo momentos valiosos de su juventud (22). La ansiedad es reconocida por muchos psicólogos y psiquiatras como una respuesta normal y saludable que alerta al individuo de los peligros y lo protege de posibles peligros del ambiente en el que se encuentra, motivo por el cual, la ansiedad provocada por el desarrollo de esta pandemia es comprensible (9).

Los adolescentes son el grupo de personas que sin dudas la pandemia está afectando de manera intensa su desarrollo biológico, psíquico y social pues es una etapa de transición de la infancia al inicio de la vida adulta en donde deben alcanzarse muchos hitos como el logro de una identidad propia, desarrollo afectivo – psicosexual y una adecuada integración al entorno social, así como el descubrimiento de la vocación y proyectos de vida personal (10).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha reportado que la salud mental de los menores ha sido mayormente afectada por la pandemia, en conjunto con sus crisis económica y social, por lo que se ha recomendado aumentar la inversión en centros para apoyo de la salud mental, sobre todo respecto al aumento en el personal de trabajo social, psicología, enfermería y psiquiatría, pues las listas de espera para atención se han visto aumentadas, debido a un aumento en la demanda de estos servicios y la consecuente saturación de las listas de espera y agendas de los profesionales previamente mencionados (2, 5).

3. Determinantes de salud mental

La tensión que provoca el confinamiento puede incluso alterar el desarrollo integral de la población infanto-adolescente y a sus familias, a corto y a largo plazo (23). Los efectos negativos del aislamiento social se producen a partir de que la mayoría de los individuos sufre cambios en sus rutinas diarias como:

interrupción de los horarios de actividades fuera de casa como el trabajo y la escuela, el estrés en relación a la limitación de participar en actividades gratificantes como ir a visitar familiares y amigos, asistir a eventos culturales y deportivos, ir a centros comerciales o ir a comer a restaurantes (2, 5).

Se ha informado que la cuarentena prolongada, la falta de contacto con los maestros y compañeros, la frustración que genera el encierro, el temor al contagio y las pérdidas de seres queridos han generado consecuencias psicológicas en las niñas, niños y adolescentes (23). A esto se añade que al no haber clases presenciales existe una mayor exposición a pantallas, tendencia a dejar de realizar actividad física, tener dietas inadecuadas y presentar trastornos del sueño (11).

También se han descrito situaciones estresantes postcuarentena tales como problemas económicos, el haber estado enfermo, en contacto directo con alguien que lo estuvo, enfermedad o muerte de seres queridos, lo que ha originado estrés agudo y postraumático, consumo de alcohol, drogas y la aparición de síntomas de depresión y ansiedad (11).

Entre las reacciones que se encontraron entre los infantes y adolescentes según el grupo de edad se encuentran:

Menores de 5 años: irritabilidad, pasividad, aislamiento, agresividad, conductas regresivas (succión del pulgar, pérdida del control de esfínteres, regresión del lenguaje) y terror nocturno (11).

- Entre 5 y 11 años: dificultad para prestar atención y concentrarse, hiperactividad y alteraciones de la memoria (11).
- De 12 a 18 años: hiperactividad, irritabilidad, fallas en atención y concentración, cambios en el comportamiento y dificultades de memoria (11).

Estudios realizados en España e Italia sobre el impacto emocional de la cuarentena en la población infantojuvenil encontraron que el 85,7 % de los padres refirieron cambios en el estado emocional y el comportamiento de sus hijos, y entre los síntomas más frecuentes encontrados señalaron dificultad

para concentrarse, desinterés, irritabilidad, agitación y sentimientos de soledad. Según los investigadores, en España se notificaron más síntomas que en Italia, porque las medidas de restricción fueron más estrictas (11).

La búsqueda de la autonomía y la consolidación de la identidad e individualidad son elementos cruciales en el desarrollo del adolescente y entre los factores principales que influirán de manera positiva o negativa en su correcto desarrollo se encuentran: la presencia, actitud, apoyo y conflictos de la familia y las relaciones que ellos tengan con los amigos y la comunidad, lo que puede facilitar o no la comprensión del momento por la que atraviesa el mundo. (11)

Las Asociaciones de Psiquiatría y Psicología Clínica de la Infancia y Adolescencia, disponen de datos sobre la repercusión de la pandemia de Covid-19 en la población infantil y adolescente y afirman que se debe estar atento en los meses venideros para detectar o valorar posibles síntomas y trastornos en dado caso de que la pandemia se prologue agravando los síntomas y el estrés que conlleva esta situación. Por ello, los servicios de salud mental juegan un papel fundamental en la prevención y reducción de riesgos, donde además es de vital importancia promover el bienestar de los cuidadores (11).

Otro aspecto importante que se está presentando y que ha ido incrementando durante la pandemia es el maltrato infantil (violencia física, emocional y sexual). Según estudios de la Alianza para la Protección de la Infancia en Acción Humanitaria el maltrato infantil se ha manifestado de las siguientes formas:

- Negligencia y disminución de los cuidados secundario a cierre de escuelas y servicios de cuidado infantil (11).
- Aumento del abuso y violencia doméstica e interpersonal secundario al aumento del estrés psicosocial de los cuidadores con ausencia de supervisión y aumento de tiempo de exposición a pantallas con contenido de riesgo principalmente en los adolescentes por aburrimiento teniendo

contacto peligroso con posibles abusadores ya sea por *cyberbullying*, *sexting*, entre otros (11).

- Aumento de riesgo de lesiones e intoxicaciones por el uso indebido de desinfectantes y alcohol por la mayor disponibilidad de éstos (11).

Los infantes y jóvenes con necesidades especiales o trastornos mentales preexistentes son muy vulnerables y mucho más por las consecuencias de la pandemia y el confinamiento (24). En el caso de los pacientes con trastorno del espectro autista el aislamiento puede ser difícil de asimilar presentando ansiedad e incremento de las estereotipias (25). En los pacientes con discapacidad intelectual existe un alto riesgo de infección debido a la mayor prevalencia de comorbilidades sistémicas. Los infantes y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) experimentan aumento en la intensidad de los síntomas y maltrato infantil del que pueden ser objeto (26). Durante el confinamiento es probable que algunos niños y adolescentes estén expuestos, a eventos estresantes (maltrato infantil) lo que pudiera desencadenar trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático. En el caso de presentar trastorno depresivo mayor hay riesgo de sufrir nuevos episodios y duelo debido a las posibles pérdidas como muertes de familiares (11).

En cuanto a las familias la situación de la pandemia las está afectando creando niveles altos de estrés tanto para las niñas, niños y jóvenes como para los encargados de los cuidados del hogar favoreciendo la aparición de conflictos familiares, hiperactividad, irritabilidad, impulsividad y ansiedad llegando a afectarlos hasta el grado de comprometer su capacidad de ofrecer un entorno seguro y poder brindar de atención y cuidados a los más jóvenes (11).

Los expertos indican que no todos los niños y adolescentes tienen las mismas posibilidades de salir adelante de los impactos en la salud mental asociados a las vivencias durante la pandemia que pueden ser especialmente graves y cuando carecen de un entorno familiar y educativo protector. Pero

aquellos que contaron con la presencia de cuidadores estables, recibieron los apoyos necesarios, y durante la cuarentena han mantenido rutinas y hábitos saludables, es esperable que la mayoría recupere su funcionamiento normal (11). Se ha visto, que la actual pandemia podría seguir incrementando el riesgo de presentar consecuencias adversas en mayor proporción en los adolescentes respecto a los adultos (11).

4. El sistema escolar y el Covid-19

El aprendizaje pre-confinamiento en los adolescentes se desarrollaba principalmente mediante interacciones directas con los profesores y los compañeros de grupo, y posterior al cierre de escuelas y colegios, se generó un gran impacto negativo en más del 91% de la población estudiantil. Lamentablemente, es probable que dicha situación continúe impactando de forma negativa (4).

Se ha visto que los adolescentes mayores han tenido un aumento en los niveles de ansiedad debido a la cancelación escolar y lo que esto implica, como son los programas escolares, exámenes, eventos (27). De acuerdo a estudios en relación con el Covid-19, se ha demostrado que los cierres de las escuelas durante la pandemia solo evitan aproximadamente un 2 a 4% de muertes en comparación con otras medidas de distanciamiento social. Por lo que sería más adecuado realizar otro tipo de estrategias de distanciamiento social que perturben menos la salud mental de los adolescentes (4).

Las organizaciones internacionales han creado guías para prevención y promoción de la salud mental de niños y adolescentes durante la pandemia Covid-19. Muy importante tener en cuenta que lo ideal es estructurar un cronograma de actividades diarias para tener organizado al niño o adolescente, entre las principales medidas u objetivos, se incluyeron los siguientes; favorecer que los padres interactúen con sus hijos y puedan comentar acerca de la pandemia, la situación actual e implicaciones,

tomando en cuenta también, el nivel de madurez del niño o adolescente para considerar que información es capaz de procesar. Entre las medidas que los padres pueden realizar, están el indicarle a sus hijos tareas individuales, de este modo, una vez que sea realizada la actividad, asignársele una nueva, guiarlos para realizar las medidas adecuadas o recomendables respecto a la higiene personal y el distanciamiento social, y promover actividades o juegos para realizar en casa. Además de las cuestiones previas, es importante que los adolescentes se involucren en las tareas del hogar, conocer y entender sus responsabilidades sociales (4).

De manera especial, en la adolescencia, hay algunas áreas que deben ser tomadas en cuenta:

- Los padres son el modelo más importante para sus hijos, además de que el mejor lugar para aprender las habilidades de vida está en el hogar, y viendo el aspecto positivo de la pandemia, es el mejor momento para enseñar estas habilidades. En estos momentos puede haber mucha incertidumbre y angustia en los adolescentes, por diversas cuestiones respecto a la escuela, la vida social y la propia pandemia, por lo que hay que buscar alternativas y sobre todo, inculcar en los adolescentes un sentido de control de la situación siempre que esto sea posible, de modo que se pueden incluir en la toma de decisiones de los padres en situaciones en las que estén involucrados los adolescentes (4).
- Debido a que los adolescentes presentan una mayor madurez y comprensión que los niños, su conocimiento acerca del Covid-19 es mayor, por lo que se debe favorecer la comunicación, siendo más abierta y tratando de evitar juicios de valor. (4).
- Como ya se había comentado previamente, tratar de que los adolescentes aprendan el sentido de responsabilidad, administración, desarrollo y colaboración, esto dándole responsabilidades en casa diariamente, como el mantenimiento y orden de sus pertenencias y objetos, además de tareas del hogar, como el aseo y limpieza, el lavado de ropa,

cocinar los alimentos, el manejo del dinero, y de ser posible, aprender de primeros auxilios y sobre como actuar en una situación de emergencia (4).

- Se ha documentado como, durante esta pandemia, el uso del internet se ha tornado excesivo, sobre todo entre los adolescentes, lo que tiende a generar ansiedad al usarse de manera irresponsable y excesiva. Es importante negociar con los adolescentes sobre un periodo de tiempo libre en el que puedan usar internet, y no sobrepasar el límite establecido, en vez de eso, realizar más actividades y juegos que no involucren dispositivos electrónicos (4).
- Favorecer la creatividad de los adolescentes en áreas como el arte, la música, la danza, la pintura, y la lectura pueden mejorar la salud mental y el bienestar de todos los miembros de la familia (4).
- Debido a que la adolescencia es una fase de toma de riesgos y decisiones, así como de entusiasmo, algunos individuos podrían negarse a seguir las medidas y guías de distanciamiento e higiene debido a la sensación de ser invencibles, por lo que hay que tratar de guiar a los adolescentes de forma asertiva (4).
- Favorecer la comunicación de los adolescentes con sus compañeros y con los miembros de la familia, sobre todo, con los adolescentes que tienden a ser más introvertidos, a que puedan expresar sus emociones de manera asertiva, así como sus preocupaciones y deseos, lo que puede conducir a una resolución de problemas con ayuda de los padres (4).
- Debido a que los padres tendrán que guiar a los niños y adolescentes, es importante que también ellos se hagan cargo de su propia salud mental, sus necesidades, y traten de manejar el estrés de forma adaptativa y adecuada (4).

Desde el inicio de la pandemia, la población joven (niñas, niños y adolescentes) estuvo involucrada en

las medidas de distanciamiento y entre las personas afectadas, sin embargo, no fueron tomados en cuenta de manera inicial. Entre las causas de esta falta de investigación, se explica la cierta irrelevancia en la sintomatología en la mayor parte de esta población y su poca influencia como transmisor de la infección, por lo que obtuvo menor cobertura; así también, por ser un segmento que tiende a ser excluido por cuestiones paternalistas o bien por desconocimiento (3).

Lamentablemente, las niñas, niños y adolescentes son integrantes de familias en las que se solían expresar los temores y miedos, los casos escuchados o incluso, vividos, por lo que también participaron en el sufrimiento y la pérdida de familiares y personas cercanas, sin proporcionarse explicación, por lo que no llegaban a entenderlo por completo (3).

Para la mayoría de los niños y adolescentes, el cerrar escuelas y colegios fue motivo de alegría de manera inicial, pero debido a que el periodo se extendió más de lo previsto, lo que inicialmente fue gozo, pasó a ser motivo de preocupación e inquietud, pues hay que tomar en cuenta que las escuelas no solo implican sitios de enseñanza, si no también, sitios para socializar con sus pares. Ahora nos encontramos viviendo la desescalada, en donde, de manera gradual volvemos a ciertas actividades, y los niños y adolescentes de diversos países han vuelto a las clases presenciales (3).

De acuerdo a las manifestaciones clínicas en niñas, niños y adolescentes de acuerdo a la salud mental previa al Covid-19, se pueden categorizar en tres estructuras distintas: Los niños y adolescentes que contaban con una adecuada salud mental pre-pandemia, en los que se observó el surgimiento de inquietud, incomodidad y alarma importantes, esto, como mecanismo de adaptación y reactividad ante la pandemia. También los niños que eran percibidos como “raros” o “fuera de lo común”, los que previamente pueden haber percibido algo “distinto” y eso puede desencadenar algún trastorno mental con el advenimiento de la pandemia, la cual hace la función de evidenciar el trastorno o alteración, es decir, de actuar como factor desencadenante.

El tercer grupo, en el que se encuentran los niños y adolescentes con antecedente de un trastorno mental identificado, independientemente de cual fuera, y que, al coexistir con la pandemia, presenta una agudización o descompensación del trastorno en distintos grados (3).

Secundario a presentar Covid-19, se ha visto el surgimiento de síntomas inespecíficos, entre los más relevantes, los de tipo afectivo-emocional, como una medida reactiva-adaptativa del padecimiento, y que se encuentran clasificados en la CIE-10 como FACTORES PSICOLOGICOS Y DEL COMPORTAMIENTO ASOCIADOS CON TRASTORNOS O ENFERMEDADES CLASIFICADOS EN OTRA PARTE, categoría que se utiliza para explicar los factores psicológicos y comportamentales que influyen en el desarrollo de los trastornos somáticos, y que, a pesar de ser leves en la mayoría de los casos, se ven involucrados en un incremento tanto en la periodicidad, como en la intensidad de la sintomatología. En caso de que se presente una situación grave o extrema, puede llevar al desarrollo de auténticos ataques de pánico o de síntomas ansiosos intensos (3).

A pesar de que la intensidad y la persistencia de estos síntomas y vivencias puede ser variable, puede llegar a complicarse o empeorar cuando aparece de manera conjunta alguna situación adversa en el área psicosocial. Puede surgir una ambivalencia de sentimientos, debido al temor a infectarse y al mismo tiempo estar alerta ante las personas enfermas, evitar contaminar o bien, contaminarse. Algo que resulta difícil o incluso desagradable, es que, deben aplicar las normas impuestas del distanciamiento social, pero también tienen necesidad y deseos de abrazar o dar muestras de afecto a sus seres queridos, pues dichas situaciones confieren al niño y adolescente una sensación de seguridad y contención en circunstancias difíciles. Pueden también surgir síntomas fóbicos ante el temor de contraer la infección, obsesivos ante las medidas de higiene impuestas, alteraciones en la autopercepción, sentimientos de culpa, tristeza y angustia (3).

Los síntomas que más llegan a presentarse, son de características ansiosas, depresivas o mixtas, e incluso, en ocasiones, desencadenarse un trastorno de estrés postraumático, e incluso un auténtico temor a la muerte o reacciones de duelo adelantado (3). Otra situación que puede generar inquietud, aturdimiento y sorpresa, es la terminología médica usada en los pacientes con Covid-19, así como las medidas terapéuticas utilizadas en su tratamiento (3). Entre las medidas para propiciar a la generación de un adecuado afrontamiento, están el encontrarse en un sitio que aporte tranquilidad y seguridad al individuo (3). Respecto a los niños o adolescentes que ya habían sido identificados con un trastorno mental, la pandemia puso en evidencia la vulnerabilidad individual, ejerciendo el papel de factor desestabilizador, lo que provocó recaída de los síntomas de los trastornos previamente diagnosticados en conjunto con los síntomas originados por la propia pandemia, surgiendo distorsiones cognitivas de catastrofismo, síntomas obsesivos, reactividad emocional y del comportamiento alterada y miedo intenso (3). Estos individuos que ya tienen un trastorno psiquiátrico previo, requieren un reajuste en el tratamiento y un acceso más sencillo y con mayor disponibilidad a los servicios de salud mental, para poder ser abordados de manera óptima (3).

Las medidas de confinamiento han sido un factor que ha desencadenado distintos tipos de respuesta, en algunas personas estabilizó los síntomas emocionales y ayudó a centrarse a los individuos, además de generarles una sensación de encontrarse protegido; por el otro lado, en algunas personas incrementó la percepción de inestabilidad afectiva, con síntomas de inquietud, temor, agobio, y malestar somático, incluso ha llegado a ser sumamente perjudicial dentro de las familias que presentan conductas agresivas, situaciones de violencia o maltrato (3). Otra consecuencia negativa de la pandemia y el confinamiento, ha sido el gran aumento en el consumo, abuso y dependencia de las tecnologías de la información y comunicación, lo que puede llevar a consecuencias como los síndromes de abstinencia, principalmente entre los adolescentes (3).

Para algunas personas también generó la sensación de encontrarse en una zona de confort, por ejemplo, en los individuos con fobia social, los cuales percibieron de forma positiva el confinamiento, con sensación de seguridad en el hogar, y el reinicio de las actividades normales, así como la disminución en las medidas de aislamiento, propició que estas personas se vieran obligadas a enfrentar nuevamente la fobia y los temores. Otro ejemplo, son los individuos que sufrían de acoso escolar, que al retornar a la escuela ante el término del confinamiento, supone regresar a la dificultad de volver a ver a sus agresores y acosadores (3).

5. El confinamiento en la adolescencia

La pandemia fue una situación algo completamente nuevo, que impactó de manera variable, a niñas/os y adolescentes, pues el confinamiento resultó algo agradable, al pasar las semanas, se convirtió en una situación monótona (3).

A pesar de que, en muchos casos, en apariencia los adolescentes parecieran encontrarse bien, han surgido múltiples cambios en una amplia variedad de aspectos, familiares, sociales, educativos, cognitivos, y en el esparcimiento, por mencionar algunas áreas (28). La expresión clínica del individuo será distinta dependiendo de la etapa del desarrollo y del contexto y ambiente en el que se desarrolle, así como de las características individuales, por lo que, lo ideal sería considerar la alteración de forma sindrómica, con la finalidad de disminuir el estigma (3). Se encontraron alteraciones somáticas, en la conducta y las emociones. Entre las somáticas se identificó la tendencia a presentar obesidad, por el aumento en el índice de sedentarismo, y el uso de tecnologías y también hiperfagia, principalmente de alimentos procesados con un alto contenido de hidratos de carbono, también el descontrol de padecimientos crónicos, dolor, alteraciones en el patrón

de sueño y trastornos del control de esfínteres (29-30). Dentro de las alteraciones emocionales, se observaron el malestar emocional, la intranquilidad y la falta de vinculación y socialización, además de que estas situaciones se vieron exacerbadas cuando había condiciones de hacinamiento o precariedad, síntomas de ansiedad, incremento en conductas adictivas sin sustancias, baja tolerancia a la frustración y cambios bruscos del humor. En las alteraciones conductuales, se identificaron conductas disruptivas, de aislamiento, inquietud, apatía, oposicionismo, irritabilidad y regresión a etapas previas del desarrollo (3).

Es importante conocer, que al final del confinamiento, es fundamental introducir de manera gradual y con cautela un desconfinamiento, que sea controlado, para que el individuo presente un impacto mucho menor. En caso de ocurrir un confinamiento persistente, veríamos un incremento en las reacciones de estrés crónico, propiciando alteraciones en el organismo y su respuesta al estrés, con la consiguiente elevación persistente de cortisol, que, de ser un mecanismo de alarma, pasaría a ser un producto con consecuencias negativas, principalmente, la toxicidad hacia sistema nervioso central, debilitando las conexiones sinápticas, sin poderse revertir el daño (31).

6. El retorno a la escolaridad ante la nueva normalidad

Posterior al periodo de confinamiento, y el desescalamiento del mismo, ahora nos encontramos en el tiempo de retomar la escolaridad, siendo ya un hecho en otros países, encontrándose en el proceso en países de latinoamérica como México; siendo un retorno a gran parte de las actividades de la vida diaria, sin embargo, en un contexto diferente, pues ahora aspectos como el uso de mascarillas, el distanciamiento social, y la limitación en la utilización de algunos artículos (en este caso juguetes u objetos

personales), cambiarán por completo la cotidianeidad. Una suspensión tan repentina de las actividades y la escolaridad, como la ocurrida en la actual pandemia, con la finalidad de mantenernos aislados en el hogar, generó muchos efectos; cambios en los procesos de aprendizaje, cambio de roles de los padres, ruptura o distanciamiento de la relación entre el individuo y sus compañeros (32-33).

7. Intervenciones en salud mental

Entre las medidas de transición de la pandemia, se han involucrado organismos internacionales como la ONU y la OMS planteando una intervención en la esfera emocional desde el inicio con la finalidad de promover el cuidado y las medidas necesarias para sobrellevar con mayor estabilidad las etapas de transición de la pandemia (3). Para cuidar y asegurar la salud mental de la población, se debe promover, desde el inicio, el cuidado de la familia en conjunto, con las implicaciones que dicha cuestión conlleva, como las relaciones e interacciones entre los miembros del sistema (34).

De suma importancia favorecer el desarrollo de la resiliencia entre este grupo vulnerable de los adolescentes, mediante el reforzamiento de vínculos y el trabajar en los aspectos positivos. En caso de presentar un consumo excesivo de tecnologías, incluso, una conducta adictiva, es importante tratar dicha alteración de manera adecuada, así como las consecuencias relacionales, la expresión del comportamiento y las emociones, que pueden resultar más complejas de abordar. El confinamiento ha llevado también al desarrollo y utilización de servicios de teleasistencia, como son las sesiones psicoterapéuticas en línea como la primera y más utilizada opción, por lo que habrá que continuar desarrollando técnicas para utilizar en estas plataformas, con métodos fiables y amigables para los adolescentes y las familias, que permitan acostumbrarse a ellos (35).

Hay que considerar, que las medidas que tomaron los gobiernos ante la situación de la pandemia han generado algunos efectos nunca vistos en la vida diaria de los adolescentes. Entre las medidas indicadas de forma primaria por la mayoría de los gobiernos, se realizaron estrategias como el distanciamiento social y el aislamiento, como método preventivo de contraer la infección por Covid-19 (12). Si bien, estas medidas beneficiaron de gran manera a la comunidad respecto a la prevención de la infección, generaron, por otro lado, situaciones adversas, como son el estrés, la ansiedad, y una sensación de minusvalía, por lo que, es importante investigar sobre los efectos psicológicos de la pandemia. El riesgo y el miedo a contagiarse por Covid-19 ha propiciado cambios a largo plazo. Entre los más importantes, se encuentran los cambios en las relaciones sociales e interpersonales, la posibilidad de relacionarse con otras personas, los sistemas educativos y de entrenamiento, las actividades físicas, la incertidumbre y ansiedad por el confinamiento. Estos cambios detectados, han presentado mayor incidencia entre los niños y los adolescentes (12).

Los reportes indican que no todos los adolescentes experimentaron del mismo modo la pandemia, entre las principales diferencias, se encontraron el riesgo de contraer la infección, la eficacia personal para seguir las medidas, y la sensación de pertenecer, entre los adolescentes que presentaron o no presentaron Covid-19 (12). Respecto al estrés, se observó en el cuestionario DASS-21, un nivel de estrés moderado en el grupo con Covid-19 y estrés leve en el grupo No-COVID-19 (12). Para evitar la propagación del coronavirus, los adolescentes presentaron alteraciones en su estilo de vida sin precedentes, lo que ocasionó que se presentaran situaciones de desolación y soledad entre la mayoría de ellos (12). La valoración y atención de los adolescentes por el sistema de salud es algo esencial, además, resulta de suma importancia el que los adolescentes puedan compartir con sus pares respecto a sus sentimientos y los problemas que atraviesan constantemente. De modo que, mientras sea necesario, se debe continuar

con las medidas restrictivas, para prevenir presentar Covid-19 pero sin descuidar la salud mental de los adolescentes (12).

Agradecimientos

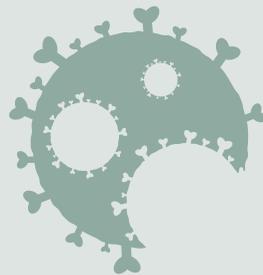
Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla. Hospital Psiquiátrico Dr Rafael Serrano

Referencias

- [1] 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*. 2020;7(7):611–27.
- [2] World Health Organization, Adolescent mental health (WHO), 28 September 2020, Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>
- [3] Massa JLP. Salud Mental y Covid-19 en Infancia y Adolescencia: Visión desde la Psicopatología y la Salud Pública, 8 de julio de 2021, Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL94/C_ESPECIALES/RS94C_202010141.pdf
- [4] Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020;293(113429):113429.
- [5] Fondo de las Naciones Unidas para la infancia (UNICEF), “The impact of COVID-19 on the mental health of adolescents and youth”, 2020, Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/en/impact-covid-19-mental-health-adolescents-and-youth>
- [6] Loades, M. E., Chatburn, E., Higson-Sweeney, N., Reynolds, S., Shafran, R., Brigden, A., Crawley, E. (2020). Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267797/>
- [7] José Hernández Rodríguez, Impacto de la COVID-19 sobre la salud mental de las personas, *Revista Scielo*, 01 de julio de 2020, disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300578
- [8] Golberstein, E., Wen, H., & Miller, B. F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents. *JAMA Pediatrics*, 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2764730>
- [9] María de la Concepción Galiano Ramírez, Ramón Felipe Prado Rodríguez, Reinaldo Gaspar Mustelier Bécquer, *Revista Cubana de Pediatría*. 2020;92(Supl. especial): e1342, 2021, 19 páginas, Salud mental en la infancia y adolescencia durante la pandemia de COVID-19 disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1342/681>
- [10] Jéssica Lewis Paredes, SER ADOLESCENTE EN TIEMPO DE PANDEMIA. RIESGOS EN TORNO A LA SALUD MENTAL, Universidad Católica San Pablo, 2020, disponible en: <https://ucsp.edu.pe/ser-adolescente-en-tiempo-de-pandemia-riesgos-en-torno-a-la-salud-mental/>
- [11] Liliana Gutiérrez Babativa, SALUD MENTAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES RELACIONADO A LA CUARENTENA OCASIONADA POR COVID-19, 2020, disponible en: <https://medicina.uniandes.edu.co/sites/default/files/articulos/doc/salud-mental-en-ninos-y-adolescentes-relacionado-a-la-cuarentena-ocasionada-por-covid-19.pdf>
- [12] Burrari J, Barchielli B, Cricenti C, Borrelli A, D’Amato S, Santoro M, et al. Older adolescents who did or did not experience COVID-19 symptoms: Associations with mental health, risk perception and social connection. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):5006.

- [13] 1. Calvano C, Engelke L, Di Bella J, Kindermann J, Renneberg B, Winter SM. Families in the COVID-19 pandemic: parental stress, parent mental health and the occurrence of adverse childhood experiences—results of a representative survey in Germany. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(7):1-13. doi:10.1007/s00787-021-01739-0
- [14] Ramaswamy S, Seshadri S. Children on the brink: Risks for child protection, sexual abuse, and related mental health problems in the COVID-19 pandemic. *Indian J Psychiatry*. 2020 Sep;62(Suppl 3):S404-S413. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_1032_20. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33227060; PMCID: PMC7659798.
- [15] Magson, N.R., Freeman, J.Y.A., Rapee, R.M. et al. Risk and Protective Factors for Prospective Changes in Adolescent Mental Health during the COVID-19 Pandemic. *J Youth Adolescence* 50, 44–57 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10964-020-01332-9>
- [16] Ma, M., Orsi, R., & Brooks-Russell, A. (2022). Is Household Unemployment Associated With Increased Verbal and Physical Child Abuse During the COVID Pandemic? *Child Maltreatment*, 0(0). <https://doi.org/10.1177/10775595221088217>
- [17] Lawson M, Piel MH, Simon M. Child Maltreatment during the COVID-19 Pandemic: Consequences of Parental Job Loss on Psychological and Physical Abuse Towards Children. *Child Abus Negl*. 2020;110(August):104709. doi:10.1016/j.chiabu.2020.104709
- [18] 1. Mwiya LI, Serah B. Mental health problems of street children in residential care in Zambia: Special focus on prediction of psychiatric conditions in street children. *J Clin Med Res*. 2015;7(1):1-6. doi:10.5897/jcmr11.025
- [19] Copeland WE, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Childhood and Adolescent Psychiatric Disorders as Predictors of Young Adult Disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):764–772. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.85
- [20] Christianne L. Esposito & George A. Clum (2003) The Relative Contribution of Diagnostic and Psychosocial Factors in the Prediction of Adolescent Suicidal Ideation, *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 32:3, 386-395, DOI: 10.1207/S15374424JCCP3203_07
- [21] Umaña-Taylor AJ, Updegraff KA. Latino adolescents' mental health: Exploring the interrelations among discrimination, ethnic identity, cultural orientation, self-esteem, and depressive symptoms. *J Adolesc*. 2007;30(4):549-567. doi:10.1016/j.adolescence.2006.08.002
- [22] Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N, et al. Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(11):1218-1239.e3. doi:10.1016/j.jaac.2020.05.009
- [23] Orben A, Tomova L, Blakemore S-J. The effects of social deprivation on adolescent development and mental health. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020;4(8):634-640. doi:[https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30186-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30186-3)
- [24] Khan YS, Jouda M, Albobali Y, et al. COVID-19 pandemic fears and obsessive-compulsive symptoms in adolescents with pre-existing mental disorders: An exploratory cross-sectional study. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2022;27(1):89-103. doi:10.1177/13591045211017606
- [25] Lugo-Marín J, Gisbert-Gustemps L, Setien-Ramos I, et al. COVID-19 pandemic effects in people with Autism Spectrum Disorder and their caregivers: Evaluation of social distancing and lockdown impact on mental health and general status. *Res Autism Spectr Disord*. 2021;83(August 2020):1-11. doi:10.1016/j.rasd.2021.101757
- [26] Yousef, A.M., Sehlo, M.G. & Mohamed, A.E. The negative psychological impact of COVID-19 pandemic on mothers of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a cross-section study. *Middle East Curr Psychiatry* 28, 57 (2021). <https://doi.org/10.1186/s43045-021-00139-z>
- [27] Guimond F-A, Smith J, Vitoroulis I, Aucoin P, St. John E, Gardam O, MacLachlan M. The Role of Online Schooling, Screen-Based Activities, and Parent Coping in Canadian Children's COVID-19-Related Trauma and Anxiety Symptoms. *Psychiatry International*. 2021; 2(2):180-190. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint2020014>

- [28] Gilic, B.; Ostojic, L.; Corluca, M.; Volaric, T.; Sekulic, D. Contextualizing Parental/Familial Influence on Physical Activity in Adolescents before and during COVID-19 Pandemic: A Prospective Analysis. *Children* 2020, 7, 125. <https://doi.org/10.3390/children7090125>
- [29] Denise Tavares Giannini, Cristiane Murad Tavares, Marcia Takey, Marta Lourenço Rolla Aloise, Andreia Jorge da Costa, Dayse Silva de Carvalho, Selma Correia da Silva, Marcos Henrique Pereira Pontes & Cláudia Braga Monteiro (2022) Adolescents Emotional State and Behavioral and Dietary Habit Changes during Isolation Due to the COVID-19 Pandemic, *Journal of the American Nutrition Association*, 41:4, 415-423, DOI: 10.1080/07315724.2021.1897899
- [30] Zheng C, Huang WY, Sheridan S, Sit CH-P, Chen X-K, Wong SH-S. COVID-19 Pandemic Brings a Sedentary Lifestyle in Young Adults: A Cross-Sectional and Longitudinal Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(17):6035. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176035>
- [31] Taylor, B.K., Fung, M.H., Frenzel, M.R. et al. Increases in Circulating Cortisol during the COVID-19 Pandemic are Associated with Changes in Perceived Positive and Negative Affect among Adolescents. *Res Child Adolesc Psychopathol* 50, 1543–1555 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10802-022-00967-5>
- [32] Liu Y, Yue S, Hu X, et al. Associations between feelings/ behaviors during COVID-19 pandemic lockdown and depression/anxiety after lockdown in a sample of Chinese children and adolescents. *J Affect Disord*. 2021;284(November 2020):98-103. doi:10.1016/j.jad.2021.02.001
- [33] Allen, K.-A., Waters, L., Arslan, G., & Prentice, M. (2022). Strength-based parenting and stress-related growth in adolescents: Exploring the role of positive reappraisal, school belonging, and emotional processing during the pandemic. *Journal of Adolescence*, 94, 176– 190. <https://doi.org/10.1002/jad.12016>
- [34] Tausch A, e Souza RO, Viciania CM, Cayetano C, Barbosa J, Hennis AJM. Strengthening mental health responses to COVID-19 in the Americas: A health policy analysis and recommendations. *Lancet Reg Heal - Am*. 2022;5:100118. doi:https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100118
- [35] Hamilton, J. L., Nesi, J., & Choukas-Bradley, S. (2022). Reexamining Social Media and Socioemotional Well-Being Among Adolescents Through the Lens of the COVID-19 Pandemic: A Theoretical Review and Directions for Future Research. *Perspectives on Psychological Science*, 17(3), 662–679. <https://doi.org/10.1177/17456916211014189>



Salud mental de las y los adultos mayores durante la pandemia por Covid-19

Resumen

Paz-Vazquez, Jorge Luis ¹;
Gómez-Mendoza, Laura Eréndira²;
Herrera-García, Silvia³

¹ Hospital Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano"
Puebla, México.

² Hospital Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano"
Puebla, México

³ Servicios de salud del estado de Puebla,
México.

La población geriátrica a nivel mundial ha presentado un crecimiento exponencial en las últimas décadas. La importancia de la salud mental ha estado presente desde el inicio de la pandemia, haciendo visibles por primera vez para muchas personas la presencia de síntomas y signos psiquiátricos en la población general, promoviendo además una cultura del autocuidado ante el repentino cambio de rutinas y hábitos. La salud mental en la población adulta mayor ha sido por mucho minimizada y poco valorada por los servicios de atención médica, donde se limitan en la gran mayoría de las ocasiones a dar continuidad a molestias físicas sin indagar en su estado afectivo y/o cognitivo.

La falta de sensibilidad y la poca capacitación para cubrir las necesidades de atención de esta población no es un tema nuevo, sin embargo, juega un papel importante en el desarrollo de condiciones médicas que afectan la calidad de vida de las y los adultos mayores. La presencia de enfermedades crónicas degenerativas, la inmunosenescencia, la presencia de discapacidad, la polifarmacia y la fragilidad presentes en esta población impactan directamente sobre la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, constituyendo de esta manera uno de los grupos más vulnerables a la infección. Además del aislamiento como medida de control sanitario, han tenido que enfrentar más que nunca conductas edadistas. Al ser el envejecimiento una etapa del ciclo vital humano donde convergen cambios importantes a nivel físico

Palabras clave:

Adulto Mayor, Envejecimiento,
Psicogeriatría, Salud Mental, Vejez.

y social, es importante reflexionar sobre el impacto que la pandemia por Covid-19 ha generado en estas personas.

1. Introducción

El envejecimiento es un proceso biológico inherente en seres vivos, tiene como características principales ser universal, irreversible e individualizado, por lo que la población de adultos mayores a nivel mundial constituye un grupo heterogéneo. De acuerdo a lo reportado por el Consejo Nacional de Población CONAPO, la esperanza de vida en México, es de 75.23 años, proyectándose a 76.97 años para el 2030. En México existe una población total de más de 126.1 millones de habitantes, basado en la Encuesta de la Dinámica Demográfica del año 2018; además, se estima que viven 15.4 millones de personas mayores de 60 años, las cuales representan aproximadamente un 12.3% de la población total (1). Al igual que la población pediátrica, la población de adultos mayores a nivel mundial se ha visto afectada por la pandemia del Covid-19, y a pesar de ser un grupo social heterogéneo, comparten características físicas y sociales que constituyen una vulnerabilidad importante ante los cambios por la actual contingencia, por lo que en esta revisión se pretende exponer la evidencia que hasta el momento ha dejado la aparición del Covid-19 en la población geriátrica.

2. Panorama epidemiológico del envejecimiento

La vejez como constructo social, ha sido representada de distintas maneras, dependiendo del momento, el contexto cultural y la región. En la sociedad actual, donde la mayoría considera a la juventud como un atributo deseable, las y los adultos mayores quedan relegados de una gran cantidad de áreas que limitan

la atención a necesidades básicas, sociales, laborales, entre otras, debido a que las políticas públicas se enfocan en responder las demandas de una población joven que se considera productiva. En las últimas décadas, los avances en el tratamiento de distintas patologías, así como la disminución en la natalidad y fenómenos sociales como la migración, han contribuido a la inversión de la pirámide poblacional, siendo este fenómeno de una progresión más acelerada en países en vías de desarrollo, dificultando así que se tenga una adecuada estrategia para responder a dichos cambios.

Este grupo, a nivel mundial, ha sufrido cambios drásticos a raíz de la actual contingencia sanitaria. Siendo más vulnerable a la infección por SARS-CoV-2, ha presentado además del aislamiento, cambios psicosociales importantes en el establecimiento de medidas de control sanitario. La falta de conocimiento en la patología mental geriátrica, así como las conductas edadistas, representan un obstáculo importante en la adecuada atención de sintomatología psiquiátrica que en la gran mayoría de los casos afecta de manera importante la calidad de vida de adultos mayores. El día 21 de abril del año 2020, el gobierno de México se declaró en fase 3 ante la pandemia que afectaba a todo el mundo por Covid-19. De acuerdo con los datos abiertos de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud, hasta el día 14 de mayo del año 2020, existían 42, 595 casos de la enfermedad, en donde del total de casos confirmados se estimaba que había 8, 980 personas pertenecientes al grupo etario entre 60 y 104 años, lo que correspondía a un 21.08% de los casos confirmados en México, siendo mayormente el sexo masculino el que se veía afectado. El número de defunciones acumuladas por Covid-19 reportadas hasta esa misma fecha era de un total de 4, 477 personas fallecidas, de las cuales el 49% pertenecían al mismo grupo entre 60 y 104 años, siendo reportadas 1, 437 defunciones en hombres y 774 en mujeres mayores de 60 años.

Para el 21 de junio de 2020, en México se veía un incremento exponencial de casos acumulados, siendo reportados hasta esa fecha 180, 545 casos y

21, 825 defunciones, en donde el 31.2% correspondía a personas mayores de 60 años (2). El día 18 de junio 2021, las cifras arrojan un total de 2, 475; 705 casos confirmados, con 231, 151 defunciones, en donde las cifras de adultos mayores a 60 años reportan 211, 013 casos acumulados de mujeres y 238, 439 casos acumulados de hombres.

La tasa de mortalidad en personas mayores de 60 años por casos del Covid-19, para México, es de 51 defunciones por cada mil casos confirmados. Como es bien sabido, la gravedad y la letalidad está determinada por diferentes causas, siendo las más importantes las siguientes: inmunidad deficiente, carencia de recursos económicos (empobrecidos), comorbilidad previa de enfermedades respiratorias y comorbilidades médicas crónicas. Sin embargo, es importante recalcar que todas estas variables pueden ser factores de riesgo predisponentes a una edad avanzada, por lo consiguiente la Organización Mundial de la Salud OMS afirma que existe una tasa de letalidad de 3.6% entre 60 y 69 años, la cual aumenta al 18% por encima de 80 años (3). Asimismo, es importante mencionar que la edad promedio de la mayoría de personas que necesitan un ingreso hospitalario por Covid-19 es de 56 años, lo cual expone que, a pesar de que las personas mayores tienen mayor predisposición a tener consecuencias adversas y desafortunadas, tanto en términos de salud física o en consecuencias psicológicas, el ingreso hospitalario no se enfoca en este sector de la población.

3. Impacto de la pandemia en la población adulta mayor

Como se ha descrito en literatura previa, las pandemias en la historia del mundo han tenido un gran impacto psicosocial en las sociedades. La situación actual, ha provocado que exista una mayor cantidad de sentimientos de incertidumbre y miedo, generando un mayor efecto sobre las mentes de adultos mayores,

ya que son conscientes de su vulnerabilidad ante esta enfermedad. Asimismo existe una elevada preocupación sobre la salud de seres queridos, debido a que presentan sentimientos de culpa por ser portadores de la infección, provocando un miedo mayor de perder a familiares en comparación con el miedo que sienten de su propia muerte. Por otra parte, se han convertido en blancos fáciles, debido a que presentan ciertas limitaciones causadas por la brecha generacional, aunado a los déficits sensoriales o cognitivos, por lo que es posible que desconozcan las actualizaciones que ha adoptado la sociedad para sobrellevar la pandemia. Las consecuencias del confinamiento, generan sentimientos de soledad en ellos, que se agrava con el aislamiento físico de seres queridos, el dolor por las pérdidas, la ansiedad y estrés crónico, por lo que investigaciones preliminares hasta ahora han mostrado una mayor incidencia de trastornos depresivos, trastornos de estrés postraumático y reacciones de adaptación en adultos mayores (4).

Como se ha comentado, durante la pandemia el envejecimiento se ha visto afectado por una serie de factores de tipo culturales, psicológicos y ambientales, que les otorgan una gran cantidad de vulnerabilidades para afrontar dicha pandemia, pues tienen un riesgo elevado para desarrollar diferentes infecciones, aunado a las diferentes formas de inmunosupresión que se presentan conforme avanza la edad, lo que refleja en este grupo cierta fragilidad a diferencia del resto de la población. Además, gran parte de esta población tiene múltiples comorbilidades y un aumento en la frecuencia de hospitalizaciones, lo que incrementa la posibilidad de contraer la infección durante una pandemia (20). Por otro lado, la edad es un factor mediador independiente entre la mortalidad por Covid-19 y afectación no pulmonar, como disfunción multiorgánica inespecífica y la septicemia que son frecuentes en la población geriátrica (4). Un estudio comparativo por edades realizado por Liu *et al.* (2020) mostró que pacientes con Covid-19 mayores de 55 años tuvieron una mortalidad tres veces mayor, también se encontraba aumentado el riesgo de hospitalización, la recuperación clínica

retrasada, progresión más rápida de la enfermedad y diversas comorbilidades como diabetes, hipertensión, accidente cerebrovascular y enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (5).

A pesar de que su salud mental ha sido rezagada respecto al resto de la población, para el sector salud mundial es un reto y una preocupación que tiene que ser atendida de manera puntual. Se nos menciona en la literatura que en México, el porcentaje de personas mayores que padecen de algún trastorno mental es aproximadamente del 15%, en donde según diversas fuentes los dos trastornos más comunes son depresión y ansiedad. En el caso de la depresión, la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante el año 2017, sugirió que se encontraba con mayor frecuencia en la población adulta mayor en el grupo de edad de 60 a 64 años, mientras que respecto a la ansiedad la OMS explica que las tasas de prevalencia no varían entre los diferentes grupos etarios, sin embargo, hay mayor prevalencia conforme avanza la edad (12).

Aunque la ansiedad por la salud, el trastorno de pánico, los trastornos de adaptación, el trastorno depresivo, el estrés crónico y el insomnio son las alteraciones psiquiátricas más importantes, pero no hay que olvidar otros problemas frecuentes que interfieren en cierta manera en el adecuado estado de salud mental, como es el caso de los problemas sensoriales, la polifarmacia, el deterioro de las capacidades cognitivas y aumento de visitas a centros de salud, todo esto aunado al cambio que trajo consigo el Covid-19, hace que sean blancos fáciles para presentar alguna alteración que interfiera en su salud mental. Por otra parte, como menciona Banerjee “La soledad es un punto importante y un potente factor de riesgo para depresión y trastornos cognitivos, especialmente cuando son crónicos y asociados con la falta de actividad” (4), asimismo, la soledad aumenta el riesgo de sedentarismo, la enfermedad cardiovascular, la alimentación inadecuada y el riesgo de muerte (6). Esto es importante ya que estas circunstancias, junto con el aislamiento que trajo el Covid-19, pueden tener un impacto adverso en la salud mental de la población adulta mayor.

Como se comentó previamente, el estrés es un factor importante para desencadenar alteraciones psiquiátricas. Este surge del miedo constante a contraer el virus, a perder a seres queridos, estar socialmente aislados o en cuarentena (22) y sin olvidar las alteraciones neuropsiquiátricas que causa Covid-19. Por lo tanto, la siguiente parte del trabajo analizará desde diferentes perspectivas y situaciones el impacto que ha tenido en las y los adultos mayores la pandemia como tal. Para ello, se dividirá a la población en diferentes sectores, hablando específicamente de mayores con comorbilidades, quienes residen en centros geriátricos, quienes contrajeron Covid-19, entre otros, relacionando en cada caso el impacto de la pandemia sobre la salud mental de esta población.

4. El adulto mayor con comorbilidades

Debido a que hay una mayor prevalencia de adultos mayores con alguna comorbilidad orgánica, se abordará en esta sección el impacto que ha tenido la pandemia en la salud mental de la población envejecida que padece de alguna otra condición médica, por lo que es importante mencionar que las enfermedades cardíacas, las enfermedades respiratorias y la diabetes son las comorbilidades que están presentes con mayor medida en México. Asimismo, se debe recordar que la inmunodepresión causada tanto por la enfermedades previamente mencionadas como por la edad propiamente dicha son factores de riesgo importantes ante la vulnerabilidad y la gravedad de la enfermedad por Covid-19.

En un estudio realizado por Gonzales *et al* (2020) de la Universidad Anáhuac de México, mencionan que la hipertensión y la diabetes fueron las condiciones reportadas con mayor frecuencia. Cabe destacar que en ambas enfermedades, la proporción de las mujeres que informaron presentarlos fue mayor comparada con los hombres.

Además, dentro de este estudio se menciona que las mujeres del grupo de 70 a 79 años presentaron mayor estrés debido al impacto de la pandemia; también relacionaron los síntomas depresivos en las mujeres con hipertensión y diabetes, ya que obtuvieron puntuaciones más altas en las escalas que aplicaron y describen que las mujeres del grupo de 80 años presentaron puntuaciones más altas de síntomas depresivos. Con respecto a la ansiedad, el mismo estudio revela que las mujeres presentaron puntuaciones más altas en comparación con los hombres, y algo muy importante que observaron es que las personas adultos mayores con diabetes y sin hipertensión fueron las que presentaron puntuaciones más altas en ansiedad (12).

Al respecto, Boulé *et al.* (2005) y Musen *et al.* (2008) explican que los niveles altos de glucosa pueden aumentar los niveles de neurotransmisores cerebrales asociados con un riesgo elevado de síntomas depresivos (7-8). Poulsen y Pachana (2012) encontraron que los adultos mayores con diabetes tenían niveles significativamente más altos de depresión y ansiedad en comparación con quienes no(9). Respecto a esto, la bibliografía consultada menciona que existe una interacción entre la fragilidad que presentan los adultos mayores, lo cual engloba factores genéticos, cambios neurobiológicos de la edad, aspectos cognitivos y la presencia de eventos estresantes que generalmente ocurren con mayor frecuencia en esta etapa de la vida, favoreciendo la aparición y el mantenimiento de la depresión durante la vejez (12).

Sobre el tema de la demencia, el Instituto Nacional de Geriatria (2015) dice que en México hay una prevalencia de 7.3% de enfermedad de Alzheimer, la cual es el tipo de demencia más común. Es importante mencionar que las personas que viven con esta comorbilidad tienen acceso limitado a información concisa y hechos sobre la pandemia, siendo expuestas a una mayor probabilidad de contagio ya que, debido a las alteraciones cognitivas que presentan, pueden tener dificultades para recordar los procedimientos de prevención, como usar máscaras o cubrebocas, o para

comprender la información de salud pública que se les entrega, es por eso que al ignorar las advertencias y carecer de suficientes medidas de auto cuarentena se ven fácilmente afectadas (10). Por otra parte, Vega *et al.* (2020) mencionan que el Covid-19 causa cierto grado de hipoxia a nivel cerebral, provocando la presentación de la demencia, aumentando el sufrimiento de las personas que viven con este padecimiento, el costo de la atención médica, y la necesidad de apoyo (11).

5. Pandemia en centros de atención geriátrica

Quienes son residentes de centros geriátricos, asilos o instituciones dedicadas a su cuidado también se vieron afectados desde que iniciaron los cambios que trajo consigo el Covid-19. En estas instituciones se encuentran viviendo personas con diferentes situaciones de apoyo, desde quienes cuentan con familia, quienes no tienen pareja, familiares o amistades y quienes solo cuentan con el apoyo de servicios voluntarios o sociales, sin embargo, los estragos que trajo consigo la pandemia no tomó en cuenta dicha distinción, pues se vieron igualmente afectados, haciendo que se perdiera el contacto físico que recibían de las visitas, ya que estos centros geriátricos tomaron ciertas medidas preventivas. Lo anterior propició un mayor aislamiento social y soledad emocional, en consecuencia, aumentó el riesgo de desarrollar depresión y trastornos cognitivos (6), tomando en cuenta que una gran parte de quienes viven en este tipo de instituciones son afectados por alguna enfermedad crónica o, como se comentó previamente, en el caso de la demencia se puede agravar su curso, tanto de esta como de otras comorbilidades o añadirse otras manifestaciones psiquiátricas. En estos casos donde fueron restringidas las visitas, la única fuente de vínculo social se vio reducida a unos momentos de comunicación por videoconferencia, sin olvidar que este tipo de apoyo solo fue llevado a cabo en aquellos

centros que tenían la capacidad adquisitiva para este tipo de tecnología. Sin embargo, en México la gran mayoría de estas instituciones geriátricas no cuentan con los recursos necesarios para ofrecer estas opciones, provocando que el aislamiento sea mayor en este tipo de población. Asimismo, es importante mencionar que quienes se encuentran institucionalizados, con las medidas de aislamiento están siendo expuestos al riesgo de hacinamiento, a la falta de higiene y a la falta de supervisión adecuada, incrementando el riesgo de afectar su estado de salud mental.

6. La persona adulta mayor sin apoyo social

Pasando a otro tipo de población, están quienes viven solos con mayor nivel de funcionalidad, a quienes también la pandemia afectó en cierto grado ya que, debido a las limitaciones de generación y déficits sensoriales o cognitivos, es posible que desconozcan las actualizaciones en el ámbito tecnológico, pues la manera de comunicación cambió drásticamente para el mundo entero, haciendo de las tecnologías una herramienta fundamental. Por lo tanto, se presentó una desconexión social debido a que se encontraban menos acostumbrados a estas tecnologías, lo cual interfirió con su rutina diaria.

Como menciona Banerjee (2020), el distanciamiento social, aunque es una estrategia importante para combatir el Covid-19, también es una causa importante de soledad, que es un factor de riesgo independiente de depresión, trastornos de ansiedad y suicidio. Además, proponen el término “discriminación por edad” para explicar el factor de estigmatización en esta población marginada, pues la mayoría de las personas mayores no se sienten cómodas con los teléfonos inteligentes o el lenguaje de los medios (20).

En un estudio realizado por García L. *et al.* (2020) se compararon adultos mayores que vivían solas con quienes vivían con su familia para

evidenciar cuál grupo presentaba niveles más altos de depresión o ansiedad, sin embargo, ambos grupos mostraron puntuaciones similares, más encontraron que los adultos mayores de 60 son menos vulnerables a diferencia de participantes más jóvenes para sufrir depresión y estrés agudo. Además, no mostraron diferencias en los niveles de ansiedad durante el pico de la pandemia en comparación con participantes que se encontraban en el grupo menor de 60 años. Por lo tanto, concluyeron que las personas mayores no fueron vulnerables para el desarrollo de ansiedad, depresión y estrés agudo durante el punto más crítico de la pandemia por Covid-19 en España. Así, propusieron una posible hipótesis, en donde mencionan que las personas mayores en España probablemente tenía una mayor resiliencia en comparación de las más jóvenes, ya que los adultos mayores podrían haber experimentado más dificultades personales a lo largo de su vida que las personas no mayores, tales como dificultades económicas y sociales asociadas con el período de la posguerra civil española (1939-1960), lo que podría haber aumentado su capacidad para hacer frente al estrés causado por la pandemia actual (3).

Mencionan que sus datos no mostraron una relación entre la soledad y aumento de la ansiedad, la depresión y el estrés agudo. Sin embargo, las pérdidas económicas aumentaron significativamente la angustia emocional en este grupo de personas, sensibles a las consecuencias económicas que trajo consigo la pandemia. Además, evidenciaron un aumento en el uso de sustancias ansiolíticas, alcohol u otras drogas, que fue observado en mayores de 60 años con niveles más altos de ansiedad, depresión y estrés agudo, probablemente con un propósito relajante, en donde la mayoría de consumidores no tuvieron alguna prescripción médica y la mayoría eran automedicados, siendo un punto importante para abordar en futuros estudios (3).

7. Diferencias de género en las personas adultas mayores durante la pandemia

El sexo, explicado como una categoría de clasificación biológica, se refiere a las diferencias anatómicas y funcionales que tienen los cuerpos humanos al presentarse como hombre y mujer. El género hace referencia al conjunto de rasgos de personalidad, creencias, actitudes, sentimientos, comportamientos que constituyen el rol social y, culturalmente, se asocia con formas dicotómicas de masculino o femenino. Existen múltiples formas de interpretar estas diferencias, sin embargo, el rol social y la interpretación del mismo permite hacer connotaciones importantes en este sentido. La longevidad es un éxito en el progreso de la humanidad, sin embargo, solo es una parte del escenario, ya que las condiciones de salud, sociales, en las que los individuos llegan a esta etapa de vida influyen en gran medida la calidad de vida.

De acuerdo a los reportes mundiales, las mujeres suelen vivir más tiempo que los hombres, a excepción de aquellos países en donde desde la infancia temprana se encuentran enfrentando discriminación y violaciones a sus derechos humanos. Esta tendencia se atribuye a varios factores entre los que destacan el autocuidado y la búsqueda de atención médica con mayor frecuencia que los hombres. Para 1900 la diferencia de género respecto a la expectativa de vida era de aproximadamente dos años, diferencia que se amplió hasta los 8 años en 1979. Las mujeres adultas mayores superan a los hombres adultos mayores en razón de 2 y medio a 1. Dentro de las diferencias encontradas entre ambos sexos durante la pandemia, se puede mencionar el estudio realizado por Gonzales A. (2020), donde se observó que las mujeres adultas mayores han seguido de manera más estricta las medidas de higiene preventivas, las medidas de distancia física o aislamiento; también han mostrado mayor reconocimiento sobre la utilidad de las medidas implementadas por las autoridades, aunque se detectó que tenían

mayores niveles de preocupación por la pandemia, en comparación con los hombres.

Sin embargo, tanto las mujeres como los hombres evidenciaron una mayor preocupación porque un miembro de su familia se enfermara, incluso por encima de la preocupación que tenían por sí mismos, lo que denota en cierta forma el papel que la familia desempeña en la sociedad actual. Por otra parte, se ha descrito que las mujeres en general presentaron mayor presencia de síntomas depresivos y ansiosos, siendo las mujeres mayores de 80 años quienes tuvieron las puntuaciones más altas, asimismo, percibieron un mayor impacto debido a la situación de la pandemia en contraste con los hombres (12).

8. Manifestaciones psiquiátricas en la población de personas adultas mayores con Covid-19

Finalmente se abordarán aspectos sobre una de las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes que se presenta en personas adultas mayores que padecen Covid-19, el cual es el *delirium*. Esta es una enfermedad que se caracteriza por un cambio agudo en la atención y la conciencia, que aparece en poco tiempo, habitualmente horas o días y su gravedad puede fluctuar a lo largo del día, añadiendo alteraciones en la cognición. Como mencionan Kennedy *et al.*, es una condición común en personas mayores con enfermedad física o mental, lo que aumenta la morbimortalidad, además de ser considerada una emergencia geriátrica (13). Por otra parte, se menciona en la literatura revisada que la prevalencia de *delirium* asociado al Covid-19 en pacientes hospitalizados es del 10% al 15%, aunque puede llegar a aumentarse hasta en un 50% al 70% en cuidados intensivos (14).

El *delirium* es una complicación asociada a enfermedades y alteraciones que van desde fracturas, hospitalizaciones largas y enfermedades de las vías respiratorias (como es el caso del Covid-19) donde los mecanismos exactos son probablemente

multifactoriales. Dentro de ellos se describen la neuro invasión biológica, afectación cerebrovascular a través de hipoxia, fiebre, deshidratación, inflamación que provoca una tormenta de citocinas proinflamatorias, medicamentos y alteraciones metabólicas (21). Debido a que sus causas son muy variadas y sus complicaciones son muy alarmantes, se requiere de una identificación oportuna y un manejo adecuado en respuesta a esta pandemia.

El SARS-CoV-2 afecta el sistema nervioso central, causando encefalopatía infecciosa tóxica, ya sea por la diseminación hematogena del virus, así como por los efectos indirectos de la enfermedad (se ha descrito que causa hipoxia sistémica y cerebral) y alteraciones inflamatorias, entre otras (21). Como mencionan Tay *et al.* en su estudio, estos cambios, junto con la inflamación de bajo grado que acompaña al envejecimiento, podrían ser elementos que favorecen la presentación de formas severas de Covid-19 en adultos mayores; asimismo comentan que la gravedad también se asocia a las comorbilidades y factores de riesgo que se presentan conforme avanza la edad (15). Por lo tanto, es importante implementar en todos los ámbitos hospitalarios ciertas medidas de prevención, así como aplicar procedimientos no farmacológicos y el adecuado tratamiento medicamentoso en las personas mayores que padecen del Covid-19, ya que son vulnerables a desarrollar *delirium* como una manifestación temprana y severa de la enfermedad o como una complicación de la misma, es ahí donde radica la importancia de una detección oportuna (21).

Las recomendaciones actuales en el tratamiento de la enfermedad causada por el Covid-19 no mencionan incluir rutinariamente la evaluación del riesgo de *delirium*, lo cual es crucial, ya que podría conducir a la subdetección del *delirium* durante esta pandemia, particularmente en personas mayores. Debido al gran impacto que tiene esta afección en las personas de mayor edad, es importante brindar un manejo adecuado y oportuno, es así como The British Geriatrics Society (BGS) recomienda el cribado del *delirium* en los grupos que presentan un riesgo elevado, dentro de este se encuentra el sexo

masculino y los ancianos con deterioro cognitivo, con depresión, con limitación sensorial, entre otros. Aunado a esto, aconsejan realizar una evaluación regular de su estado mental, además de descartar cualquier otro posible factor precipitante (21).

Para culminar esta sección es importante mencionar que en la literatura revisada se describe un Programa Hospitalario para Personas Mayores, el cual incluye una serie de intervenciones en las áreas de movilidad, orientación, nutrición, hidratación, ciclo sueño-vigilia, capacidades sensoriales y alteraciones auditivas. Se informa, que este programa ha sido exitoso, siendo implementado en más de 30 hospitales en todo el mundo (21). Por otra parte, se menciona que en el tratamiento del *delirium* y Covid-19, la recomendación de primera línea es a expensas de antipsicóticos, sobre todo para los casos en los que se requiera un control rápido de los síntomas agudos, como la agitación psicomotriz muy característica del *delirium* hiperactivo (17). Incluso, en casos de agitación severa se recomienda combinar con benzodiazepinas, lo cual podría permitir una mayor sedación y control de los síntomas hiperactivos, aunque la vigilancia debe ser extrema debido al riesgo de presentar depresión respiratoria en pacientes con neumonía (18).

9. Conclusiones

A pesar de que el envejecimiento es un proceso normal del ser humano, persiste la discriminación por edad (el viejísimo o edadismo) que no solo refuerza el estereotipo de fragilidad y falta de autonomía, sino que también involucra la forma en la que se otorga la atención por parte de los servicios de salud, incluso en el contexto de una contingencia sanitaria, donde en muchas ocasiones, las acciones de atención se enfocan a poblaciones más jóvenes. El presente trabajo demostró que los factores psicológicos y físicos que se presentan ante experiencias que producen estrés, como lo es la actual pandemia por Covid-19, pueden tener mayor efecto sobre la salud

mental que aquellos eventos o transiciones de vida o los problemas crónicos en la población de personas mayores. Por otro lado, los adultos mayores con deterioro cognitivo, problemas para deambular, así como aquellos pacientes geriátricos con sintomatología psicótica crónica presentan mayor dificultad para seguir las precauciones de distanciamiento e higiene de manos, lo cual puede empeorar la adaptación ante la pandemia entre sus cuidadores. Las personas con patologías médicas crónicas degenerativas, incluidos las y los ancianos, son más vulnerables y están propensos a exacerbaciones de su condición durante la contingencia sanitaria mundial. Diversas fuentes mencionan que la discriminación hacia este grupo y la falta de utilización de la atención médica, ya sea por miedo a un contagio o falta de información, son otros factores que contribuyen a su mala atención durante el brote del Covid-19, dificultando la detección de problemas de salud mental (20).

En consecuencia, la persona adulta mayor ha sido afectada en distintas formas durante los cambios generados por la pandemia actual, presentando efectos psicológicos importantes que incluyen síntomas de estrés postraumático, ira, confusión, miedo, dolor, ansiedad e insomnio, así como factores estresantes adicionales durante y después de la cuarentena que incluyen el estigma, pérdida de finanzas, aburrimiento y falta de suministros. El estrés generado por la “sobrecarga de información” en esta población puede despertar sentimientos de paranoia, desconfianza y problemas relacionados con la atención de la salud, que podría llevarlos a evitar la cuarentena, teniendo terribles consecuencias para la salud física y mental (19).

Para concluir este tema hay que recalcar que, tanto en México como en el resto del mundo, la desprotección social, económica y laboral que sufren las persona mayores, aunado al mayor número y mayor gravedad de enfermedades crónicas que esta población presenta, conforman los principales factores de riesgo ante la morbilidad y mortalidad de la enfermedad por Covid-19. Este sector de la población conforma el grupo de mayor impacto negativo por Covid-19, ya que su vulnerabilidad ante

esta pandemia proviene no solo de su edad, sino también por el abandono y la soledad que pueden llegar a experimentar y que les confiere mayor riesgo negativo en su salud física y mental. Cabe destacar que este trabajo está basado en la experiencia obtenida hasta este momento, sin embargo es de suma importancia mantenerse al tanto con la nueva información que se presente, así como valorar las consecuencias a mediano y largo plazo, a la luz de nuevos tratamientos y conocimiento del comportamiento del virus.

Referencias

- [1] Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas a propósito del Día Internacional de las Personas de Edad (1° de Octubre)-Datos Nacionales [Internet]. 2018. Available from: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/edad2018_nal.pdf
- [2] Gobierno de México. (2020). Covid-19 México. México: Copyright 2020© CONACYT-CentroGeo-GeoInt-DataLab. Retrieved from <https://coronavirus.gob.mx/datos>
- [3] American Psychiatric Association-APA. Manual Diagnóstico Y Estadístico De Los Trastornos Mentales DSM-5. 5a. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2014.
- [4] García-Fernández L, Romero-Ferreiro V, López-Roldán PD, Padilla S, Rodríguez-Jimenez R. Mental Health in Elderly Spanish People in Times of Covid-19 Outbreak. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Oct;28(10):1040-1045.
- [5] Banerjee D. 'Age and ageism in Covid-19': Elderly mental health-care vulnerabilities and needs. *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun;51:102154.
- [6] Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of Covid-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):e14-e18
- [7] Pinazo S. *et al*. Psychosocial impact of Covid-19 on older people: Problems and challenges. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2020.

- [8] Boulé, N. *et al.* Effects of exercise training on glucose homeostasis: The Heritage Family Study. *Diabetes Care*. 2005.
- [9] Musen, G., Simonson, D. *et al.* Regional brain activation during hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008.
- [10] Poulsen, K., & Pachana, N. A. Depression and anxiety in older and middle aged adults with diabetes. *Australian Psychologist*. 2012.
- [11] Wang H, Li T, Barbarino P, Gauthier S, Brodaty H, Molinuevo JL, *et al.* Dementia care during Covid-19. *Lancet*. 2020; 6736(20):19–20.
- [12] Vega Rivero JA, Ruvalcaba Ledezma JC, Hernández Pacheco I, Acuña Gurrola MR, López Pontigo L. La Salud de las Personas Adultas Mayores durante la Pandemia de Covid-19. *JONNPR*. 2020;5(7):726-39.
- [13] González A, Toledo A, Romo H, Reyes E, & Betancourt D. Psychological impact of sociodemographic factors and medical conditions in older adults during the Covid-19 pandemic in Mexico. *Salud mental*. 2020.
- [14] Kennedy, M., Hwang, U., Han, J. H. *Delirium* in the Emergency Department: Moving from Tool Based Research to System Wide Change. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020.
- [15] LaHue, S. C., James, T. C., Newman, J. C., Esmaili, A. M., Ormseth, C. H., & Wesley Ely, E. Collaborative *Delirium* Prevention in the Age of COVID 19. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020.
- [16] Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. The trinity of Covid-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
- [17] Ferrarese, C., Silani, V., Priori, A., Galimberti, S., Agostoni, E., Monaco, S., Tedeschi, G. An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of Covid-19 (NEUROCOVID). *Neurological Sciences*. 2020.
- [18] di Giacomo, E., Bellelli, G., Peschi, G., Scarpetta, S., Colmegna, F., de Girolamo, G., & Clerici, M. Management of older people during the COVID 19 outbreak: Recommendations from an Italian experience. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020.
- [19] Ostuzzi, G, Gastaldon, C, Papola, D, Fagiolini, A, Dursun, S, Taylor, D, Barbui, C. Pharmacological treatment of hyperactive *delirium* in people with Covid-19: rethinking conventional approaches. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2020.
- [20] Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020.
- [21] Banerjee D. The impact of Covid-19 pandemic on elderly mental health. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2020.
- [22] Aguilar S, Duarte J, Granados M, Suing M & Mimenza A. Prevention, diagnosis, and treatment of *delirium* in older adults with Covid-19. Literature review. *Salud mental*. 2021.
- [23] El Hayek, S., *et al.* Geriatric Mental Health and Covid-19: An Eye-Opener to the Situation of the Arab Countries in the Middle East and North Africa Region. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2020.

Trastornos depresivos y ansiosos en embarazos durante la pandemia por la COVID – 19

Resumen

Rocha-Arguelles Maria Fernanda¹;
Ponce-Salinas Mitzi Jocelyn¹;
Mata-Carrizales Nelly Judith¹;
Fernando Leyva Hernández²;
Minou del Carmen Arévalo Ramírez³

¹ Hospital Psiquiátrico "Dr. Rafael Serrano",
Puebla, Puebla, México

² Hospital General del Sur

³ Departamento de Psiquiatría BUAP.

Contrario a lo que se creía en el pasado sobre el papel protector del embarazo contra el padecimiento de algún trastorno psiquiátrico, el periodo gestacional es una etapa del ciclo vital que podría poner en riesgo a la persona embarazada para desarrollar algún trastorno mental, o bien, padecer una recaída de este, llegando a presentarse entre 5% a 7% de las personas embarazadas con depresión mayor y 7% a 20 % en gestantes con trastorno depresivo menor y mayor. Aunado a las medidas de aislamiento social por la actual pandemia del Covid-19, que puede desencadenar sentimientos de ira, tristeza o ansiedad, y la preocupación de la persona embarazada por el riesgo de infección y transmisión del producto, se ha observado un aumento en el número de casos detectados de ansiedad y depresión durante el embarazo y puerperio. Este capítulo tiene la finalidad de dar a conocer diversos mecanismos fisiopatológicos relacionados a la infección de SARS-CoV-2 en la población de personas embarazadas, las diversas herramientas diagnósticas para la detección oportuna de los diversos trastornos en la salud mental que se han observado con mayor frecuencia y las diversas opciones de tratamiento que se tienen en la actualidad para estas alteraciones psiquiátricas. Además, se exponen las intervenciones profilácticas que ayudan a disminuir síntomas ansiosos y depresivos en las personas embarazadas, en periodo de puerperio y/o lactancia.

Palabras clave:

Covid, depresión, ansiedad, embarazo, postparto.

1. Introducción

A finales de diciembre del 2019 en Wuhan, China, se reportaron la aparición de nuevos casos de neumonías atípicas, de rápida aparición y alta mortalidad. Se realizó un estudio donde se descubrió que la mayoría de pacientes compartían el estar trabajando en un mercado donde se comercializaba con carnes de diferentes especies de animales, entre ellos aves de granja, mariscos y animales salvajes (1), por lo que se dio notificación a epidemiología para iniciar investigación de dicha unidad y se clausuró el mercado como primera medida ante dicha emergencia a principios del 2020.

Tomando muestras de lavado bronquio alveolar y posteriormente realizando PCR y cultivos de las mismas, se encontró una nueva variante de coronavirus, el cual, de acuerdo con sus características, se clasificó como una especie de coronavirus nuevo (en el 2002 se reportó la primera especie de coronavirus severa denominado “síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus”, SARS-CoV por sus siglas en inglés, que surgió en la provincia de Cantón, China y provocó más de 900 decesos) (2).

Provisionalmente se nombró “nuevo coronavirus 2019”, posteriormente se le dio el nombre de síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2 por sus siglas en inglés), y mientras continuaban las investigaciones epidemiológicas, se confirmó que compartía el mismo genoma que el coronavirus encontrado en murciélagos, que eran comercializados en la zona (1).

Los síntomas respiratorios y malestar general acompañados de fiebre suelen ser la principal característica, siendo esta la manera en que comienza la enfermedad. Posteriormente se puede presentar dificultad respiratoria, neumonía, coagulación intravascular diseminada y finalmente la muerte. Al día de hoy se sabe que también existen pacientes asintomáticos portadores del virus (3). El día 30 de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró dicha enfermedad como una emergencia sanitaria de preocupación internacional, basándose en la alta mortalidad del virus, su fácil

propagación y que para ese entonces ya se encontraban casos fuera del área de Wuhan, abarcando todas las provincias de China continental, además de que se habían diagnosticado casos en 15 países más (4).

En México, el coronavirus se hizo presente el 27 de febrero del 2020, siendo declarado el primer caso sospechoso a un hombre de 35 años de la ciudad de México, quien recientemente había viajado a Italia (5).

El 11 de marzo fue reconocida como una pandemia por la OMS (6) y, para ese entonces, tomando en cuenta la magnitud del problema y que el número de casos continuó creciendo hasta alcanzar los 500 mil casos a nivel mundial, en muchos países comenzaron a tomarse medidas, entre ellas las restricciones de viajes, cierres de fronteras, cancelación de eventos, cierre de establecimientos y la cuarentena. El confinamiento inició en México el 16 de marzo del 2020 (7).

Hoy en día a nivel mundial se han reportado aproximadamente 390, 042, 867 casos confirmados por Covid-19, con más de 5, 717, 963 de defunciones globalmente. En México, se registran cerca de 5, 166, 375 de casos totales acumulados, con más de 306, 739 defunciones totales a nivel nacional.

La cuarentena, aun siendo una medida “no cómoda”, trajo consigo efectos benéficos en cuanto a la reducción de aparición de casos, sin embargo, como con la mayoría de las enfermedades nuevas y epidemias de tal magnitud, propició problemas mentales y alteraciones del estado de ánimo, especialmente en las mujeres. Gracias a estudios realizados en China, en donde detonó la nueva enfermedad, se conoce que las mujeres son más susceptibles a presentar niveles de estrés altos, ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático y en general un mayor impacto psicológico (8).

Vale la pena destacar a las personas embarazadas, de las cuales se conoce que durante esta etapa de sus vidas y hasta un año posterior al parto son más propensas a presentar estrés, algún episodio de ansiedad o depresión, en especial pacientes que presentan un embarazo de alto riesgo (9).

Para muchas personas embarazadas, la aparición de una nueva enfermedad, como lo fue el Covid-19, trajo incertidumbre y preocupaciones acerca de la vulnerabilidad propia y de su producto, y con ello, un aumento de enfermedades mentales. El objetivo de esta revisión es dar a conocer la incidencia de problemas psiquiátricos en las personas embarazadas y algunas medidas implementadas para reducir y solucionar los mismos.

Generalmente, el embarazo es una experiencia positiva que se caracteriza por sentimientos de alegría, deleite y satisfacción, sin embargo, durante la transición a la maternidad algunas personas embarazadas o en el periodo del postparto pueden experimentar una variedad de emociones negativas sin que implique necesariamente un trastorno en la salud mental (10). No obstante, también es un potente desencadenante de la aparición de trastornos psiquiátricos en las mujeres, en particular la depresión postparto, con resultados potencialmente dañinos y perjudiciales para la madre y el infante (11).

En la actualidad, es sabido que los trastornos mentales son causa de morbilidad durante el embarazo ya que aproximadamente el 12% de las personas embarazadas padece depresión, mientras que cerca de 22 % de las gestantes experimenta niveles elevados de ansiedad y un 0.1 – 0.2 % de quienes están en postparto desarrollan un cuadro de psicosis (12).

Por lo tanto, durante el periodo de gestación y postparto es necesario evaluar constantemente el curso y evolución de las diferentes manifestaciones psicoemocionales de la persona gestante, ya que un retraso en el diagnóstico oportuno del empeoramiento de estas implica repercusiones severas en la madre y en el feto. Tal es el caso del “baby blues”, el cual es una fase de labilidad emocional, posterior al parto, que se caracteriza por episodios frecuentes de llanto, irritabilidad, confusión y ansiedad; esta fase se presenta con frecuencia y es experimentada por un 40%-85% de las personas en el posparto, sobre todo en aquellas que no tienen un apoyo emocional familiar. El “baby blues” suele presentarse en los primeros 10 días posteriores a la resolución del

embarazo y la intensidad de los síntomas no suele interferir con la funcionalidad de la persona, llegando a resolverse espontáneamente (12).

Se sabe que los factores ambientales tales como las experiencias adversas previas, antecedentes de trastornos psiquiátricos personales y/o familiares, así como los atributos psicológicos, al igual que cambios en los polimorfismos genéticos y las modificaciones epigenéticas, influyen en el desarrollo de trastornos psiquiátricos entre la población general y en la persona embarazada. Es el caso de las alteraciones neuroendocrinas asociadas a niveles elevados de hormonas estresoras (como cortisol, la hormona adrenocorticotropa, y la hormona liberadora de corticotropina), que junto a hormonas tanto ováricas como lactogénicas (tales como los estrógenos, progesterona, oxitocina y prolactina), provocan cambios abruptos y dramáticos que convierten el embarazo y el periparto en el momento de mayor vulnerabilidad para que la persona desarrolle trastornos del estado de ánimo y/o enfermedades psiquiátricas (13).

Entre los diversos cambios genéticos asociados a la presencia de alteraciones mentales en la gestación, se ha observado cómo los niveles elevados de la hormona liberadora de corticotropina placentaria guarda relación con puntajes altos en escalas que miden la presencia de síntomas depresivos en la persona embarazada. También se ha sugerido la presencia del esteroide neuroactivo alopregnanolona (que es un metabolito de la progesterona) como biomarcador en la depresión postparto, debido a que los niveles incrementan durante el embarazo, para disminuir abruptamente en el periodo del postparto.

De igual manera, se ha asociado la presencia de reducción en los niveles de serotonina plaquetaria, aumento en la densidad de monoamino oxidasa-A, niveles bajos de omega-3 y de vitamina D con mayor riesgo de desarrollar depresión postparto (13). Esto indica que los polimorfismos genéticos relacionados a los transportadores de serotonina, triptófano, catecol O-metiltransferasa, monoamino oxidasa y factor neurotrófico derivado del cerebro pueden ser

útiles biomarcadores asociados a depresión durante la gestación; sin embargo, es necesario realizar más estudios que avalen dicha información (13).

Durante la actual pandemia, es importante no perder de vista lo que sucede en torno a la salud mental materna, especialmente debido a que las medidas de confinamiento y aislamiento social para disminuir los riesgos de propagación y contagio del coronavirus, con frecuencia, desencadenan sentimientos de aburrimiento, soledad e incluso ira (14). Se ha reportado también que el hecho de experimentar un desastre natural o alguna contingencia desencadenada por la humanidad “durante el embarazo” contribuye como un estresor emocional de importancia que conlleva diversos factores de riesgo para complicaciones perinatales, incluyendo parto pretérmino, bajo peso al nacer, trastornos en el estado de ánimo de la madre y retraso en el neurodesarrollo del producto. De hecho, investigaciones recientes llevadas a cabo en personas embarazadas en Estados Unidos de Norteamérica, Polonia, Israel y Alemania han reportado diversos grados de estrés en las gestantes, lo cual se relaciona al sentimiento de no sentirse preparadas para dar a luz durante la pandemia del Covid-19, ya sea por temor a la transmisión del virus al producto durante la gestación o posterior al parto durante el periodo de lactancia a través de la leche materna o por temor a complicaciones congénitas por la exposición intrauterina al virus (15).

Wastnedge *et al.* reportan diversos mecanismos fisiopatológicos, donde relacionan las adaptaciones fisiológicas del embarazo y las implicaciones que tienen al contraer la infección por Covid-19, así como el impacto psicológico de la pandemia durante la gestación (16). Ellos proponen tomar en cuenta:

- Respuesta Inmunológica. El sistema inmune se adapta durante la gestación para permitir el crecimiento del feto, por lo que la respuesta inmune se ve alterada ante las infecciones durante el embarazo, encontrándose disminución en la reactividad de las células TH1, disminución de células “natural killer”, células dendríticas plasmocitoides circulantes, clave en la producción de interferón

I contra virus, y aumento en los niveles circulantes de progesterona, la cual tiene propiedades inmunomoduladoras.

- Respuesta Respiratoria. Los cambios fisiológicos en la forma del tórax, así como la elevación del diafragma para permitir el aumento en el tamaño uterino durante el embarazo, son cambios que alteran la función respiratoria, provocan disminución en la capacidad funcional residual y, junto a la disminución total de la capacidad pulmonar, generan problemas para expectorar secreciones. Lo anterior, puede hacer a la persona embarazada más susceptible a infecciones respiratorias severas.
- Respuesta en la coagulación. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad con aumento en la producción de trombina y aumento de la inflamación intravascular. Los niveles más altos de factores de la coagulación y fibrinolíticos circulantes durante el embarazo se ven asociados a la patogénesis de la infección de SARS-CoV-2, implicando para la persona embarazada mayor riesgo de mortalidad por eventos tromboembólicos.
- Función Celular Endotelial. En población sana, las células endoteliales están rodeadas de pericitos que limitan la inflamación al restringir la entrada de células inmunes y previenen la coagulación mediada por la expresión de factores anticoagulantes. Sin embargo, durante el síndrome respiratorio agudo esta barrera se ve alterada, implicando edema tisular, inflamación excesiva e hipercoagulación, situaciones que se ven frecuentemente en la persona embarazada con preeclampsia, convirtiéndolas en una particular población con mayor riesgo de complicaciones asociadas a infección por Covid-19.
- Respuesta Placentaria y Mecanismos de Transmisión Vertical. La experiencia con otras infecciones virales durante el embarazo (citomegalovirus, zika, virus de herpes simple y virus de varicela zoster) revela tres aspectos generales

que se deben tomar en cuenta: 1) La presencia de virus en la superficie placentaria no indica necesariamente infección placentaria. 2) La infección placentaria no implica obligatoriamente que haya infección fetal. 3) Incluso la infección fetal tiene una respuesta heterogénea, por lo que no necesariamente significa daño fetal. En cuanto a la infección por SARS-CoV-2 se refiere, se han obtenido resultados positivos para el virus mediante pruebas de PCR a través de biopsia a abortos espontáneos a las 19 semanas de gestación, sin embargo, el aborto se asociaba a otras comorbilidades maternas como preeclampsia con trombocitopenia y coagulopatía. En una muestra de 15 recién nacidos con resultados positivos para SARS-CoV-2, solamente 4 casos reportados con patología neonatal severa ameritaron estancia en cuidados intensivos neonatales, con recuperación satisfactoria del producto.

- Impacto sobre el Feto. Estudios realizados durante la epidemia de influenza H1N1, asociaron el virus a anomalías congénitas como paladar hendido, defectos del tubo neural y anomalías cardíacas; también se asoció a mayor incidencia de trastorno bipolar y esquizofrenia. La infección por citomegalovirus se relaciona con un aumento de secuelas neurológicas postnatales. Por otra parte, la infección por transmisión vertical de zika se ha asociado a un gran número de anomalías neurológicas, mayor número de embarazos con restricción del crecimiento fetal y aumento en muertes perinatales. La evidencia del impacto del Covid-19 al inicio del embarazo es poca, pero en la mayoría de los estudios sobre el impacto en el feto se revela que no hay mayor riesgo comparado con la población en general. Algunos estudios han reportado parto pretérmino, sin embargo, se relaciona más a la condición crítica de la madre portadora del Covid-19 o por complicaciones obstétricas no relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.

- Hallazgos Neonatales y del Postparto. Aún no se sabe si el virus se transmite a través de la leche materna; existe solamente un estudio de caso que reportó leche materna positiva para SARS-CoV-2 en cuatro ocasiones diferentes, por lo que las guías actuales alientan a continuar con la lactancia materna (manteniendo las medidas de higiene, en la medida de lo posible), debido a que se tiene evidencia actual de los beneficios de la lactancia sobre el vínculo con el hijo o hija.

A pesar de que los casos confirmados aumentan, la evidencia de la transmisión, incidencia y efectos de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo sigue siendo limitada y la mayor experiencia que se tiene sobre los diferentes mecanismos se basa en otras infecciones virales similares (como durante la epidemia de influenza A/H1N1).

En un estudio prospectivo realizado en Reino Unido, se encontró que la mayoría de las personas con infección positiva para Covid-19 durante el embarazo desarrollaron síntomas de moderados a severos, incluyendo fiebre, tos, falta de aire y únicamente una minoría desarrolló enfermedad severa. Los factores de riesgo asociados para el contagio reflejaron ser los mismos que para la población general, con una alta proporción de mujeres con síntomas severos del Covid-19 con alto índice de masa corporal, comorbilidades pulmonares (en un 25 % de las mujeres reportadas) o enfermedad cardíaca previa (hasta en un 17 % de las gestantes).

Aunque la evidencia sugiera que la enfermedad grave de SARS-CoV-2 se asocie en un 75% a parto pretérmino (mayormente relacionado a las comorbilidades de la madre), la mayoría de recién nacidos se presentaron asintomáticos y se fueron de alta sin mayores complicaciones (17).

Apesar de que hubo algunos reportes de neonatos con resultado positivo para infección por Covid-19, tres de ellos reportaron elevación de anticuerpos IgM en muestras tomadas del cordón umbilical inmediatamente al nacimiento; además, no presentaron sintomatología durante el periodo

de vigilancia por lo que la transmisión vertical del virus permanece incierta.

De lo que se tiene plena certeza es de cómo los eventos de salud pública que amenazan la vida (como la pandemia), se relacionan con la salud mental en la persona embarazada. Wu *et al.* reportaron una elevación significativa en la prevalencia de los síntomas depresivos entre las gestantes, incrementando de un 26% a un 34.2 % entre enero y febrero de 2020. Sin embargo, no es de sorprender que el aumento en la prevalencia de síntomas depresivos aumentara conforme se elevaba el número de muertos y de nuevos casos diagnosticados (18).

De igual manera, con lo que otros meta análisis han confirmado, existen diferentes factores de riesgo como un bajo nivel socioeconómico, una mala red de apoyo y condiciones saludables poco favorables como la inactividad física, que se asocian altamente al desarrollo de síntomas depresivos durante el embarazo. En la actualidad se ha observado que incluso una pequeña cantidad de ejercicio (caminar 150 minutos a la semana) disminuye la incidencia de episodios depresivos e incluso los ejercicios realizados en casa como caminar alrededor de la habitación o ejercitarse en las escaleras puede considerarse parte de las medidas de protección durante el aislamiento.

Uno de los factores que contribuye a la presencia de estrés y ansiedad durante la pandemia es la preocupación acerca del bienestar fetal. Salehi *et al.* reclutaron una muestra de 220 personas iraníes embarazadas durante el periodo de marzo y abril de 2020. A través de diversas herramientas clínicas se llegó a la conclusión de que la ansiedad secundaria al confinamiento tiene un impacto directo sobre la salud mental durante el periodo de gestación y a pesar de que existe un interés genuino sobre los síntomas depresivos durante el embarazo, es necesario reconocer que la ansiedad en el parto tiene consecuencias negativas para el producto a largo plazo. En este estudio se encontró que los niveles más altos de ansiedad se relacionan a la preocupación de contagiar a seres queridos con el virus, sobre todo en aquella población que tiene que salir

de casa para trabajar turnos completos y no tienen los equipos de protección necesaria para realizar sus actividades laborales. Esta situación conlleva a que la persona embarazada presente mayores niveles de estrés y busque terminar el embarazo de manera prematura o mediante cesárea (19).

En Estados Unidos de Norteamérica, se seleccionaron a 4, 451 personas embarazadas durante el periodo del 25 de abril al 15 de mayo de 2020 para investigar los factores sociodemográficos, médicos y situacionales que se asocian mayormente al estrés de la pandemia en el periodo de embarazo y cuáles parecen ser los factores protectores (15). Se encontró que cerca de un tercio, experimentaron niveles elevados de estrés, relacionados al sentimiento de no sentirse listas para el nacimiento o preocupación por la transmisión perinatal; los altos niveles de estrés se observaron especialmente frecuentes en personas primíparas, con embarazo de alto riesgo o embarazo no deseado y quienes fueron abusadas sexualmente durante algún periodo de su vida.

Este grupo también reveló que los factores de riesgo específicos y únicamente relacionados a la pandemia eran la pérdida de un ser amado por infección del Covid-19 y los cambios relacionados al seguimiento prenatal, ya que al inicio de la pandemia diversos servicios de atención médica tuvieron que ser modificados para priorizar la atención a aquellos contagiados por el virus (como suspensión de la consulta de atención prenatal o atención psiquiátrica, por ejemplo).

2. Estrategias de prevención

Por otra parte, dentro de los factores protectores para prevenir el desarrollo de altos niveles de estrés durante la pandemia, se encuentra la práctica de actividad física al aire libre, así como la adopción de hábitos más saludables. Otras estrategias sugeridas son la disminución de las dificultades para acceder a un adecuado control del embarazo mediante citas de telemedicina, mantener regular comunicación con

los proveedores de salud, aumentar la información y educación sobre la infección SARS-CoV-2, continuar con las medidas de prevención promovidas por las diversas instituciones de salud a nivel mundial y nacional (15).

Como parte de las herramientas de detección de ansiedad y depresión durante la pandemia del Covid-19 se sugieren las siguientes:

- *Fear of Covid-19 Scale* (FCV – 19S). Esta escala consiste en siete ítems que miden las reacciones emocionales de miedo hacia la pandemia del Covid-19 y su puntuación está en una escala tipo Likert de 1-5 puntos; a mayor puntaje en esta escala, mayor es el nivel de miedo (19).
- *Corona Disease Anxiety Scale* (CDAS): Es una herramienta de 18 ítems que mide la ansiedad relacionada al Covid-19 en dos dimensiones, principalmente síntomas psicológicos y síntomas físicos; la puntuación tipo Likert va de 0 a 3 puntos con un total de 0 a 54 puntos (19).
- *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS – 21). Este cuestionario de 21 ítems abarca las dimensiones de depresión, ansiedad y estrés. Cada subescala consta de 7 ítems que se miden en una escala tipo Likert de 0 a 3 puntos y su puntaje total se calcula con la suma de los ítems, variando entre 0 a 21 puntos (19).
- *Pregnancy Experiences Scale-Brief Version* (PES – BRIEF). Herramienta que consiste de 20 ítems, mide la felicidad y la preocupación concerniente al embarazo en dos dimensiones de 10 ítems cada una y la puntuación tipo Likert va de 0 a 3 puntos (19).
- *The Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS). Es una escala de autoreporte que consiste en 10 preguntas las cuales tamizan sobre depresión; un puntaje mayor o igual a 13 puntos se asocia altamente a un diagnóstico de depresión (20).

- *The State – Trait Anxiety Inventory* (STAI). Cuestionario de autoreporte utilizado comúnmente para detectar la presencia y la gravedad de un estado de ansiedad. Consiste en 40 preguntas que evalúan el estado y el rasgo por igual, con una puntuación de 40 o más como umbral para identificar síntomas clínicamente significativos (20).

- *Pandemic Related Pregnancy Stress Scale* (PREPS). Herramienta recientemente validada que incluye dos factores de estrés prenatal específicos de la pandemia: el estrés de preparación (se refiere al sentimiento de no sentirse preparada para el parto y postparto durante la pandemia) y el estrés por infección perinatal (abarca la preocupación de la madre por infectarse ella o el bebé), midiéndose en una escala de 1 = muy poco hasta 5 = muchísimo (15).

Durante la maternidad, la respuesta afectiva llega a ser más decisiva y se requiere de un proceso de adaptación, debido a que se llegan a presentar cambios en el aspecto físico, así como en los planes o proyecto de vida. Es decir, la persona llega a presentar cambios tanto internos como externos, siendo común que se desencadenan conflictos psicológicos.

También durante esta etapa, se ha observado que influyen diversos aspectos sociales, desde la presión de no tener circunstancias socialmente deseables, como que la persona no cuente con una pareja estable o que su situación económica no sea apropiada, hasta el no contar con un apoyo familiar adecuado. En consecuencia, se origina un conflicto por no poder cumplir con todas estas expectativas y exigencias, llegando a impactar en su estado emocional, generando en la mayoría de las veces manifestaciones ansiosas o depresivas (21).

Por esta razón se ha llegado a sugerir en diversos estudios que los trastornos depresivos y ansiosos prenatales pueden llegar a estar asociados con síntomas físicos del embarazo, por lo cual durante esta etapa de vida se ha llegado a observar que en la mayoría de las veces están mal diagnosticados, y en

los pocos casos que se llegan a detectar, la atención no es adecuada, en parte debido a que el personal de primer contacto no está capacitado en la manera de actuar o se desconoce información acerca del tema.

En cuanto al tratamiento respecta, se acepta el uso de intervenciones psicoterapéuticas y de psicofármacos, considerando la severidad del cuadro afectivo y/o ansioso, ya aquellos con severidad moderada a grave suelen beneficiarse de un tratamiento conjunto entre ambas intervenciones. Diversos autores concuerdan que durante el tratamiento farmacológico de los trastornos mentales durante el embarazo, la mayoría de las personas suelen suspenderlo, en parte debido a la falta de información respecto al psicofármaco, sobre todo por el temor a las posibles consecuencias que pudieran desencadenarse en el bebé. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que algunos antidepresivos utilizados durante el embarazo son relativamente seguros, sin asociarse significativamente a malformaciones congénitas irreversibles o síndromes adaptativos neonatales de gravedad (22).

En varios estudios enfocados a reducir la depresión materna se ha observado que con el modelo cognitivo-conductual se obtienen resultados favorables. Se destacan principalmente dos modalidades de dicho abordaje: el grupal y el individual. El diálogo grupal ha ayudado a las madres primerizas a mejorar el estado de ánimo y autoestima, demostrando que dicha intervención proporciona beneficio a esa población. Entre las intervenciones grupales también se cuenta a las visitas domiciliarias, en las que se proporciona información a la nueva madre sobre los trastornos en el estado de ánimo y ansiosos, se promueven los pensamientos positivos, el desarrollo de actividades placenteras, la activación de las redes de apoyo y el uso de masajes terapéuticos realizados por la pareja, personas significativas o especialistas en la materia (23).

Las intervenciones individuales se proporcionan a través la psicoterapia interpersonal individual y han demostrado resultados favorables en la reducción de la sintomatología depresiva después de 12 sesiones semanales. Dicha intervención ha sido

implementada desde el embarazo con sintomatología depresiva previa y ha dado resultados positivos en la disminución de la aparición de la sintomatología en el postparto.

En estos tiempos de pandemia, gracias al uso de las tecnologías y el fácil acceso a internet, la población ha optado por informarse acerca del impacto del coronavirus mediante redes sociales. Dentro de todas las que existen, la más utilizada es Facebook, ya que además de su fácil manejo y acceso, a las personas embarazadas y madres primerizas les permite mantener contacto cercano en tiempos de cuarentena y, además, poder encontrar grupos y otras personas con intereses y cuestiones similares (24).

En Irán se realizó una investigación que describe que una de las principales preocupaciones en las personas embarazadas durante esta pandemia fue el hecho de no poder presentarse a sus consultas prenatales o, aquellas que seguían acudiendo, les preocupa el riesgo a contagiarse del Covid-19 (25). Por su parte, Haga *et al.* realizaron un estudio con pacientes noruegas en periodo perinatal. Se tomaron dos grupos de estudio, uno de control que recibía la atención prenatal tradicional y otro en donde se realizó la intervención “Mamma mia”, un programa en internet que consiste en sesiones virtuales de terapia, con temas específicos del periodo perinatal, llevando paso a paso a la persona en la preparación psicológica para convertirse en madre. El programa cubre todo el embarazo y algunos meses posteriores a ese, siendo en total 44 sesiones en un periodo aproximado de 11.5 meses. Los síntomas de depresión postparto fueron medidos por la Escala de Depresión Postparto de Edinburgo (EPDS). Los resultados muestran que las participantes del grupo “Mamma mía” mostraron menos síntomas depresivos en comparación al otro grupo control, obteniendo un mejor puntaje en la escala de EPDS (>10 puntos). Los síntomas depresivos que se pudieron apreciar durante este periodo fueron: ataques de pánico, disminución de la capacidad para concentrarse, tomar decisiones o bulimia (26).

En la Universidad de Exeter, Inglaterra, se puso en marcha un programa piloto de terapia en línea para atender a pacientes con depresión postparto y ansiedad. El tratamiento consiste en 12 sesiones a través de internet con el apoyo de llamadas telefónicas como asesoría. Las madres que fueron tratadas por este medio demostraron excelentes resultados con reacciones positivas de manera inmediata después de recibir el tratamiento e incluso hasta 6 meses después. De esta manera, se pudo concluir que este tipo de intervención funciona y que a largo plazo es una excelente herramienta con una atractiva relación costo-beneficio (27).

3. Conclusión

Sin duda, la pandemia trajo consigo un aumento de enfermedades mentales en personas embarazadas y madres de infantes desde su inicio. La literatura hace especial mención a la depresión, ansiedad y estrés percibido. Es importante que en estos tiempos se reciba atención desde la etapa del embarazo, sin menospreciar los síntomas o signos que refieran. En este tenor, las herramientas tecnológicas son fundamentales para mantener contacto con otros, pues se han demostrado sus excelentes beneficios. Además, es importante que las y los profesionales de la salud utilicen mejores medidas de orientación diagnóstica, como son las diversas escalas que se propusieron en este trabajo.

Bibliografía

- [1] Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S-M, *et al.* Incubation period and other epidemiological characteristics of 2019 novel Coronavirus infections with right truncation: A statistical analysis of publicly available case data. *J Clin Med.* 2020;9(2):538.
- [2] Franco-Paredes Carlos, Lammoglia Lorena, Santos-Preciado José Ignacio. Perspectiva histórica de la viruela en México: aparición, eliminación y riesgo de reaparición por bioterrorismo. *Gac. Méd. Méx [revista en la Internet].* 2004 Jun [citado 2021 Jun 25]; 140(3): 321-327. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132004000300013&Ing=es.
- [3] Díaz de León JF. Epidemias y conquista en la Nueva España. Una aproximación a las enfermedades del siglo XVI. *Horizonte Histórico [Internet].* 1 de julio de 2014 [citado 25 de junio de 2021];(10):18-26. Disponible en: <https://revistas.uaa.mx/index.php/horizontehistorico/article/view/1284>
- [4] Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS control and psychological effects of quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(7):1206–12.
- [5] Bai Y, Lin C-C, Lin C-Y, Chen J-Y, Chue C-M, Chou P. Survey of stress reactions among health care workers involved with the SARS outbreak. *Psychiatr Serv.* 2004;55(9):1055–7.
- [6] Wheaton MG, Abramowitz JS, Berman NC, Fabricant LE, Olatunji BO. Psychological predictors of anxiety in response to the H1N1 (swine flu) pandemic. *Cognit Ther Res.* 2012;36(3):210–8.
- [7] Elizarrarás-Rivas J, Vargas-Mendoza JE, Mayoral-García M, Matadamas-Zarate C, Elizarrarás-Cruz A, Taylor M, *et al.* Psychological response of family members of patients hospitalised for influenza A/H1N1 in Oaxaca, Mexico. *BMC Psychiatry.* 2010;10:104.
- [8] Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, *et al.* Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 *Coronavirus disease* (Covid-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729.
- [9] Fairbrother N, Young AH, Zhang A, Janssen P, Antony MM. The prevalence and incidence of perinatal anxiety disorders among women experiencing a medically complicated pregnancy. *Arch Womens Ment Health.* 2017;20(2):311–9.

- [10] Motrico E, Mateus V, Bina R, Felice E, Bramante A, Kalcev G, *et al.* Good practices in perinatal mental health during the Covid-19 pandemic: A report from task-force RISEUP-PPD Covid-19. *Clin Salud.* 2020;31(3):155–60.
- [11] Meltzer-Brody S, Maegbaek ML, Medland SE, Miller WC, Sullivan P, Munk-Olsen T. Obstetrical, pregnancy and socio-economic predictors for new-onset severe postpartum psychiatric disorders in primiparous women. *Psychol Med.* 2017;47(8):1427–41.
- [12] Rai S, Pathak A, Sharma I. Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management. *Indian J Psychiatry.* 2015;57(Suppl 2):S216-21.
- [13] Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:165–80.
- [14] Parasi C. Una Revisión de la Salud Mental Materna en Tiempos de Covid-19. *Rev psicol Hered.* 2021;13(2):56–61.
- [15] Preis H, Mahaffey B, Heiselman C, Lobel M. Vulnerability and resilience to pandemic-related stress among U.S. women pregnant at the start of the Covid-19 pandemic. *Soc Sci Med.* 2020;266(113348):113348.
- [16] Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, *et al.* Pregnancy and Covid-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–18.
- [17] Knight M, Bunch K, Vousden N, Morris E, Simpson N, Gale C, *et al.* Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020;369:m2107.
- [18] Wu Y, Zhang C, Liu H, Duan C, Li C, Fan J, *et al.* Perinatal depressive and anxiety symptoms of pregnant women during the *coronavirus disease* 2019 outbreak in China. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):240.e1-240.e9.
- [19] Salehi L, Rahimzadeh M, Molaei E, Zaheri H, Esmaelzadeh-Saeieh S. The relationship among fear and anxiety of Covid-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model. *Brain Behav.* 2020;10(11):e01835.
- [20] Davenport MH, Meyer S, Meah VL, Strynadka MC, Khurana R. Moms are not OK: Covid-19 and maternal mental health. *Front Glob Womens Health [Internet].* 2020;1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgwh.2020.00001>
- [21] López MEG, Calva EA. Alteraciones psicológicas en la mujer con embarazo de alto riesgo. *Psicología y Salud.* 2007;17(1):53–61.
- [22] Olhaberry M, Escobar M, San Cristóbal P, Santelices MP, Farkas C, Rojas G, *et al.* Intervenciones psicológicas perinatales en depresión materna y vínculo madre-bebé: una revisión sistemática. *Ter psicol.* 2013;31(2):249–61.
- [23] Fernández Castro JJ. Intervención psicológica y la preservación de los derechos en adolescentes embarazadas. 2021 [citado el 28 de junio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16777>
- [24] Holtz B, Smock A, Reyes-Gastelum D. Connected motherhood: Social support for moms and moms-to-be on Facebook. *Telemed J E Health.* 2015;21(5):415–21.
- [25] Rashidi Fakari F, Simbar M. Coronavirus pandemic and worries during pregnancy; A letter to editor. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e21.
- [26] Haga SM, Drozd F, Lisøy C, Wentzel-Larsen T, Slinning K. Mamma Mia-A randomized controlled trial of an internet-based intervention for perinatal depression. *Psychol Med.* 2019;49(11):1850–8.
- [27] Evans J, Ingram J, Law R, Taylor H, Johnson D, Glynn J, *et al.* Interpersonal Counselling versus perinatal-specific cognitive behavioural therapy for women with depression during pregnancy offered in routine psychological treatment services: A phase II trial [Internet]. *Research Square.* 2021 [citado el 25 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-121261/v1>

IXTAB: un enfoque histórico, cultural y actual del suicidio en la península de Yucatán

Resumen

Marco Antonio Popoca Cuaya¹ ;
Paola Landero Caraveo¹;
Irad Espinosa Cab¹;
Kendayci Alejandra Cruz Ramírez¹;
José Miguel Chin Chan^{1*}

¹ Facultad de Ciencias Químico-Biológicas,
Universidad Autónoma de Campeche.

Correspondencia: Dr. Miguel Chin Chan, Facultad
de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad
Autónoma de Campeche. e-mail: joscchin@
uacam.mx

El suicidio representa un problema serio de salud pública a nivel mundial. En México las tasas han mantenido un ascenso sostenido en las últimas décadas y existe una gran preocupación por el impacto de la pandemia de la COVID-19 en la salud mental, particularmente en la península de Yucatán, una zona prioritaria con tasas que duplican la media nacional. En la cultura maya se reconoce a *Ixtab*, un personaje femenino pendiendo de una cuerda, y algunas interpretaciones la definen como una deidad del suicidio, o diosa de la horca. Esto ha especulado que las elevadas tasas de suicidio en estados de la península guarden relación con la cosmovisión maya, o incluso con la genómica ancestral. Sin embargo, algunas interpretaciones y análisis ponen en duda la existencia de una deidad del suicidio entre los mayas prehispánicos, y han considerado una mala interpretación del significado de *Ixtab*. Todavía no se sabe si las tasas elevadas de suicidio en la península son explicadas mayoritariamente por la población maya; mucho menos si las causas de suicidio en esta población guardan relación con la cosmovisión y ancestría genética. Estudios de otras regiones del mundo sugieren que los problemas sociales son factores de riesgo suicida en los grupos originarios marginados, pero aún no existen datos que evalúen estos factores en la población maya yucateca. Estudios científicos enfocados en conocer niveles de biomoléculas relacionadas con el suicidio o la presencia de genes asociados con esta condición entre la población maya y no -maya, así como estudios

Palabras clave:

Ixtab, mayas, suicidio, Yucatán,
Campeche.

antropológicos y sociales que ayuden a conocer la visión de los mayas actuales en relación a la vida y la muerte, son fundamentales para entender las causas de suicidio en la península de Yucatán; y para generar políticas públicas que contribuyan a la prevención del suicidio.

1. Introducción

El suicidio es un problema con grandes implicaciones sociales, económicas y de salud. De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS) aproximadamente 700, 000 personas mueren cada año a causa del suicidio, aunque este fenómeno se manifiesta en diferentes grupos de edad; los jóvenes de entre 15 y 19 años son especialmente vulnerables, pues el suicidio constituye la cuarta causa de muerte en este grupo. Este no es un problema exclusivo de grandes economías, en 2019 se estimó que el 77 % de los suicidios ocurrió en países con ingresos bajos y medios [1].

En México el panorama del suicidio es preocupante, en un estudio retrospectivo se determinó que las tasas de suicidios pasaron de 4 por 100 mil habitantes en 1990 a 5.31 en el año 2017; mostrando un incremento del 32.5 % en 27 años [2]. Para 2020 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) reportó una tasa de suicidios de 6.2, siguiendo la tendencia de ascenso en las cifras nacionales [3].

Por otro lado, en diciembre de 2019 en Wuhan, China se identificaron los primeros casos de neumonía causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), denominada enfermedad del coronavirus 19, COVID-19 [4]. Dada la rápida propagación de la enfermedad, en marzo de 2020 la OMS declara pandemia a la COVID-19, y la mayoría de los países, incluyendo México, instruyeron el confinamiento de la población [5]. El confinamiento y la enfermedad *per se* produjo y continúa produciendo síntomas negativos en la salud mental de la población. De acuerdo con un análisis sistemático de investigaciones realizadas

en diferentes países, se estima que la COVID-19 produjo altos índices de ansiedad, depresión, desorden de estrés postraumático, trastornos psicológicos y estrés en la población general de países como China, España, Italia, Irán, Estados Unidos, Turquía, Nepal y Dinamarca [6]. En México la salud mental de la población ha sido igualmente vulnerada, se han reportado síntomas de ansiedad, depresión y estrés, siendo las mujeres y los jóvenes los grupos más vulnerables [7]. Estas afectaciones en la salud mental, ha especulado y anticipado un aumento en los índices de suicidio durante y posterior a la pandemia. Un metaanálisis reciente (incluyó 12 estudios independientes) reportó que la tasa de ideación suicida fue de 12.1 % en el conjunto de estudios analizados, una cifra superior a la etapa pre-pandemia [8, 9]. Los principales factores de riesgo asociados a la ideación suicida fueron la soledad, distanciamiento físico, el cansancio y dificultades de salud mental [8]. En contraste, otro estudio evaluó las estadísticas de 21 países, y determinó que no existen cambios importantes en las tasas de suicidio en los primeros meses de la pandemia, contrariamente una tendencia a la baja fue observada, lo cual puede ser explicado por el efecto mismo del confinamiento [10]. No obstante, los efectos en las etapas tardías de la pandemia y en la era post-pandemia podrían mostrar un repunte en las tasas de suicidio, especialmente en poblaciones vulnerables.

En la geografía nacional, merece especial atención la península de Yucatán, pues es la región donde se ha registrado la mayor tasa de suicidios a nivel nacional, aunque estados del norte como Chihuahua y del centro norte como Aguascalientes también muestran un panorama preocupante. De acuerdo con el trabajo de Cervantes y Montano, los estados del sureste presentaron los mayores índices de suicidio tanto en 1990 como en 2017 [2], lo cual podría anticipar que los casos de suicidio se disparen en las etapas finales o posteriores a la pandemia.

La península de Yucatán fue la región de México, donde la cultura maya floreció, y sus descendientes todavía son una población representativa. De

acuerdo con datos del INEGI, en el 2020 el 23.7 % de la población del estado de Yucatán mayor de tres años, habla una lengua indígena (maya). En Campeche, el porcentaje de población maya hablante es de 10.4 %, y el de Quintana Roo es 11.7 % [11]. Sin embargo, estos datos podrían estar subrepresentados, pues en las últimas décadas ha ocurrido un declive en la transferencia de esta lengua a las nuevas generaciones, así muchos descendientes de los mayas no hablan su lengua materna [12].

Una de las hipótesis de los altos índices de suicidio en la península se debe a la presencia de una deidad del suicidio en la cultura maya, *Ixtab*: la diosa del suicidio o deidad de la horca. *Ixtab* es un personaje femenino que se observa pendiente de una horca en una de las imágenes del códice Dresde, lo cual también ha sido apoyado por los textos de Diego de Landa, quien tuviera contacto inicial con los mayas prehispánicos. Sin embargo, no existen datos que afirmen que los elevados índices de suicidio en la península son representados principalmente por los mayas, pues no hay clasificación étnica en las estadísticas nacionales.

En este capítulo se discutirá brevemente los orígenes de la cultura maya en la península de Yucatán, el origen y significado de *Ixtab*, y los conflictos en cuanto a su interpretación como una deidad del suicidio; finalmente se describirá la situación actual en el sureste mexicano, y se hará un análisis y reflexión de los índices elevados de suicidio en esta región, y su comparación con otros grupos originarios de diferentes geografías.

2. La península de Yucatán y los mayas

La civilización maya se asentó en la península de Yucatán, en los estados de Tabasco, Chiapas, los países de Guatemala, Belice, parte de Honduras y El Salvador (Figura 1), durante un período aproximado de tres mil años (del 2000 a.C. al 1000 d.C.) [13, 14].

La historia de los antiguos mayas se puede dividir en tres grandes períodos de tiempo: Preclásico que se extiende de 1500 a.C. - 300 d.C., Clásico extendiéndose de 300 hasta 950 d.C., y el Posclásico que comprende desde 950 hasta 1521, fecha en que los últimos mayas organizados fueron conquistados [15]. Existen numerosos estudios acerca de las zonas arqueológicas, códices, y junto con las narraciones de los cronistas españoles se ha podido visualizar el esplendor de la cultura maya, como el conocimiento del cosmos, organización política y religión.

Los mayas se distinguieron de otras civilizaciones de Mesoamérica por el conocimiento en las artes, desarrollaron la invención del cero matemático varios siglos antes que los europeos, el cual es considerado como uno de los grandes descubrimientos de la humanidad. En la astronomía, los mayas fueron los primeros en estudiar el movimiento del sol, la luna, venus, entre otros cuerpos celestes, y determinaron la duración de la revolución de algunos de ellos,



Figura 1. Mapa de la península de Yucatán y Centroamérica mostrando la ubicación de la civilización maya. Mapa realizado por Irad S. Espinosa Cab, tomado y modificado de Márquez Morfín (2013).

hasta la construcción de un calendario con bastante precisión. Desarrollaron la escritura jeroglífica que se ha podido observar en estelas, columnas de piedra, altares, edificios y monumentos, los cuales se ven reflejados en la construcción de templos y centros ceremoniales. Además, implementaron importantes técnicas hidráulicas y de cultivos intensivos, lo que permitió alimentar a una numerosa población; hasta el abandono de las ciudades mayas, a mediados del siglo X [16, 17]. Las causas del colapso del imperio maya se mantienen como un enigma; sin embargo, existen diversas teorías de las posibles razones de su derrumbe.

Actualmente, las comunidades indígenas de la península de Yucatán conservan algunos de los conocimientos sobre su mundo y entorno, heredada de la cosmovisión maya, que hacen presentes en la vida cotidiana: rituales, discursos, las narrativas, las formas artísticas, creencias y la tradición



Figura 2. Una mujer maya en la actualidad. Fotografía propia tomada en la localidad de Nunkiní, Campeche.

oral en general (Figura 2). Las lenguas indígenas mayas, se encuentran distribuidas en los países que actualmente constituyen Mesoamérica. Las lenguas actuales con mayor número de hablantes son: el quiché, en el occidente de Guatemala, el mam en el occidente y región fronteriza de Guatemala y algunos habitantes de México, el k'ekchi' en Guatemala y al sur de Belice, el tzotzil, tzetzal y el chol en el estado de Chiapas, y el maya yucateco en la península de Yucatán y parte norte de Belice, por lo que en las comunidades mayas la lengua es viva [13,17].

De acuerdo con varios estudios, los mayas tenían una religión basada en una jerarquía de varios dioses, algunos considerados celestes, telúricos y otros del inframundo. En un nivel común se encontraban los dioses que encarnaban las fuerzas de la naturaleza y varias de sus manifestaciones básicas: el Sol, la Luna, la Lluvia, el Viento, el Cielo, el Cacao, el Maíz y la Muerte; de esta forma, la religión dentro de la cosmovisión maya tiene estrechos lazos con la naturaleza. Entre los rituales están aquellos que se celebraban en las comunidades, al interior de los hogares o en los campos de cultivo, los rituales de carácter público eran efectuados por los gobernantes, la nobleza, los especialistas en lo sagrado, y su finalidad consistía en reafirmar su autoridad y legitimidad. Sin estos rituales el sol moriría, lo que acarrearía la muerte de todo el cosmos; la Tierra se volvería estéril y ya no produciría la lvida; la lluvia dejaría de caer; los seres vivos ya no procrearían, lo que significa que para los mayas la existencia del cosmos estaba en manos del hombre, que constituía así el eje del mundo [18]. Los sacrificios humanos fueron parte importante de la religión maya, los más comunes fueron la extracción del corazón, decapitación, el despeñamiento de víctimas atadas por las escaleras de los templos y precipitación a los depósitos acuáticos, otro tipo recurrente de sacrificio entre los antiguos mayas fue sangrarse y ofrecer la propia sangre a los ancestros, deidades y otras fuerzas cósmicas. Además, se han documentado otros sacrificios como el autosacrificio de la lengua, la lapidación, el flechamiento, el despeñamiento

dentro del cráter de un volcán, el destripamiento, la cocción a altas temperaturas y finalmente el suicidio sacrificial [13, 19].

3. IXTAB: significado y origen

Ixtab es una palabra que corresponde al maya yucateco, la traducción más común es “la de la cuerda” ya que el prefijo *Ix* o *X* hace referencia al género femenino, mientras que *Tab* se traduce como “cuerda”; aunque la traducción no es precisa, se sabe que el cordón o el hilo mantienen en la actualidad una fuerte simbología dentro de las comunidades maya hablantes; el cordón umbilical, la serpiente o la sogá. “Relación de las cosas de Yucatán” es un manuscrito del obispo español Fray Diego de Landa escrito alrededor de 1566. Landa documentó el período más antiguo e importante de los mayas. El texto describe con detalle la vida cotidiana en Yucatán antes y después de la conquista española y ha sido utilizado por los arqueólogos en sus reconstrucciones de la vida cotidiana de los mayas. Landa describió que en pequeñas ocasiones de tristeza, trabajos o enfermedades los mayas se ahorcaban para escapar y llegar al inframundo acompañados por la “señora de la cuerda”, se señala que este ahorcamiento se daba en la Ceiba o *ya'ax ché*, un árbol tropical de grandes dimensiones, en la cosmovisión maya la ceiba es la manifestación terrenal del eje del mundo [20, 21].

Por otro lado, el código Dresde fue elaborado probablemente durante el Posclásico Tardío de la cultura maya, este documento proviene de la península de Yucatán. Algunos investigadores propusieron Chichén Itzá como el lugar de origen; sin embargo, otros estudios arqueológicos sugieren a la costa oriental de la península como el lugar de procedencia. El código fue elaborado de la corteza interior de un árbol de la familia de las higueras silvestres (*Ficus cotinifolia*), la cual es abundante en Yucatán, uno de los temas principales que se encuentra es la deidad lunar y el ciclo venusino vinculado al Sol y a la Luna [22]. En la página 32b

o 53b del código Dresde, en la parte inferior central se muestra a una mujer con claros signos de muerte (incluido el ojo cerrado) colgando del cuello con una cuerda, en un acto aparente de autosacrificio (suicidio), la cual fue identificada como *Ixtab*, diosa maya del suicidio (Figura 3). Así, la conexión entre la imagen de la mujer y el relato de Landa confirmaron que uno de los ritos de los mayas fue el suicidio, el cual practicaban por medio del ahorcamiento para evitar la tortura y los métodos españoles de conversión cristiana, por lo que la creencia de *Ixtab* fue aceptada. Algunos arqueólogos han afirmado que este acto era considerado honorable y un acto de adoración, donde la culminación de este garantizaba una protección, de tal manera que la imagen de *Ixtab*, como la antigua diosa maya del suicidio ha sido parte de la narrativa del exótico mundo maya. En el Libro de Chilam Balam de Chumayel escrito durante los siglos XVI y XVII, en la península de Yucatán, se refleja la cosmovisión maya, la diosa *Ixtab* se menciona en la profecía de las flores en un katún 11 Ahau en el contexto bélico en el que la “mujer de la cuerda” acompañaba a los guerreros, por lo que una interpretación es que esta deidad estaba vinculada con ahorcamientos rituales de presos de guerra [21, 23].

De acuerdo con las descripciones que se han mencionado, así como las interpretaciones; el culto a *Ixtab* como ritual del suicidio ha sido aceptada por los arqueólogos e incluso entre los profesionales de salud como psicólogos, psiquiatras y forma parte de la creencia popular, la cual ha sido difundida en diferentes medios de comunicación hasta la actualidad. Un ejemplo es El gran museo del mundo maya ubicado en la ciudad de Mérida, Yucatán, entre las representaciones iconográficas de las deidades mayas se puede apreciar una imagen femenina suspendida por el cuello de una banda de cielo, etiquetada como *Ixtab* “Deidad suicida”; del mismo modo, se ha sugerido que hay una disposición cultural que se relaciona con la alta tasa de suicidios en la península de Yucatán.



Figura 3. Representación gráfica de Ixtab, deidad del suicidio, ubicada en el Códice Dresde. Dibujo realizado por Paola G. Landero Caraveo, basado en Casares & Castillo (2020).

4. Controversias del significado e interpretación.

Durante la persecución de idolatrías en Yucatán en 1562, algunos mayas optaron por ahorcarse, por tristeza y engaño del demonio, o por el peso de la culpa de sus pecados, o por no entregar a sus ídolos, ya que los mayas continuaron teniendo espacios sagrados destinados a los rituales. Algunos autores sugieren que *Ixtab* pudo haber sido instrumentada por Landa con el fin de exculpase de los ahorcamientos y justificar

los asesinatos cometidos durante la evangelización. Prácticamente no existen documentos o testimonios que confirmen el culto a *Ixtab*. En el siglo XVII Pedro Sánchez de Aguilar en su obra “Informe contra los adoradores de ídolos del Obispado de Yucatán” señaló que los indígenas seguían aferrados a sus dioses y prácticas religiosas. Además, menciona que los indígenas faltándoles consuelo eran tentados por el demonio para ahorcarse; sin embargo, no mencionó a *Ixtab* como objeto de devoción voluntaria a través del suicidio por ahorcamiento en la comunidad maya [21,23].

Las sociedades prehispánicas tenían una forma de relación con un entorno cosmogónico complejo, así como conocimientos milenarios. En la cultura maya se pueden apreciar en los códices de París, Madrid y Dresde, en este último la imagen de una mujer, con elementos pictográficos que pueden sugerir un ahorcamiento, interpretada como presunta deidad *Ixtab*; sin embargo, no está acompañada de un glifo o alguna identificación como *Ixtab* por lo que se ha sugerido que se trata de una malinterpretación. La imagen forma parte de la “Secuencia del eclipse lunar”, como una serie de predicciones astronómicas. Los últimos hallazgos y estudios acerca de la comprensión de la escritura maya, en murales, vasos, estelas y otras fuentes históricas han permitido contrastar y cambiar la apreciación acerca de la religión. Los estudios en el códice Dresde han identificado que la imagen colgando literalmente entre la noche y el día, presenta muchas semejanzas iconográficas con la diosa de la luna. Además, se puede observar la representación de los eclipses y los ciclos de la luna, y que por lo tanto corresponde a la deidad lunar “Ix Sak Uh” cuyas características gráficas muestran el pecho descubierto, maquillaje en la mejilla (a veces representado con una voluta o dos líneas pequeñas) y de tez joven, y que anteriormente se le había nombrado como *Ixtab* [20,24].

La inexistencia de la mencionada deidad *Ixtab* ha despertado controversia entre los especialistas de la cultura maya. Brinton en 1883 en su artículo *The Folk-Lore of Yucatán* reporta una lista de dioses

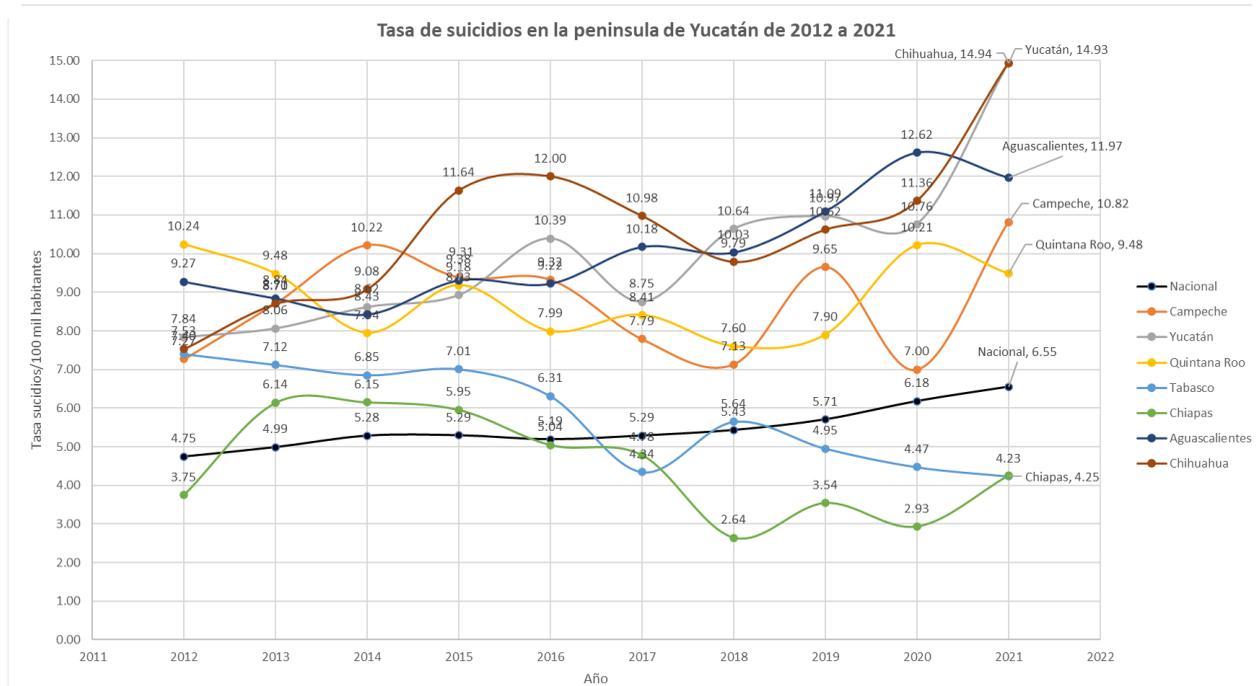
mayas y sitúa a Ix Taban “Diosa de las cuerdas o trampas’, también una diosa de la caza, así como la patrona de los que se ahorcaron”, lo anterior sugiere que probablemente *Ixtab* se trata de una palabra deformada del maya yucateco [20,22,24]. La búsqueda de información iconográfica lingüística, representaciones gráficas, así como documentos disponibles ha sugerido la desmitificación de *Ixtab* como diosa del suicidio en la civilización maya, así como la afirmación de que el suicidio por ahorcamiento no era una práctica significativa entre los antiguos mayas.

En los estudios de la cultura maya que se han realizado en otros países que comprenden la región de Mesoamérica no existen registros de alguna mujer representada con una soga en el cuello y tampoco de alguna deidad femenina que haga referencia a *Ixtab*, rituales o situaciones en las que se practicaba el suicidio, por lo que al parecer esta deidad solo se ha documentado en la península de Yucatán, principalmente en los manuscritos de

Landa y el código Dresde. La interpretación de *Ixtab* y los pocos estudios al respecto han generado diversas opiniones y algunos expertos en el tema han sugerido descartar la relación entre *Ixtab* y el suicidio, mientras que otros aun sostienen la creencia de “La señora de las cuerdas”.

5. Situación actual del suicidio en la península de Yucatán

En México existe una gran preocupación en el tema del suicidio, pues se aprecia un incremento sostenido desde hace varias décadas, como ha sido reportado en una investigación previa [25]. Incluso, los datos actuales demuestran que en 2012 la tasa de suicidios era de 4.75 y para 2021 la tasa pasó a 6.55, aumentando 31 % en una década (Gráfica 1). La península de Yucatán ha sido históricamente una



Gráfica 1. Tasas de suicidio en la península de Yucatán de 2012 a 2021. Elaboración propia, los índices de suicidio se calcularon con base en el número de suicidios anual reportado por el INEGI y el estimado de población anual de CONAPO. Sólo se incluyen estados de la península de Yucatán, los estados con tasas comparables de suicidio (Chihuahua y Aguascalientes) y los estados vecinos, Chiapas y Tabasco.

región prioritaria en el tema del suicidio, como ha sido previamente reportado por Cervantes y colaboradores, quienes analizaron la estadística del año 2000 al 2012 [25]. Los datos actualizados de 2012 a 2021 siguen apuntando a Campeche, Quintana Roo y Yucatán como entidades prioritarias; sin embargo, también se ha advertido el problema del suicidio en estados del norte y centro norte como Chihuahua y Aguascalientes (Gráfica 1). De acuerdo con datos del INEGI, las tasas de suicidio en Campeche, Quintana Roo y Yucatán han estado por arriba de la media nacional desde hace décadas. No obstante, estados vecinos como Tabasco y Chiapas muestran datos menos preocupantes, con tasas de 4.21 y 4.23, respectivamente, comparadas con la tasa nacional de 6.55 en 2021. De los estados de la península, Yucatán es el que muestra los datos más preocupantes (más del doble de la media nacional en 2021, 14.93 vs 6.55), con un comportamiento muy similar al estado norteroño de Chihuahua (tasa 14.94) (Gráfica 1 y Tabla 1).

Es interesante observar que en el año 2020 cuando ocurre el confinamiento por la COVID-19, en Campeche se observa una reducción en las tasas de suicidio respecto al año anterior (7 vs 9),

sugiriendo un efecto positivo del confinamiento, probablemente derivado de que muchos individuos con conducta suicida no se encontraban solos. En Quintana Roo se observó una ligera reducción en 2021 comparado con el año anterior, y no se observó una reducción durante el confinamiento por el virus SARS-CoV-2. Es preocupante observar que, en Yucatán a pesar de la etapa de confinamiento, se ha observado un incremento sostenido en la tasa de suicidios, como lo demuestra la estadística de 2020 y 2021, y hoy en día es el estado que lidera la tasa de suicidios en México (Gráfica 1 y Tabla 1).

Las investigaciones realizadas en la península de Yucatán con relación al suicidio siguen siendo limitadas. Los escasos estudios han tratado de identificar factores sociales y culturales asociados a la alta tasa de muertes autoinfligidas. Por ejemplo, un estudio realizado en Campeche sugiere que la desintegración familiar y el desapego o la ausencia de la figura paterna, favorecen la vulnerabilidad emocional y la toma de decisiones erróneas en jóvenes campechanos [26]. En Quintana Roo, la situación es particular, pues se ha planteado que, al ser un estado de migrantes, muchos de los trabajadores provenientes de comunidades de estados

Tabla 1. Tasa de suicidios en la península de Yucatán y estados prioritarios de 2012 a 2021.

Año	Estado							
	Nacional	Camp.	Yucatán	Quintana Roo	Tabasco	Chiapas	Ags.	Chih.
2012	4.75	7.27	7.84	10.24	7.40	3.75	9.27	7.53
2013	4.99	8.71	8.06	9.48	7.12	6.14	8.84	8.70
2014	5.28	10.22	8.62	7.94	6.85	6.15	8.43	9.08
2015	5.29	9.38	8.93	9.18	7.01	5.95	9.31	11.64
2016	5.19	9.32	10.39	7.99	6.31	5.04	9.22	12.00
2017	5.29	7.79	8.75	8.41	4.34	4.78	10.18	10.98
2018	5.43	7.13	10.64	7.60	5.64	2.64	10.03	9.79
2019	5.71	9.65	10.97	7.90	4.95	3.54	11.09	10.62
2020	6.18	7.00	10.76	10.21	4.47	2.93	12.62	11.36
2021	6.55	10.82	14.93	9.48	4.23	4.25	11.97	14.94

Las tasas de suicidio se expresan con el número de suicidios por cada cien mil habitantes. Estos valores se calcularon empleando los datos anuales de suicidio del INEGI y el tamaño estimado de población anual de CONAPO.

vecinos como Campeche y Yucatán, y otros países, llegan en busca de una mejor vida en las zonas turísticas; sin embargo, muchas veces el contraste de su vida propia con los lujos de los turistas es un factor que favorece el suicidio, aunado con problemas como el alcoholismo, la drogadicción y los problemas familiares [27]. Yucatán ha sido considerado uno de los estados más seguros del país, y con una creciente economía y población, lo cual contrasta con los índices altos de suicidio [28]. Esto ha especulado, al igual que en otros estados de la península, la posibilidad de una relación entre las tasas de suicidio y la cosmovisión y interpretación sociocultural del suicidio entre los mayas actuales. Muchos medios locales han publicado columnas vinculando las tasas elevadas de suicidio con *Ixtab*, la llamada diosa de la horca [29], pero todavía no existe evidencia científica que permita hacer esta asociación.

6. Reflexiones y consideraciones finales

Las estadísticas nacionales indican que la península de Yucatán es una zona prioritaria, pues los estados de esta región registran las tasas más altas de suicidio. Si este fenómeno guarda relación con *Ixtab*, se esperaría que la población maya fuera la principalmente afectada. Sin embargo, aunque una proporción importante de la población es maya en esta región, los datos del INEGI no permiten determinar si los suicidios ocurren mayoritariamente en este grupo. Datos de otras poblaciones mayas podrían ayudar a entender la contribución étnica en este acto. De acuerdo con el censo de población de 2018 el 42% de la población de Guatemala se identifica como maya [30], lo que indicaría que si la vulnerabilidad ocurre en este grupo étnico, las tasas de suicidio serían altas en este país; pero la comparación de la situación del suicidio en países de Latinoamérica no identifica a Guatemala como prioritario [31], aunque esto puede

deberse a deficiencias en el registro de casos. Los datos del banco mundial identifican a Uruguay, Chile y Ecuador como los países latinoamericanos más vulnerables en relación con el suicidio, sugiriendo que el problema del suicidio en Latinoamérica no es por cuestiones económicas o de marginación social, pues estos países no necesariamente son los más vulnerables en materia económica y social [32].

La población indígena en México y Guatemala es significativa; y es sorprendente que el tema del suicidio en estos grupos ha sido escasamente abordado. Recientemente, un estudio evaluó el suicidio en una comunidad del departamento de Quiché en Guatemala, un lugar con alto porcentaje de población maya (Alrededor de 89% de acuerdo con datos nacionales), encontrando que los factores sociales están asociados con las tasas de suicidio de esta comunidad, aunque dicho estudio muestra limitaciones en cuanto al tamaño de población y recolección de datos [33]. Datos de otros países latinoamericanos apoyan el planteamiento de que los grupos originarios son un grupo vulnerable y con riesgo suicida, los factores de riesgo en los grupos originarios incluyen: bajo nivel socioeconómico y un importante racismo étnico. Esto apoyaría la tesis de que el suicidio en la península de Yucatán muestra mayor relación con problemas sociales y económicos que con la ancestría genética o la cosmovisión de estos pueblos [34]. De acuerdo con una revisión sistemática que incluyó 99 estudios de 30 países, los grupos indígenas poseen tasas de suicidio más altas que el resto de la población, a veces hasta 20 veces mayor [35]. Por ejemplo, Los Sami, un grupo étnico que reside en la parte ártica de Escandinavia, ha mostrado mayores tasas de suicidio comparado con población de referencia, como fue demostrado por un estudio que evaluó las tasas de suicidio de 1970 a 1998 [36]. En otros países de Europa y Australia también se ha observado que las poblaciones indígenas tienen mayor índice de suicidio comparado con la población no indígena [37].

La hipótesis de que la cosmovisión maya pueda estar asociada con el problema del suicidio en la península de Yucatán se apoya en que, para los

mayas prehispánicos este era acto de honor, por ejemplo, se sugiere que ellos preferían suicidarse antes de ser capturados por sus conquistadores [36]. Esta conducta guardaría similitud con los fenómenos socioculturales en otras poblaciones; en Japón, los samuráis practicaron por cientos de años el *harakiri* o *seppuko* (cortarse el vientre con una espada), lo cual hace referencia a la muerte honorable para evitar la vergüenza [38]. Sin embargo, es probable que los problemas actuales de suicidio en Japón obedezcan más a causas multifactoriales como factores biológicos, psicológicos y sociales que al *seppuko* de los samuráis [39]. En la península de Yucatán el problema del suicidio podría no estar relacionada con la cosmovisión de los mayas antiguos, si es que *Ixtab* fue venerada en esta población.

Vale la pena hacer reflexiones acerca de las políticas públicas tomadas por Japón con relación al suicidio. Históricamente este país ha mostrado un problema alarmante de suicidios a nivel mundial, con incrementos significativos en el año 1998, alcanzando picos en 2003 (tasas arriba de 20 y 25 puntos) que permanecieron hasta 2011. Pero las acciones tomadas por los gobiernos federales y locales, así como las comunidades han sido fundamentales para la prevención del suicidio [40]. En México, el gobierno federal y los gobiernos estatales deben continuar con las políticas de prevención del suicidio e implementar nuevas estrategias que permitan apreciar resultados tangibles en las zonas prioritarias del país. Algo fundamental que debe considerarse en las políticas públicas nacionales es el acceso a servicios de salud mental en zonas rurales, donde frecuentemente radican los grupos originarios, para poder identificar la conducta suicida e intervenir de manera oportuna. Estrategias de capacitación en salud mental a médicos de primer nivel de atención también son fundamentales para la prevención integral del suicidio.

Es importante continuar con las investigaciones científicas para entender este problema de salud nacional. Primero, es esencial saber si las tasas elevadas de suicidio en la península de Yucatán son explicadas por la población maya. En su caso,

investigar los niveles de moléculas asociadas con la conducta suicida en esta población, así como investigar la presencia de polimorfismos genéticos asociados a esta conducta en la población maya y no maya. Es indispensable hacer investigación social y antropológica para conocer la visión de los mayas actuales en relación con la vida y la muerte. Esto permitirá tener un panorama más claro de las causas del suicidio en esta región, y permitirá elaborar estrategias específicas de intervención. Finalmente, y a propósito del tópico de este libro, investigaciones enfocadas en conocer el impacto de emergencias sanitarias como la COVID-19 en la salud mental de poblaciones vulnerables también ayudarán a establecer estrategias de prevención del suicidio.

Agradecimiento

Agradecemos al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento del proyecto 3203 FORDECYT-PRONACES 2019-2023, del cual forma parte el presente capítulo.

Referencias

- [1] Organización mundial de la salud (OMS). Suicide. 2021. Suicide (who.int)
- [2] Cervantes CAD, Montano AMP. (2020) Study of suicide burden of mortality in Mexico 1990-2017. Rev Bras Epidemiol. 2020;23:e200069.
- [3] Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI). 2021. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL PARA LA PREVENCIÓN DEL SUICIDIO (10 DE SEPTIEMBRE) DATOS NACIONALES. Suicidios2021_Nal.pdf (inegi.org.mx)

- [4] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- [5] Cucinotta D, Vanelli M. (2020) WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.
- [6] Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, Chen-Li D, Iacobucci M, Ho R, Majeed A, McIntyre RS. (2020) Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001. Epub 2020 Aug 8.
- [7] Hernández-Díaz Y, Genis-Mendoza AD, Ramos-Méndez MÁ, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, López-Narváez ML, Nicolini H. (2022) Mental Health Impact of the COVID-19 Pandemic on Mexican Population: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 6;19(11):6953. doi: 10.3390/ijerph19116953.
- [8] Farooq S, Tunmore J, Wajid Ali M, Ayub M. (2021) Suicide, self-harm and suicidal ideation during COVID-19: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2021 Dec;306:114228. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114228. Epub 2021 Oct 7
- [9] Nock, M., Borges, G., Bromet, E., Alonso, J., Angermeyer, M., Beautrais, A., . . . Williams, D. (2008). Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *British Journal of Psychiatry*, 192(2), 98-105. doi:10.1192/bjp.bp.107.040113
- [10] Pirkis J, et al. (2021) Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jul;8(7):579-588. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00091-2. Epub 2021 Apr 13.
- [11] INEGI. Diversidad. Campeche. Actualización 2020. Diversidad. Campeche (inegi.org.mx)
- [12] Sánchez-Arroba ME. 2009. Migración y pérdida de la lengua maya en Quintana Roo. En Vargas Paredes S. Migración y políticas públicas en el caribe mexicano hoy. México. Ed Miguel Ángel Porrúa.
- [13] Pérez, P. V. (2003). El misterio maya. *InterSedes: Revista de las Sedes Regionales*, Vol. 5 (8).
- [14] Márquez Morfín, L., & Hernández Espinoza, P. (2013). Los mayas del clásico tardío y terminal: Una propuesta acerca de la dinámica demográfica de algunos grupos mayas prehispánicos: Jaina, Palenque y Copán. *Estudios de cultura maya*, 42, 53-86.
- [15] de la Garza, M. (2017). Estudios de cultura maya. Una ventana a la investigación mayista internacional. *Estudios de cultura maya*, 50, 11-21.
- [16] Cordero, J. L. (2005). Integración y unidad en la cosmogonía maya: su relación con la sociedad y la cultura. *Revista Espiga*, 6(11), 87-100.
- [17] Ajquijay A. & Guaján, D. R. (1992). *Cultura maya: pasado y futuro*. Universidad Rafael Landívar, Instituto de Lingüística. PRODIPMA, 32, 17-27.
- [18] Voss, A. & Koechert, A. (2016). Ritos y cosmovisión mayas: Pasado y presente. *Academic Publishers*, 313 págs.
- [19] Stuart, D. (2003). La ideología del sacrificio entre los mayas. *Arqueología mexicana*, 11(63), 24-29.
- [20] Casares Contreras, O. J., Estrella Castillo, D. F. (2020). Desmitificación del contexto cultural del suicidio entre los mayas prehispánicos. *Cuicuilco. Revista de ciencias antropológicas*, 27(79), 235-255.
- [21] Gubler, R. (2007). El Informe contra idolorum cultores del obispado de Yucatán. *Estudios de cultura maya*, 30, 107-138.
- [22] Paxton, M. (2022). El Códice de Dresde como documento del Posclásico Tardío: análisis visual en el desarrollo del concepto. *Estudios de cultura maya*, 59, 117-148.
- [23] Ramírez Camacho, M. A. (2020). De violencia y estereotipos. Visiones en torno a la muerte suicida en poblaciones mayas yucatecas. *Estudios de historia moderna y contemporánea de México*, (60), 79-110.
- [24] Reyes-Foster, B.M., & Kangas, R. (2016). Unraveling Ix Tab: Revisiting the "Suicide Goddess" in Maya Archaeology. *Ethnohistory*, 63, 1-27.
- [25] Cervantes D, et al. (2015) Análisis del impacto de la mortalidad por suicidio en México, 2000-2012. *Salud Colectiva*. 11(4), 471-484.

- [26] Frutos M. (2019) Panorama del suicidio en la Península de Yucatán: una aproximación a las conductas suicidas de los jóvenes campechanos. En Valdez Santiago R y Arenas Moreal L. Simplemente quería desaparecer. Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos.
- [27] Zúñiga Carrasco I. (2021). Suicidio en el estado de Quintana Roo: causalidad y mística. *Revista Mexicana de Ciencias penales*. 4(13), 167-186. Recuperado a partir de <https://revistaciencias.inacipe.gob.mx/index.php/02/article/view/418>
- [28] Secretariado ejecutivo del sistema nacional de seguridad pública. Gobierno de México. 2022. Recuperado de Incidencia delictiva | Secretariado Ejecutivo del Sistema Nacional de Seguridad Pública | Gobierno | gob.mx (www.gob.mx).
- [29] Centro Geo. 2021. El suicidio en Yucatán y las voces de la prensa. *Crónica hoy*. Recuperado de El suicidio en Yucatán y las voces de la prensa (cronica.com.mx).
- [30] Instituto Nacional de Estadística Guatemala. Censo de población y vivienda 2018. Recuperado de Portal de Resultados del Censo 2018 (censopoblacion.gt).
- [31] Tellez-Vargas J, Forero Vargas J. (2012). Suicide in Latin America, In *Suicide: A Global Perspective* 1: 185. <https://doi.org/10.2174/978160805049911201010185>
- [32] Banco Mundial. 2022. Tasa de mortalidad por suicidios (por cada 100 mil habitantes). Recuperado de Tasa de mortalidad por suicidio (por cada 100 000 habitantes) | Data (bancomundial.org).
- [33] Pitts, W. J., Inkpen, C., Zablocka, R., & Lattimore, P. K. (2022). Una consideración de los factores que contribuyen al suicidio indígena en Guatemala: Estudio de caso cualitativo en Nebaj, Quiché. *Razón Crítica*, 12(2022). <https://doi.org/10.21789/25007807.1804>
- [34] Azuero AJ, Arreaza-Kaufman D, Coriat J, Tassinari S, Faria A, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. (2017) Suicide in the Indigenous Population of Latin America: A Systematic Review. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017 Oct-Dec;46(4):237-242. doi: 10.1016/j.rcp.2016.12.002. Epub 2017 Feb 16.
- [35] Pollock NJ, Naicker K, Loro A, Mulay S, Colman I. Global incidence of suicide among Indigenous peoples: a systematic review. *BMC Med*. 2018 Aug 20;16(1):145. doi: 10.1186/s12916-018-1115-6.
- [36] Silvikén A, Haldorsen T, Kvernmo S. (2006) Suicide among Indigenous Sami in Arctic Norway, 1970-1998. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(9):707-13. doi: 10.1007/s10654-006-9052-7. Epub 2006 Oct 18.
- [37] Dudgeon P, et al. (2018). *Global Overview: Indigenous Suicide Rates*. University of Western Australia. Available from: https://www.researchgate.net/publication/333673111_Global_Overview_Indigenous_Suicide_Rates [accessed Aug 30 2022].
- [38] Russell, R., Metraux, D. and Tohen, M. (2017), Cultural influences on suicide in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 71: 2-5. <https://doi.org/10.1111/pcn.12428>
- [39] Shirakawa, O. (2017), Do cultural factors still exert an impact on the suicide rate in Japan?. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 71: 1-1. <https://doi.org/10.1111/pcn.12432>
- [40] Okamura, K, Ikeshita, K, Kimoto, S, Makinodan, M, Kishimoto, T. (2021) Suicide prevention in Japan: Government and community measures, and high-risk interventions. *Asia Pac Psychiatry*. 2021; 13:e12471. <https://doi.org/10.1111/appy.12471>