

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**TRASTORNOS MENTALES EN PACIENTES POST COVID-19:
MECANISMOS NEUROLÓGICOS, INMUNOLÓGICOS Y
ENDOCRINOS RELACIONADOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

Yoselin Emelina Letona López
Eliazar Estuardo Gonzalez Rosales

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2021



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. YOSSELIN EMELINA LETONA LÓPEZ 201318030 2165561200713
2. ELIAZAR ESTUARDO GONZALEZ ROSALES 201407474 2897446440101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**TRASTORNOS MENTALES EN PACIENTES POST COVID-19: MECANISMOS
NEUROLÓGICOS, INMUNOLÓGICOS Y ENDOCRINOS RELACIONADOS**

Trabajo asesorado por la Dra. Lidia Patricia Cardona Galindo y revisado por la Dra. Amy Lucila Castro Taks de Reyes, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO


Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. YOSLIN EMELINA LETONA LÓPEZ 201318030 2165561200713
2. ELIAZAR ESTUARDO GONZALEZ ROSALES 201407474 2897446440101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**TRASTORNOS MENTALES EN PACIENTES POST COVID-19: MECANISMOS
NEUROLÓGICOS, INMUNOLÓGICOS Y ENDOCRINOS RELACIONADOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por la Dra. Mónica Ninet Rodas González, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el ocho de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 8 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. YOSSELIN EMELINA LETONA LÓPEZ
2. ELIAZAR ESTUARDO GONZALEZ ROSALES





Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**TRASTORNOS MENTALES EN PACIENTES POST COVID-19: MECANISMOS
NEUROLÓGICOS, INMUNOLÓGICOS Y ENDOCRINOS RELACIONADOS**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Lidia Patricia Cardona Galindo

Revisora: Dra. Amy Lucila Castro Taks

Reg. de personal 20100340

Dra. Patricia Cardona G.
MSc. Médica Psiquiatra
Colegiado 15,239



Dra. Amy L. Castro T.
MÉDICO Y CIRUJANO
COL. No. 12,412

Dedicatorias

A Dios

Por darnos vida, salud y permitirnos cumplir su propósito en nuestra vida. Grande ha sido su obra.

A nuestras familias

Ermelinda y Ariel por haberme forjado como la persona que soy, me motivaron a alcanzar mis anhelos, todos los logros se los debo a ustedes. Amanda y Lucrecia Rosales, Juan González por el esfuerzo y dedicación que han mostrado de corazón para cumplir esta meta.

A nuestros hermanos

Ariel, Abi, Yesi, Eliu, Abner, Saidi, por su amor y creer en mí siempre. Lucia y Carlos González por el apoyo incondicional durante este camino.

A nuestra demás familia

Tíos, tías, cuñados, cuñadas, porque siempre he contado con su valioso e incondicional apoyo.

A nuestros amigos

Por haberme dado su apoyo emocional y moral en los momentos que más lo necesitaba, se convirtieron en un pilar muy importante para lograr esta meta. Por compartir sus conocimientos, alegrías y tristezas, sin ustedes el proceso no hubiese sido igual.

Agradecimientos

A Dios

Por su obra y la oportunidad de brindar las herramientas necesarias para cumplir esta meta.

A nuestra familia

Por el apoyo brindado durante todo este largo proceso y aún que ha sido un camino complicado, su apoyo siempre ha estado presente. Por la confianza depositada, por su apoyo moral y económico, sus bendiciones me protegen a lo largo de mi vida. Se merecen más que esto.

A nuestros amigos

Por ser nuestro apoyo, fuente de confianza y en quienes siempre contamos cuando necesitamos un refugio y un resguardo. Gracias por brindarnos los ánimos que necesitamos y que a pesar de las situaciones difíciles que pasamos, nos comprendieron y siguieron a nuestro lado.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser nuestra casa de estudios y brindarnos la oportunidad de formarnos como profesionales.

A Dra. Patricia Cardona

Por ser nuestra asesora, mostrar su dedicación, compromiso y esmero para llevar adelante este trabajo; por compartir su sabiduría y por las muchas cosas que aprendimos y las que aprenderemos de aquí en adelante.

A Dra. Amy Castro

Por ser nuestra revisora, por sus excelentes consejos y saberes que fueron compartidos con nosotros, agradecemos su tiempo y esfuerzo mostrado.

A Dra. Mónica Rodas

Por ser nuestra revisora, por la dedicación en cada consejo y orientación que nos brindó, por ser nuestra guía en la realización de este trabajo. Por haber guiado este trabajo de tal manera que fuese sencillo para nosotros.

Índice

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Contenido temático	
Capítulo 1. Mecanismos neurológicos de los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales	1
Capítulo 2. Mecanismos inmunológicos de los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales	6
Capítulo 3. Mecanismos endocrinos de los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales	11
Capítulo 4. Análisis	14
Conclusiones	18
Recomendaciones	19
Referencias bibliográficas	20
Anexos	26



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Prólogo

La monografía titulada “Trastornos mentales en pacientes post COVID-19: Mecanismos neurológicos, inmunológicos y endocrinos relacionados” es un trabajo de investigación científica realizado como trabajo de graduación para obtener el título académico de Licenciatura de Médico y Cirujano por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala de los estudiantes Eliazar Estuardo Gonzalez Rosales y Yoselin Emelina Letona López.

La siguiente monografía describe los aspectos neurológicos que desencadenan la aparición de trastornos mentales en pacientes post COVID-19. Investigar este tema es importante puesto que cada vez son más los casos de pacientes afectados por este virus y, por ende, aumentan los pacientes que presentan alteraciones del estado mental relacionados con esta infección. Para los médicos comprender estas manifestaciones del COVID-19 hará posible ayudar de una manera integral a los pacientes que padecen secuelas mentales de esta enfermedad, de la mano de psiquiatras que apoyen en su recuperación.

Lidia Patricia Cardona Galindo

Introducción

Hasta el momento no se ha evidenciado que exista un mecanismo específico que cause alteraciones mentales en estos pacientes; se considera que el origen de este problema sea multicausal. Se plantea que se encuentran involucrados mecanismos neurológicos, endocrinos e inmunológicos en la aparición de alteraciones mentales en pacientes post COVID-19, por lo que es necesario profundizar en cada uno de ellos, demostrando el papel que juegan en el desarrollo de estas manifestaciones.

El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que surgió a finales de 2019 en Wuhan, China. Perteneciente a la familia de los betacoronavirus, al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV. La enfermedad causada por este virus recibe el nombre de Coronavirus disease 19 (COVID-19). Se caracteriza por presentar fiebre, tos, mialgias, diarrea, disnea y neumonía.¹⁻⁴

Cada día la cantidad de personas infectadas de COVID-19 alrededor del mundo aumenta. En América Latina y el Caribe, para el 22 de febrero de 2021, se han registrado más de 20 millones de casos positivos de COVID-19.^{5,6}

El Sistema Nervioso Central (SNC) al ser infectado por el COVID-19 desencadena la aparición de alteraciones neurológicas y psiquiátricas. Según investigadores de la Universidad de Oxford, la incidencia de trastornos mentales en pacientes afectados por COVID-19 es 18.1%, dentro de los cuales 5.8% corresponden al primer diagnóstico de un trastorno mental. Las manifestaciones mentales más frecuentes asociadas con esta nueva enfermedad han sido ansiedad, depresión, insomnio y déficit cognitivo.⁷

Hasta el momento no se encuentran publicados estudios en Guatemala que evidencien la aparición de manifestaciones mentales en pacientes post COVID-19, se ha hecho mucho auge en el impacto psicológico de la enfermedad en los trabajadores de la salud y la sociedad en general; sin embargo, se sigue investigando cada vez más sobre los efectos directos que este virus puede realizar sobre la psique de las personas afectadas por COVID-19.

Teniendo en cuenta que cada vez se ha hecho más evidente la aparición de pacientes preocupados que desarrollan manifestaciones mentales posterior al COVID-19, los cuales buscan en los médicos explicaciones ante este problema, surge la pregunta de investigación ¿Cuáles son las manifestaciones neuropsiquiátricas que presentan los pacientes post COVID-19 que llegan a desarrollar un trastorno mental?

Es necesario recolectar y actualizar la información más relevante que se tiene sobre la forma en la que esta enfermedad puede causar daño a nivel cerebral, para identificar

tempranamente las manifestaciones mentales que puedan mostrar los pacientes post COVID-19. Estos conocimientos podrán ayudar al médico a participar de forma integral en la recuperación de las secuelas que presentan estos pacientes y evaluar la evolución en el tiempo de las manifestaciones clínicas de estos trastornos después de la infección.

Se realiza una monografía compilativa descriptiva por medio de una revisión bibliográfica utilizando los motores de búsqueda Hinari, Pubmed, BVS y Google Académico; durante los meses de febrero a junio del año 2021. Se establecieron criterios de búsqueda utilizando los descriptores “trastornos mentales”, “COVID 19”, “factores neurológicos”, “factores inmunológicos” y “factores endocrinos”; así como sus términos estandarizados en inglés (MeSH).

Se utilizaron fuentes bibliográficas en español e inglés, con información del año 2020 en adelante, coincidiendo con el momento en el que esta novedosa enfermedad fue descrita, sin excluir el apoyo de literatura no mayor de cinco años de antigüedad para complementar con términos y definiciones. A través de fichas bibliográficas y de trabajo electrónicas se compiló de forma clara y breve la información obtenida durante la búsqueda.

La siguiente monografía está conformada por cuatro capítulos, en los cuales se describen los factores neurológicos que desencadenan trastornos mentales en los pacientes post COVID-19, detallando los mecanismos que este virus utiliza para invadir y causar lesión a las células del tejido nervioso. Es presentada la información sobre los mecanismos y elementos inflamatorios involucrados en la expresión de trastornos mentales en los pacientes post COVID-19, describiendo el papel de la inmunidad innata y adaptativa, así como la participación de las diferentes sustancias pro inflamatorias en el daño encefálico. Se describen los factores endocrinos que influyen en la presentación de alteraciones del estado mental de los pacientes post COVID-19, el importante papel del cortisol en estos trastornos y el desequilibrio que presentan los neurotransmisores. Por último, se presenta un análisis de los datos recopilados que ayudan a comprender de mejor manera el tema central de esta monografía.

Objetivos

Objetivo general

Describir las manifestaciones neuropsiquiátricas que presentan los pacientes post COVID-19 que llegan a desarrollar un trastorno mental, durante el 2020.

Objetivos específicos

1. Describir los mecanismos neurológicos que presentan los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales.
2. Identificar los mecanismos inmunológicos que presentan los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales.
3. Describir los mecanismos endocrinos que presentan los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales.

Métodos y técnicas

Tipo de estudio: monografía de compilación.

Diseño: descriptivo.

Descriptores: se utilizaron los descriptores en ciencias de la salud (DeSC): “trastornos mentales”, “COVID-19”, “factores neurológicos”, “factores inmunológicos” y “factores endocrinos”; así como sus términos estandarizados en inglés (MeSH). Se relacionaron por medio de los operadores lógicos “AND” y “OR”, además de utilizar el operador “NOT” para evitar resultados asociados a la sociedad en general o trabajadores de salud.

Selección de fuentes de información: base de datos electrónicas: Access to Research in Health-HINARI, Pubmed, portal regional de la BVS, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Google Académico. Se utilizó el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 para complementar conceptos y definiciones. Como fuente nacional se consultó al portal virtual del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) del Gobierno de Guatemala.

Selección del material a utilizar: el proceso de búsqueda bibliográfica se basó en fuentes de información primarias, secundarias y terciarias. Entre las fuentes de información primaria se utilizaron artículos de revisión, informes científicos, meta análisis, apoyados por instituciones científicas. Las fuentes de información secundarias comprendieron literatura gris. Dentro de las fuentes de información terciaria se incluye al tablero virtual del MSPAS sobre la situación del COVID-19 en Guatemala.

Criterios de selección de las fuentes de información primaria: se utilizaron fuentes bibliográficas en inglés y español, con información del año 2020, incluyendo el uso de literatura no mayor de cinco años para complementar con definiciones y observaciones previas de relevancia dentro de esta monografía.

Los calificadores para cada DeCS, fueron los siguientes: para el DeCS “trastornos mentales” se utilizó “manifestaciones neurológicas”, “frecuencia”, “incidencia”, “coronavirus”, “población afectada”; para el DeCS “COVID-19” se utilizó “manifestaciones mentales”, “manifestaciones neurológicas”, “sistema nervioso central”, “inmunología”; para el DeCS “factores neurológicos” se utilizó “coronavirus”, “cerebro”, “neuroinflamación”, “gliosis”, “transmisión retrograda”, “bulbo olfatorio”; para el DeCS “factores inmunológicos” se utilizó “cascada inflamatoria”, “tormenta de citoquinas”, “neuroinflamación”, “inmunidad innata”, “inmunidad adaptativa”, “citoquinas”, “inflamación”; para el DeCS “factores endocrinos” se utilizó “hipotálamo”, “hipófisis”, “adrenal”, “cortisol”, “neurotransmisores”, “hormonas”.

Para cumplir con los criterios de inclusión de esta monografía, posterior a la delimitación con calificadores permitidos, se especificaron filtros de búsqueda para obtener mejores resultados, los cuales comprendieron: “COVID-19” AND “trastornos mentales” AND “Mecanismos neurológicos” OR “mecanismos inmunológicos” OR “mecanismos endocrinos” NOT factores sociales NOT factores psicológicos NOT población general NOT personal de salud. La población objetivo de las publicaciones fueron humanos adultos, de ambos géneros, afectados por COVID-19. Se le dio prioridad al meta análisis, revisiones sistemáticas y estudios de cohorte. Se tomaron en cuenta estudios de casos y controles.

Criterios de selección de fuentes de información secundaria y terciaria: se utilizaron libros reconocidos identificados con su Número Estándar Internacional de Libros (ISBN), pertenecientes a editoriales de prestigio. Se hizo uso de informes de organizaciones reconocidas en español y/o inglés.

Procesamiento y análisis: se revisó cada documento científico seleccionado, fueron utilizados los datos necesarios que responden a cada una de las preguntas de investigación, organizando las ideas principales y relevantes en notas digitales por separado. Posteriormente se reunieron y fue realizado un análisis de la información recolectada. Ordenando las ideas utilizando preguntas guía, se redactó el contenido seleccionado por capítulos y fue obtenido el producto final. Las fuentes de información fueron organizadas utilizando una tabla matriz de artículos clasificándolos por el tipo de estudio y su relevancia, según los resultados de búsqueda obtenidos para cada DeCS. La estrategia de búsqueda propuesta dentro de la investigación se detalla en el anexo número 1. A través de fichas bibliográficas y de trabajo electrónicas, se copió de forma clara y breve la información obtenida durante la búsqueda. Estos datos quedaron

almacenados en las fichas supra mencionadas para así poder regresar, cuando fue necesario, a fuentes de información importantes para completar las ideas fundamentales de la investigación. El gestor bibliográfico utilizado fue Mendeley.

Capítulo 1. Mecanismos neurológicos de los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales

Sumario

- 1.1. Infección del SNC por otros virus respiratorios
- 1.2. Infección del SNC por el COVID-19
 - 1.2.1. Neurotropismo del COVID-19
 - 1.2.2. Invasión neuronal por COVID-19
 - 1.2.3. Mecanismos patogénicos del COVID-19

Los coronavirus son virus descritos como causantes de infecciones leves del tracto respiratorio superior en humanos, que pueden llegar a causar afecciones severas del tracto respiratorio inferior, así como síntomas neurológicos debido a su neurotropismo. La pandemia iniciada en 2020 por el nuevo virus de la familia del coronavirus ha ocasionado varias muertes en todo el mundo y se han descrito secuelas dentro de las cuales se describen las neurológicas, por lo que se desarrolla los mecanismos por los que el virus ingresa el SNC y ocasiona dichas manifestaciones.⁸

1.1. Infección del SNC por otros virus respiratorios

Los coronavirus en la naturaleza afectan a seres humanos y animales. Su reservorio natural son los animales salvajes y pueden transmitirse a los humanos a partir de estos. El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los betacoronavirus, al igual que el virus respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), los cuales fueron responsables de la pandemia del SARS en 2002 y del MERS en 2012, respectivamente. El SARS-CoV-2 presenta 80% de similitud del material genético con el SARS-CoV y 50% con el MERS-CoV. Durante la pandemia de 2002 el SARS fue capaz de afectar a 8400 personas, con una mortalidad de 9.6%, por su parte el MERS infectó a 1940 personas, con una mortalidad de 36%.⁸⁻⁹

Los coronavirus humanos tienen el potencial de invadir al SNC, de afectar a neuronas y células gliales e inducir enfermedades neurológicas. Esto gracias a su afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) que se expresa en el tejido nervioso.¹⁰⁻¹¹

Los brotes de SARS y MERS, demostraron que aparecen síntomas neuropsiquiátricos a partir de infecciones virales agudas, ya sea durante el transcurso de la misma o bien como secuela.

Posterior a la pandemia de SARS y MERS se evidencio como secuelas neuropsiquiátricas la narcolepsia, crisis epilépticas, encefalitis, síndrome de Guillan Barre, entre otros síndromes neuromusculares y desmielinizantes. Un estudio realizado en pacientes confirmados o con sospecha de infección por MERS en 2012 estimó que de los pacientes que sobrevivieron al virus, 70.8% mostro alucinaciones y psicosis, 40% fue diagnosticado con un padecimiento psiquiátrico a su ingreso al hospital, en más de 50% se evidenció la presencia de algún grado de angustia psicológica. Las autopsias de pacientes afectados por SARS posterior a la pandemia de 2003, evidenciaron la presencia de material genético viral en la corteza cerebral y el hipotálamo.^{11,12}

Tomando en cuenta estas consideraciones y que el COVID-19 tiene una similitud genética apegada sus predecesores, podemos discutir que existe la probabilidad que esta nueva enfermedad cause un espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas similares y tenga el potencial de afectar a diferentes zonas cerebrales importantes en la regulación de las emociones y la conducta; sin embargo, aún no se conocen del todo estas manifestaciones o sus repercusiones que tendrán a largo plazo.

Existe la necesidad de estudiar con más profundidad los efectos neuropsiquiátricos del COVID-19. En la literatura encontrada no existe aún información clara sobre la forma en la que el COVID-19 podría causar estas manifestaciones, se describen mecanismos y procesos relacionados que se conocen con los coronavirus predecesores genéticamente relacionados.

1.2. Infección del SNC por COVID-19

EL COVID-19 tiene la capacidad de infiltrarse en el SNC, gracias a su afinidad al receptor ECA 2 que se expresa en las células del tejido nervioso. Ha sido posible detectar la presencia del virus en las estructuras nerviosas y vasculares relacionadas gracias a la secuenciación del genoma viral. Según investigaciones de González S y colaboradores, más de un tercio de los pacientes con COVID-19 tienden a desarrollar manifestaciones neurológicas, las cuales corresponden a lesiones del SNC, resultando en afectaciones del estado mental de los pacientes post COVID-19.^{13,14}

1.2.1. Neurotropismo del COVID-19

El COVID-19 presenta tropismo por el SNC. Las infecciones por coronavirus principalmente se diseminan a partir del ingreso del virus por el bulbo olfatorio, de aquí se

disemina a la región del tálamo y hacia el tallo cerebral, regiones responsables de la regulación cardiovascular y de la función respiratoria; el ingreso a esta región podría asociarse con el fallo ventilatorio que presenta el paciente afectado por COVID-19.^{9,15}

El COVID-19 tiene gran afinidad por los receptores de ECA 2, una proteína transmembrana mono carboxipeptidasa homóloga a ECA, cuya principal función es degradar la angiotensina II en Angiotensina 1-7; con efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y cardioprotectores. Estos receptores se encuentran en una gran variedad de localizaciones en el cuerpo, como las células epiteliales del sistema respiratorio, células de la mucosa del intestino, células tubulares del riñón, células del sistema linfático y retículo endotelial, neuronas, células de la neuroglia, astrocitos, microglía, y células endoteliales de los vasos sanguíneos del tejido nervioso.^{12,16,17}

El COVID-19 es capaz de adherirse de forma selectiva a ECA 2 por medio de su proteína espícula; luego, por medio de endocitosis mediada por bomba de protones endosomal y por el canal intercelular de dos poros sensible a NAADP, el virus ingresa a la célula para dar lugar a su ciclo de replicación viral.^{18,19}

Estudios realizados en ratones han demostrado que se produce muerte neuronal por la invasión del virus a través del neuroepitelio olfatorio. Este virus tiene la característica de ser neuroinvasivo ocasionando la inflamación del tejido del SNC.^{10,18,20}

Queda claro que el COVID-19 afecta al sistema nervioso, en particular al SNC. Las consecuencias al tejido nervioso de la invasión por este virus pueden ser catastróficas e irreversibles, lo que podría contribuir a las secuelas a largo plazo de la infección, de lo cual aún no se cuenta con evidencia científica específica para el COVID-19.

1.2.2. Invasión neuronal por COVID-19

El COVID-19 es capaz de diseminarse dentro del SNC por medio de varias vías. Se plantea que a partir del ingreso del virus al neuroepitelio del bulbo olfatorio se disemina a través de las conexiones sinápticas, por medio de una diseminación neuronal retrograda guiada por proteínas motoras dineína y kinesina, hacia otras regiones cerebrales. El virus se disemina en áreas de tálamo, el tallo cerebral, en regiones asociadas con la regulación del sistema cardiovascular y respiratorio, como los órganos circunventriculares, el órgano subfornical, núcleos paraventriculares, núcleos del tracto solitario y rostral ventrolateral.^{10,21,22}

El virus es capaz de invadir el SNC a partir del sistema nervioso entérico. El COVID-19 al afectar a la mucosa intestinal, es capaz de diseminarse a las terminaciones nerviosas de los nervios entéricos y por medio de diseminación axonal retrógrada invadir al SNC; esto sumado a los cambios neuroinflamatorios que conlleva la afección de la microbiota intestinal, contribuyen a la aparición de síntomas neurológicos y psiquiátricos por esta vía.^{4,18}

Recientemente se ha evidenciado que los coronavirus afectan primero a nervios periféricos y por medio de mecanismos de transferencia trans sináptica, invaden el SNC. Durante el período de latencia es probable que exista afección de las neuronas medulares. Debido a su gran similitud con los otros virus, surge la hipótesis que el COVID-19 tenga esta capacidad de neuroinfección.²³

El COVID-19 al tener contacto con los receptores de ECA 2 en el tejido endotelial de la microvasculatura cerebral, sumado a la acción de las citoquinas e interleucinas, puede llegar a causar cambios inflamatorios a la barrera hematoencefálica (BHE); aumentando su permeabilidad y favoreciendo el traspaso del virus, infectando directamente al tejido neuronal.^{24,25}

La vía hematógena es una vía alterna que podría estar involucrada en la infección del virus hacia el SNC. El movimiento lento de la sangre a través de los vasos sanguíneos cerebrales podría facilitar el acceso del virus hacia los receptores de ECA 2.^{3,24}

Este mecanismo se asocia con el daño endotelial que resulta por la infección del COVID-19 y que desencadena la aparición de complicaciones vasculares del SNC en fases agudas de la enfermedad.^{3, 23}

A pesar que se plantean varias propuestas en base a la poca evidencia que se posee y a lo demostrado con coronavirus anteriores; no se conoce una vía específica que explique como el COVID-19 invade al SNC. De igual manera existe un vacío de conocimiento sobre la forma en la que esta enfermedad podría causar alteraciones directamente en las células nerviosas, las cuales desencadenan en la disfunción de áreas encefálicas importantes relacionados con las emociones y la conducta.

1.2.3. Mecanismos patogénicos del COVID-19

Luego que el COVID-19 invade el tejido nervioso, desencadena una reacción de astrogliosis reactiva, activa a la microglía y desencadena una cascada de neuroinflamación masiva. La BHE aumenta su permeabilidad y pierde los mecanismos de defensa del tejido

nervioso, lo cual causa una pérdida de la homeostasis, dando como resultado la muerte neuronal.^{15,22}

La infección del tronco encefálico desencadena la muerte de neuronas quimio sensoriales, encargadas de la regulación de la ventilación y de la presión arterial, esto desencadena un síndrome de hipoventilación central que causa hipoxia cerebral.^{15,22}

Estos cambios inflamatorios e hipóxicos resultantes provocan daño directo en las neuronas del hipocampo y de la corteza cerebral.^{15,22} Estas regiones son importantes en la regulación del comportamiento y emociones, su afectación provocaría que los pacientes post COVID-19 expresen clínicamente alteraciones del estado mental que compliquen el resultado final de la enfermedad.

La eliminación del virus dentro del SNC es deficiente, debido a que este carece de los principales antígenos de histocompatibilidad y que la respuesta inmune está restringida a los linfocitos T citotóxicos. Esto sumando al daño hipóxico y vascular hace que la lesión neurológica sea persistente, sobre todo en los casos severos de COVID-19.^{18,25}

Las alteraciones neuropsiquiátricas de este virus pueden ser consecuencia de una lesión directa a las células del SNC debido a la invasión celular del virus, a hipoxia tisular, a respuesta inmune alterada, o bien, a la asociación de estos mecanismos.²⁰

El COVID-19 afecta de diferentes maneras a las células del tejido nervioso, ya sea por los cambios metabólicos celulares descritos o bien por las alteraciones del ambiente en el que se encuentran las células nerviosas, desencadenando en daños de la función mental de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Hay que recalcar la característica respuesta inmune del SNC ante el COVID-19, ya que se convierte un lugar susceptible a que esta enfermedad permanezca de manera latente, dando lugar a la posible reactivación y aparición de complicaciones neuropsiquiátricas posteriores; sin embargo, no se evidencian aún estudios que demuestren estas posibles complicaciones; este planteamiento surge a partir de la evidencia que se ha demostrado con otros coronavirus.

Los factores neurológicos son muy importantes en la aparición de alteraciones mentales en pacientes post COVID-19. El daño que puede causar directamente el virus a las células nerviosas hacen que las funciones mentales superiores se alteren de manera significativa.

Capítulo 2. Mecanismos inmunológicos de los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales

Sumario

- 2.1. Respuesta inmune del hospedero al COVID-19
 - 2.1.1. Inmunidad innata frente al COVID-19
 - 2.1.2. Inmunidad adaptativa celular frente al COVID-19
 - 2.1.3. Inmunidad adaptativa humoral frente al COVID-19
- 2.2. Afección del SNC por mecanismos inmunológicos propios del COVID-19
 - 2.2.1. Neuroinflamación
 - 2.2.2. Tormenta de citoquinas en el SNC por COVID-19

El sistema inmunológico es indispensable para combatir enfermedades, sin embargo, al ser el COVID-19 una enfermedad de nueva aparición, se generan muchas interrogantes sobre la manera en la que nuestro sistema inmunológico reaccionará; en la literatura se han descrito mecanismos en base a la poca evidencia científica que se tiene y en base a las respuestas inmunes generados por otros coronavirus genéticamente relacionados. En este capítulo se describe como esta respuesta al virus puede afectar indirectamente el SNC y causar aparición de síntomas neuropsiquiátricos.

2.1. Respuesta inmune del hospedero al COVID-19

Se han evidenciado relaciones multidireccionales entre los diferentes sistemas y las cualidades estructurales y dinámicas de la vinculación entre los sistemas: nervioso, endocrino e inmunológico. Aunque todavía se encuentra en estudio, estos tres sistemas se encuentran vinculados en los mecanismos patogénicos de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes post COVID-19.^{4,26}

El sistema inmunológico del ser humano combina toda una gama de células y mediadores para brindar inmunidad protectora contra los agentes infecciosos. Su intervención puede ser con reacciones tempranas, como en la inmunidad innata y, después, en un conjunto de respuestas celulares y humorales (inmunidad adaptativa), ambas decisivas en la defensa contra los gérmenes intracelulares.^{26,27}

El sistema inmune está separado en inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Todas las personas tienen sistemas de defensa innata que son funcionales al nacer. El sistema inmune

adaptativo se desarrolla a medida que se está expuestos a patógenos y otras sustancias potencialmente dañinas a lo largo de la vida. La respuesta adaptativa recuerda al agente de exposiciones anteriores.²⁸

En el caso de COVID-19, al ser una enfermedad de reciente aparición, ataca a un sistema inmune que carece de memoria inmunitaria al agente patógeno, por lo cual el cuerpo humano recurre como primera línea de defensa a la inmunidad innata. La respuesta inmunológica excesiva y desregulada de esta primera línea puede ser responsable de una severa inmunopatología.^{29,30}

En la historia natural de la enfermedad por COVID-19 se han evidenciado que la infección transcurre en 3 fases:

- Fase I: Infección temprana, replicación viral.
- Fase II: Patología pulmonar.
- Fase III: Inflamación y coagulopatía.^{27,28}

No se puede explicar aún del todo el amplio espectro inmunológico de la enfermedad, durante la fase uno y dos la respuesta inmune adaptativa es requerida para la eliminación del virus y prevenir la progresión de la enfermedad.²⁶

Existe dificultad para explicar con claridad la manera en que la inmunidad innata y adaptativa puede desencadenar las severas complicaciones que se presentan en los pacientes afectados por COVID-19, pero se ha generalizado que su capacidad nociva deriva en una respuesta inmunológica descontrolada, que para los sistemas orgánicos pueda ser tan dañina al punto de comprometer la vida.

En el contexto de las alteraciones al estado mental, lo relevante es la inflamación local y la injuria de sustancias inflamatorias que puede causar esta enfermedad en el tejido nervioso, resultando en manifestaciones clínicas que comprometen a las diferentes estructuras encefálicas. Comprender los principales mecanismos inmunológicos involucrados es un reto para los profesionales de la salud.

2.1.1. Inmunidad innata al COVID-19

Luego que el virus entra a la célula, y subsecuentemente libera su material genético, es reconocido por receptores de la inmunidad innata intracelulares, como el receptor tipo Toll 7 (TLR7), Retinoic-acid inducible gene I (RIG-1) y melanoma differentiation-associated protein 5

(MDA 5); activando una cascada de señalización, lo que conduce a la expresión de Interferón (IFN) tipo I α y β , cuyo objetivo es interferir en la replicación viral. El IFN no solo actúa para controlar las infecciones virales, sino también para programar la respuesta inmunitaria adaptativa.^{9,21,28,31}

Por otra parte, los antígenos virales pueden ser procesados por las células presentadoras de antígeno mediante su complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC-I), presentándolos al receptor de célula T (TCR) del linfocito T CD8+, lo cual conlleva la liberación de sus enzimas proteolíticas.^{9, 21,31}

Al mismo tiempo, comienza la síntesis incrementada de mediadores proinflamatorios como: Interleucina (IL)-1B (activación de neutrófilos y pirógeno endógeno), IL-6 (activación de neutrófilos), IL-7 (diferenciación de linfocitos T), IL-8 (activación de neutrófilos), IL-9 (factor de crecimiento para linfocitos), IL-10 (suprime la proliferación y producción de citosinas de linfocitos) y factor de necrosis tumoral (TNF)- α (activa la respuesta de neutrófilos e incrementa la síntesis de PCR).^{9,21,28}

2.1.2. Inmunidad adaptativa celular al COVID-19

Es probable que el COVID-19 infecte a linfocitos T, macrófagos y células dendríticas derivadas de monocitos. La destrucción directa de los linfocitos por el virus podría contribuir a la linfopenia observada en estos pacientes.^{9,28,32} Esta característica se plantea a partir del hecho que los linfocitos T expresan en su superficie receptores ECA 2.

Los linfocitos T CD4 + y T CD8 + en particular, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar el combate contra los patógenos con riesgo de autoinmunidad o inflamación abrumadora. Los T CD4 + promueven la producción de anticuerpos específicos contra el virus mediante la activación de células B T-dependientes.^{9,32}

Los linfocitos T CD8 + son citotóxicos y pueden matar a las células infectadas por el virus, estas representan, aproximadamente, 80% del total de células infiltrativas en el intersticio pulmonar.⁹ Estos linfocitos desempeñan un papel vital en la eliminación de los coronavirus en las células infectadas; sin embargo, al intentar eliminar a este virus pueden causar lesiones hísticas importantes, sobre todo cuando atacan al SNC.

Las células T cooperadoras producen citosinas proinflamatorias a través de la vía de señalización del factor NF-kB; así, las citosinas IL-17 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de

infección con inflamación y activación de cascadas de citosinas y quimiocinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β y la Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP)-1.^{9, 32,33}

2.1.3. Inmunidad adaptativa humoral al COVID-19

En cuanto a la inmunidad humoral, se ha descrito que, en el plasma de pacientes convalecientes, las células B producen anticuerpos específicos dirigidos a la glucoproteína S del SARS-CoV-2. La activación de los linfocitos B, localizados en áreas extrafoliculares y foliculares de tejidos linfoides difusos, comienza cuando partículas del virus SARS-CoV-2 son reconocidas por las IgM e IgD de su membrana; de igual manera los linfocitos T CD4⁺ activan a estos linfocitos B y se generan anticuerpos específicos contra el virus. En primera instancia se producen inmunoglobulina M (IgM) y posteriormente inmunoglobulina G (IgG).³⁴

Los pacientes con enfermedad grave exhiben mayores niveles de IgG y títulos más altos de anticuerpos totales asociados con peor pronóstico. Los anticuerpos IgG específicos del COVID-19 se producen en la etapa aguda tardía, aproximadamente 2 semanas desde el inicio de los síntomas.^{9,31,35}

La inmunidad humoral juega un papel muy importante en la fase tardía de la infección, ya que genera anticuerpos capaces de prevenir re infecciones futuras; sin embargo, es muy limitado el conocimiento actual sobre la respuesta humoral ante el COVID-19. Se ha planteado que existen anticuerpos específicos contra las proteínas de superficie del virus o de su nucleocápside, sin embargo, los estudios revisados no confirman aún estos planteamientos; esto se basa en evidencias demostradas en las infecciones por SARS y MERS.

2.2. Afección del SNC por mecanismos inmunológicos propios del COVID-19

Según la evidencia con otros coronavirus, la respuesta inmune inicia con la activación de receptores de reconocimiento de patrones expresados en células huésped, como lo son el TLR-7, RIG-I, MDA-5 y stimulator of interferon genes (STING). El COVID-19 es capaz de evadir la respuesta inmune inicial y diseminarse dentro del SNC, desencadenando una respuesta de inflamación localizada, exacerbada por los factores inflamatorios circulantes en el organismo.³⁰

2.2.1. Neuroinflamación

Los coronavirus son capaces de infectar a los macrófagos, astrogliá y microglía. Las células gliales secretan factores proinflamatorios: IL-6, IL-12, IL-15 y TNF α ; de manera que conducen a un estado de inflamación crónica, responsable del daño cerebral.^{9,24,36}

Aunque la capacidad neuroinvasiva del COVID-19 se desconoce, la vía hematógena podría estar facilitada por la interrupción de la BHE asociada a la tormenta de citoquinas, infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC.^{9,21,37}

El aumento masivo de factores proinflamatorios en la circulación sanguínea daña la BHE, una vez en el cerebro, las moléculas inflamatorias periféricas y las células inflamatorias provocan neuroinflamación.^{9,10}

2.2.2. Tormenta de citoquinas en el SNC por COVID-19

En la infección por COVID-19 se ha evidenciado un síndrome de liberación masiva de citoquinas, llamado tormenta de citoquinas. Este altera la permeabilidad vascular, produce coagulopatía y tiene un efecto proinflamatorio a nivel del SNC.⁹

Se presume que el síndrome es causado por una disminución del IF-1, lo que favorece la respuesta de linfocitos Th2; así como la elevación de TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra entre otras; los cuales aumentan la liberación de más citoquinas proinflamatorias.³⁸

La liberación masiva de citoquinas, quimiocinas y otras señales inflamatorias provoca una ruptura de la BHE, que a su vez amplía el proceso inflamatorio, pues activa los TLR de la microglía y los astrocitos, promoviendo la neuroinflamación y alterando la homeostasis. El daño funcional cerebral a esta neuroinflamación explica la aparición de síntomas cognitivos y conductuales.^{9,24}

Los mecanismos inmunológicos juegan un papel muy importante en la aparición de trastornos mentales en pacientes afectados por COVID-19. La inmunidad humoral y celular sistémica, la liberación de citoquinas pro inflamatorias y la característica respuesta inmune del SNC producen cambios significativos en el tejido nervioso; los cuales desencadenan la aparición de alteraciones mentales en pacientes post COVID-19.

Capítulo 3. Mecanismos endocrinos de los pacientes post COVID-19 que favorecen el desarrollo de trastornos mentales

Sumario

- 3.1. Afección del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal por el COVID-19
- 3.2. Incremento del cortisol en pacientes post COVID-19
- 3.3. Afección de la respuesta a neurotransmisores por COVID-19

Las variaciones en los niveles hormonales y las alteraciones en los neurotransmisores son elementos endocrinos que ocasionan la aparición de manifestaciones psiquiátricas como ansiedad, depresión, psicosis o confusión; en los pacientes post COVID-19. Este capítulo aborda estos factores, explicando la sobre activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal por COVID-19 y las alteraciones metabólicas que sufren los neurotransmisores por efecto de esta enfermedad. Estudios a largo plazo de la afección del eje HHA por el COVID-19 aún no se encuentran disponibles. La información detallada son planteamientos basados con la poca información que actualmente se maneja y la experiencia previa con otros coronavirus.

3.1. Afección del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal por el COVID-19

Las células del hipotálamo y la hipófisis expresan en su superficie el receptor ECA 2, por lo que podrían ser estructura cerebrales afectadas por los coronavirus. Leow M y et al en 2005 evaluaron a 61 sobrevivientes de SARS a los tres meses de su recuperación, observando daño del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) en 40% de los casos. En estudios de autopsia de pacientes infectados por COVID-19 se ha identificado material genético de este virus, junto con edema y degeneración neuronal en el hipotálamo.^{4,37}

Además de las afecciones directas sobre el SNC que puede causar el COVID-19, se debe añadir el estrés físico y psicológico excesivo sobre este sistema; lo que conduce a la activación del eje HHA, aumentando el estado neuroinflamatorio.^{4,37}

En estudios científicos y la experiencia clínica se ha manifestado que los pacientes afectados por COVID-19 tienden a presentar mayores niveles de estrés psicológico. Esta enfermedad se vuelve un problema psicosocial, en donde entra en juego el temor del paciente de infectar a sus seres amados, a verse afectada la actividad laboral que desempeña y muchos otros estresores; todo esto suma al estado de sobre activación del eje HHA, amplificando la respuesta inflamatoria y el daño subsecuente.

El estrés generado por la infección por COVID-19 hace que el núcleo paraventricular del hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP). Estas hormonas activan a la hipófisis anterior y secreta hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual estimula a la corteza suprarrenal y favorece la producción de corticoesteroides, en especial el cortisol.^{4,37}

Los pacientes afectados por COVID-19 tienen un estado de hiperactividad del eje HHA secundario a la tormenta de citoquinas. Este fenómeno sucede por la pérdida de la retroalimentación negativa que ejerce el eje HHA sobre el sistema inmunológico. Se pierde la regulación de los mediadores inflamatorios por la producción sostenida de citoquinas proinflamatorias. El grado de disfunción de esta retroalimentación negativa está íntimamente relacionada con el pronóstico de los padecimientos mentales en pacientes afectados por COVID-19, correspondiendo a una disfunción psiconeuroinmunoendocrina.^{4,37}

3.2. Incremento de cortisol en pacientes post COVID-19

Se ha demostrado que el estrés psicológico juega un papel importante en el riesgo y la severidad de las afecciones respiratorias superiores. El proceso inflamatorio se encuentra influenciado por estresores psicológicos, lo que desencadena la liberación de neuropéptidos proinflamatorios, siendo el más importante la hormona liberadora de corticotropina; esto provoca la activación del sistema HHA y resulta en la activación del sistema nervioso autónomo y aumento de los glucocorticoides, en especial del cortisol.³⁹

El cortisol es el producto final del eje HHA, importante en la respuesta neuroendocrina al estrés. Existe evidencia de que el cortisol se encuentra considerablemente elevado en pacientes que fallecieron por COVID-19, en comparación con los sobrevivientes. Las infecciones severas por COVID-19 se relacionan con altos niveles de cortisol y, por consiguiente, con un aumento significativo de los síntomas de ansiedad o depresión.³⁹

Cualquier situación estresante en la vida de un paciente con COVID-19 puede hacer que aumente la gravedad de su enfermedad. La gran variedad de estresores psicológicos que se han presentado durante esta pandemia han hecho que aumente la cantidad y frecuencia de problemas psiquiátricos.

Se han demostrado que el estrés sostenido altera la respuesta inmune debido a que se produce un estado de desensibilización de los tejidos al cortisol.³⁹

3.3. Afección de la respuesta a neurotransmisores por COVID-19

La inflamación que se presenta en el SNC produce cambios en el metabolismo y acción de los neurotransmisores, afecta la plasticidad neuronal y provocando cambios estructurales y funcionales del cerebro, dando lugar así a alteraciones en la cognición y la conducta.⁹

El estrés causado por una infección, activa a los RLT de las células nerviosas, lo cual estimula al factor de transcripción NF- κ B y en conjunto con otras citoquinas y factores proinflamatorios, da lugar al aumento de IL-1 β y IL-6; esto favorece a la aparición de síntomas depresivos. El aumento de la transcripción de NF- κ B, se relaciona con un aumento del daño al endotelio vascular cerebral y por consiguiente alteración de la permeabilidad de la BHE.⁴⁰

El incremento de las concentraciones de IL-1 y de IL-6, causado por el estrés producido por la afección del COVID-19, estimula a los receptores glutamatérgicos NMDA y del ácido amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Este incremento en la concentración de interleucinas disminuye la expresión de los receptores GABA-A neuronales, provocando un aumento de la excitabilidad reversible.⁴⁰

El COVID-19 puede relacionarse con las depresiones vasculares, porque en primera instancia existe un déficit noradrenérgico, que progresa a un déficit serotoninérgico. Estos fenómenos dan lugar a que se manifieste depresión clínica en pacientes afectados por COVID-19.^{39,41}

Los mediadores hormonales afectados durante el curso del COVID-19 causan alteraciones en las sinapsis nerviosas, lo cual desencadena en problemas mentales para los pacientes afectados por esta enfermedad. Directamente el COVID-19 es capaz de alterar el metabolismo y liberación de los neurotransmisores en las comunicaciones neuronales. El papel de los mecanismos endocrinos es muy importante para dar lugar a la aparición de trastornos mentales en pacientes post COVID-19.

Capítulo 4. Análisis

El COVID-19 es una nueva enfermedad que se cree surgió de la transmisión desde un animal hacia el ser humano, a pesar que emergió en una localidad reducida de China, fue capaz de diseminarse de forma rápida alrededor del mundo, convirtiéndose en una pandemia con severas consecuencias. El COVID-19 presenta características virales que facilitan la infección a diversas células dentro del organismo, su afinidad por el receptor ECA 2 lo hace muy virulento. El tejido nervioso no se encuentra exento de los efectos por esta infección.⁸

El virus causante del COVID-19 posee en su superficie proteínas espículas que permiten adherirse de manera selectiva a los receptores ECA 2, estos se encuentran distribuidos en varios tejidos del organismo. En el pasado, gracias a las infecciones por SARS y MERS ha sido posible evidenciar la importancia que tienen estos receptores en las infecciones por coronavirus, que explican la manera en la que estos virus pueden causar una gran variedad de manifestaciones clínicas.³⁴

La evidencia con los coronavirus previos permitió demostrar que los pacientes que padecieron de SARS y MERS presentaron manifestaciones neurológicas y mentales, lo cual refleja el daño que puede existir hacia el tejido encefálico, gracias a la afinidad del virus a los receptores ECA 2 encefálicos y los factores inflamatorios y endocrinos involucrados. Por tanto, los mecanismos que causan lesión encefálica del COVID-19 se han propuesto como modelos en base a los estudios de otros coronavirus; tratando de dar respuesta a interrogantes que hacen falta de resolver debido al reciente surgimiento del virus.³⁸

La propia infección del SNC por COVID-19 desencadena la aparición de síntomas neuropsiquiátricos. Esto sumado al hecho que durante la pandemia actual se han vivido una gran cantidad de situaciones y estresores psicosociales (ansiedad anticipatoria), que ha dado como resultado la pérdida de la salud mental de la población afectada por COVID-19.^{4,10,25} El padecer esta enfermedad ha hecho que los pacientes perciban un cambio importante en su estilo de vida, lo cual les genera una serie de tensiones psicológicas, lo cual aumenta el riesgo de presentar manifestaciones psiquiátricas y desarrollar trastornos mentales.

Estudios realizados con sobrevivientes de COVID-19 han demostrado que de los pacientes que fueron afectados por esta enfermedad, 42% presentaron ansiedad, 40% insomnio, 28% síntomas de trastorno de estrés postraumático y 20% síntomas obsesivos-compulsivos y 31% otros síntomas depresivos (más de un síntoma podía presentarse en el mismo paciente). Es necesario aclarar que síntoma es definido como la percepción subjetiva de enfermedad y que

la presencia de algún “síntoma psiquiátrico” no es sinónimo de trastorno mental.^{7,13,25} En la mayoría de literatura y estudios revisados se ha llegado a la conclusión que los síntomas más frecuentes en los pacientes post COVID-19 son ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas; sin embargo en otros estudios se ha hecho énfasis en los síntomas de estrés post traumático y el insomnio; los cuales podrían ser parte del espectro de manifestaciones que pueden presentar estos pacientes.

Según el DSM-5 “un trastorno mental es un síndrome caracterizado por una alteración clínicamente significativa del estado cognitivo, la regulación emocional o el comportamiento de un individuo, que refleja una disfunción de los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que subyacen en su función mental. Habitualmente los trastornos mentales van asociados a un estrés significativo o una discapacidad, ya sea social, laboral o de otras actividades importantes”.⁴²

Es difícil definir los trastornos mentales que aparecen en los pacientes post COVID-19, ya que de por si la información que se maneja sobre las manifestaciones mentales es poca, la de los trastornos mentales es menor y, por ende, esta es una necesidad de estudio actualmente. Comprender las secuelas mentales, más allá de los síntomas, ayudará de mejor manera a los médicos a brindar un tratamiento integral a los pacientes que fueron afectados por esta enfermedad.

La aparición de alteraciones del estado mental por COVID-19 es de origen multicausal. Se ha descrito la intervención de mecanismos biológicos, psicológicos y sociales. La respuesta del cuerpo humano ante el COVID-19 involucra una estrecha relación entre el sistema nervioso, endocrino e inmunológico. Se ha evidenciado que los principales mecanismos que causan esta afección pueden ser: el daño directo causado por el virus sobre las células nerviosas que se encuentran en el SNC, el impacto de los mediadores inflamatorios liberados por la tormenta de citoquinas sobre el SNC, el efecto del cortisol sobre los componentes del SNC y los cambios en el metabolismo y la respuesta de los diferentes neurotransmisores.⁹

Aunque aún no se conoce con exactitud el mecanismo específico por medio del cual el COVID-19 puede llegar a infectar al SNC, se plantea que presenta neurotropismo y afinidad por el tejido cerebral, similar a lo sucedido con otros coronavirus, provocando daño neuronal directo y alteraciones del estado mental.¹⁵ Se postula que el virus puede ingresar por medio de la invasión directa del SNC o a través de la migración desde tejidos periféricos.^{20,43}

La infección del COVID-19 al SNC desencadena una reacción de neuroinflamación, aumentando la permeabilidad de la BHE, alterando la homeostasis y desencadenando así la

muerte del tejido nervioso.^{9,36} Es relevante hacer alusión a las observaciones de cadáveres de pacientes afectados por SARS, ya que se evidencia muerte del tejido nervioso localizado en el hipocampo, estos resultados podrían contribuir a la aparición de enfermedades neurodegenerativas en estos pacientes; lo cual podría suceder en pacientes que son afectados por COVID-19.³⁴

Comprender en este momento la forma directa en la que el virus llega al cerebro ha sido complicada por varios factores, en especial por el hecho que estas investigaciones han quedado un poco de lado por la emergencia mundial en la que actualmente vivimos; la prioridad es encontrar soluciones eficaces y rápidas a esta enfermedad. Sin embargo, no se ha dejado de todo olvidado ya que varios autores interesados han estudiado estas características, lo cual ha enriquecido el conocimiento que actualmente se tiene; se espera que en un futuro próximo las investigaciones enriquezcan mucho más estos saberes.

La respuesta del sistema inmune está mediada por la inmunidad innata y adaptativa. Al no tener memoria inmune contra el COVID-19, este sistema en primera instancia recurre a la inmunidad innata. Una respuesta excesiva y desregulada de esta línea de defensa se relaciona con la severa respuesta inflamatoria que se presenta en el COVID-19. La respuesta inmune adaptativa es requerida para la erradicación del virus y detener la progresión de la enfermedad.⁹

Los coronavirus al infectar a las células de la glía y microglía cerebral son capaces de secretar factores proinflamatorios que conducen a un estado de inflamación local, dando lugar a la aparición de una gran variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas, en función de las áreas encefálicas más afectadas.³⁶

Las afecciones del SNC en conjunto con la tensión y el estrés psicológico que se presenta en los pacientes afectados por COVID-19 dan lugar a una activación excesiva del eje HHA, que da como resultado el aumento del cortisol. El cortisol favorece a un estado de mayor inflamación sistémica. La experiencia que se ha tenido con otros procesos virales e infecciones respiratorias han demostrado que el aumento de cortisol es directamente proporcional con la severidad de los síntomas de ansiedad y depresión, por lo que se deduce que el aumento de este cortico esteroide está involucrado en la aparición de alteraciones del estado mental de pacientes post COVID-19.^{30,44}

Secundario a la neuroinflamación que se presenta en los pacientes post COVID-19, se desarrollan cambios en el metabolismo y acción de neurotransmisores, lo cual interfiere con la comunicación neuronal. Aparece un déficit de noradrenalina y serotonina, causando alteraciones de la cognición y la conducta.⁴⁰

Cada vez son más los descubrimientos que se hacen sobre este nuevo virus, hasta el momento se desconoce el mecanismo específico por medio del cual el COVID-19 llega a infectar al sistema nervioso central y causa la variedad de manifestaciones mentales con las que se le ha relacionado. Su estudio futuro será de mucha relevancia para que la comunidad científica comprenda más sobre este nuevo virus. Este es un momento en el que muchos aspectos del COVID-19 se desconocen, pero se han hecho esfuerzos para comprender mecanismos fisiopatológicos básicos de esta enfermedad.⁴⁵

Las secuelas mentales de la infección de este virus cada vez se hacen más notorias. En diversos estudios y en la práctica clínica se evidencia que los pacientes afectados por COVID-19 se muestran cada vez más ansiosos, deprimidos, con problemas de cognición, entre otras manifestaciones; las cuales son generadas por las alteraciones biológicas cerebrales que genera esta enfermedad. Se considera necesario la documentación de dichas manifestaciones en la práctica médica para utilizarlas en estudios futuros. Como se menciona al principio, aún no se encuentran disponibles registros en Guatemala que evidencien las manifestaciones psiquiátricas que presentan los pacientes post COVID-19.⁴⁵

Las complicaciones neuropsiquiátricas emergentes comparten alteraciones bioquímicas, fisiológicas e inflamatorias con la enfermedad por COVID-19; estas complicaciones van en ascenso con su correspondiente impacto negativo sobre la salud mental, tanto en corto como a largo plazo. Por lo que es importante la detección de estas secuelas posteriores a la recuperación de los pacientes COVID-19.⁴⁶

Conclusiones

Los mecanismos neurológicos que favorecen la aparición de trastornos mentales en pacientes afectados por COVID-19 son el neurotropismo que presenta el SARS-CoV-2 hacia los receptores de ECA2 en la superficie de las células del tejido nervioso; por tanto, existe lesión celular y afección de áreas encefálicas específicas involucradas en la regulación de la conducta y el estado mental, esto da lugar a la aparición de ansiedad, depresión, alteraciones cognitivas, entre otras.

Ante la infección por COVID-19 el sistema inmune responde de varias maneras para evitar la progresión de la enfermedad y eliminar al virus del organismo. Los mecanismos involucrados en este proceso de defensa son capaces de producir alteraciones del estado mental. Los factores proinflamatorios liberados producen lesiones inflamatorias y alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, alterando la homeostasis cerebral, produciendo muerte neuronal en regiones encefálicas relacionadas con el adecuado funcionamiento mental. La inmunidad celular puede inducir la muerte de neuronas infectadas con el virus. Las características inmunológicas del sistema nervioso central hacen que sea un lugar donde el virus puede permanecer durante mucho tiempo de manera latente, esto indicaría que pueden existir secuelas neurológicas y mentales a largo plazo.

Dentro de los mecanismos endocrinos que favorecen la aparición de trastornos mentales en pacientes afectados por COVID-19, se resalta el importante papel del cortisol, como producto final de hiperactividad del eje HHA provocada por pérdida de la retroalimentación negativa que ejerce el eje HHA sobre el sistema inmunológico en pacientes afectados por COVID-19, correspondiendo a una disfunción psiconeuroinmunoendocrina.

Recomendaciones

A médicos de atención primaria: realizar una evaluación neurológica y del estado mental en pacientes post COVID 19 para identificar a personas con afecciones neurológicas o con síntomas sugestivos de ansiedad, depresión, trastornos del sueño, entre otros y poder referir al especialista correspondiente.

Al personal médico en general: dar un seguimiento estricto a largo plazo del paciente post COVID-19, ya que estudios previos demuestran que su sintomatología neuropsiquiátrica puede empeorar a largo del tiempo y llegar a complicaciones severas, inclusive el suicidio.

A los diferentes centros de atención de salud destinados a la atención de pacientes COVID-19: integrar equipos multidisciplinarios, debido a la disfunción psiconeuroinmunoendocrina que surge en estos pacientes, con el objetivo de identificar y tratar a tiempo síntomas neuropsiquiátricos, y evitar su evolución a trastornos mentales severos.

Referencias bibliográficas

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 [citado 26 Ene 2021]; 382:1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
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* [en línea]. 2020 [citado 26 Ene 2021]; 382(8): 727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
3. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Virus* [en línea]. 2020 Mar [citado 26 Ene 2021]; 12(4): 372-89. doi: 10.3390/v12040372
4. Tam Burga MJ, Aguilar Rivera W. Factores de riesgo biopsicosociales de la salud mental y trastornos mentales en el contexto COVID-19. *Rev Latinoam Psiquiatr* [en línea]. 2020 [citado 2 Feb 2020]; 1 (19): 13-21. Disponible en: http://www.apalweb.org/docs/revista_APAL_19.pdf
5. COVID-19 en el mundo: La pandemia supera los 111 millones de contagiados en todo el planeta. *Cubadebate* [en línea]. 2021 Feb [citado 22 Feb 2021]; salud: [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2021/02/21/covid-19-en-el-mundo-la-pandemia-supera-los-111-millones-de-contagiados-en-todo-el-planeta/>
6. Statista [en línea]. Nueva York: Statista research and analysis; 2021 [actualizado 22 Feb 2021; citado 22 Feb 2021]. Número de casos confirmados de coronavirus (COVID-19) en América Latina y el Caribe al 22 de febrero de 2021 por país; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19-america-latina-caribe-pais/>
7. Taquet M, Sierra L, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* [en línea]. 2020 Nov [citado 26 Ene 2021]; 8(2): 130-40. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
8. Enaa J, Wenzel RP. Un nuevo coronavirus emerge. *Rev Clin Esp (Barc)* [en línea]. 2020 [citado 15 Jul 2021] 220 (2): 115-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130265/>

9. Rodríguez Quiroga A, Buiza C, Álvarez MA, Quintero J. COVID-19 y salud mental. *Medicine* [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2021]; 13 (23): 1285-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.010>
10. Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* [en línea]. 2020 [citado 14 Mayo 2021]; 92 (6): 552-5. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
11. Bender del Busto J, Mendieta Pedroso M, León Castellón R, Hernández Toledo L. Manifestaciones psiquiátricas en relación con la infección por el SARS-CoV-2. *An Acad Cienc Cuba* [en línea]. 2020 [citado 17 Jul 2021]; 10 (3). Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/923>
12. Huarcaya J. Consideraciones sobre la salud mental en la pandemia de COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [en línea]. 2020 [citado 24 Ene 2021]; 37 (2): 327-34. Disponible en: <https://scielosp.org/pdf/rpmesp/2020.v37n2/327-334/es>
13. González García S, Garófalo Gomez N, González Quevedo A, Mezquia N. Infección por COVID-19 y accidente cerebrovascular. *Rev Cubana Invest Bioméd* [en línea]. 2021 [citado 17 Jun 2021]; 40 (1): e884. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086403002021000100014&lng=es
14. Machhi J, Herskovitz J, Senan A. La historia natural, la patobiología y las manifestaciones clínicas de las infecciones por SARS-CoV-2. *J Neuroimmune Pharmacol* [en línea]. 2020 [citado 13 Mayo 2021]; 15: 359–86. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
15. Ezpeleta D, García Azorin D editores. Manual COVID-19 para el neurólogo general [en línea]. Madrid: Ediciones SEN; 2020 [citado 12 Mayo 2021]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/2020/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
16. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [en línea]. 2003 [citado 3 Mayo 2021]; 426: 450-4. DOI <https://doi.org/10.1038/nature02145>
17. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* [en línea]. 2003 [citado 3 Mayo 2021]; 87 (5): E1-9. doi: [10.1161/01.res.87.5.e1](https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1)

18. Monroy Gómez J, Torres Fernández O. Efectos de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en el sistema nervioso ¿Qué esperar del SARS-CoV-2?. Biomed [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2021]; 40 Suppl. 2: S173-9. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5682>
19. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda J, Dieguez Guach R. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [en línea]. 2020 [citado 13 Mayo 2021]; 19 (2): e3254. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es
20. León Castellón R, Bender JE, Velásquez LC. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. An acad cienc med Habana [en línea]. 2020 Abr [citado 3 Mayo 2021]; 10 (2): [aprox. 6 pant.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760>
21. Serrano Castro PJ, Estivill Torrús G, Cabezudo García P, Reyes Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada?. Neurol [en línea]. 2020 Abr [citado 3 Mayo 2021]; 35 (4): 245-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>
22. Molano Franco D, Valencia A, Nieto V, Robayo I, Osorio Perdomo D. Encefalitis viral por COVID-19: reporte de caso. ACCI [en línea]. 2020 Nov [citado 3 Mayo 2021]; 21 (1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.005>
23. Carod Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID 19. Rev Neuro [en línea]. 2020 [citado 20 Ene 2021]; 70 (9): 311-22. Disponible en: <https://www.svnps.org/wp-content/uploads/2020/05/bx090311.pdf>
24. Steardo L, Steardo L, Verkhatsky A. Cara psiquiátrica de COVID-19. Psiquiatría Transl [en línea]. 2020 [citado 14 Mayo 2021]; 10: 261. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-00949-5>
25. Speth M, Singer Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier S, Sedaghat A. Mood, anxiety and olfactory dysfunction in COVID-19: evidence of central nervous system involvement?. Laryngoscope [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2021]; 130 (1): 2520-25. doi: [10.1002/lary.28964](https://doi.org/10.1002/lary.28964)

26. Ortiz Prado E, Escobar Espinosa C, Vásconez González E, Paz C, Espinosa P. Complicaciones neurológicas del COVID-19 (SARS-CoV-2) revisión de la literatura. *Rev ecuat neurol* [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2021]; 29 (2): 78-82. doi: 10.46997/revecuatneurol29200078
27. Izquierdo Zarazaga A, Delgado Parada E, Santamaría Núñez M, López Cruz A, Pardo Corral M, Ximénez Carrillo A. Hipótesis neuroinvasiva en un caso de delirium atípico en paciente con neumonía por COVID-19. *Psiquiatr Biol (España)* [en línea]. 2020 Oct [citado 3 Mayo 2021]; 28 (1): 34-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2020.10.001>
28. Pérez Vázquez D, Contreras Castillo E, Licon Limón P. Memoria inmunológica innata, la pieza faltante de la respuesta inmunológica. *Rev Esp Cienc Quim Biol* [en línea]. 2018 [citado 13 Mayo 2021]; 21 Suppl 1: S112-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revespciequibio/cqb-2018/cqbs181k.pdf>
29. Sorroza Rojas NA, Quizhpe Monar GM, Jinez Sorroza BE, Jinez Sorroza LD. El estrés y sus efectos en el sistema inmunológico. *RECIAMUC* [en línea]. 2019 [citado 13 Mayo 2021]; 2 (2): 97-113. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/81>
30. Acosta Viera A, Arellano Caro K, Norabuena Mautino F, Aldave Becerra J, Hilario Vargas J, Quesquen Ramirez L. COVID-19 y oftalmología: rol del sistema inmunitario. *An Facmed* [en línea] 2020 [citado 13 Mayo 2021]; 81 (2): 224-9. doi: <https://doi.org/10.15381/anales.v81i2.17807>
31. Peramo Álvarez FP, López-Zúñiga MA, López-Ruz MA. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med Clín* [en línea]. 2021 [citado 14 Mayo 2021]; 157:1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.023>
32. Arandía-Guzman J, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gac Med Bol* [en línea]. 2020 Dic [citado 14 Mayo 2021]; 43 (2): 170-8. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&lng=es.
33. García Monco JM. La afectación del sistema nervioso en Covid-19: manifestaciones clínicas y mecanismos fisiopatológicos. *An Real Acad Nacio Med* [en línea]. 2020 [citado 14 Mayo 2021]; 137 (2): 209-21. Disponible en: https://analesranm.es/wp-content/uploads/2020/numero_137_02/pdfs/rev14.pdf

34. Pastrian G. Bases genéticas y moleculares de COVID-19 (SARS-CoV-2) mecanismos de patogenia e inmunidad. *J Odontostomat* [en línea]. 2020 Sep [citado 17 Jul 2021]; 14 (3): 331-7. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=es
35. Bevacqua RJ, Perrone SV. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insuf Card* [en línea]. 2020 [citado 14 Mayo 2021]; 15 (2): 34-51. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v15n2_20/v15n2a03.pdf
36. Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: the role for glia. *Front Cell Neurosci* [en línea]. 2020 Nov [citado 3 Mayo 2021]; 14 (592214): 1-15. doi: 10.3389/fncel.2020.592214
37. Raony I, Figueiredo C, Pandolfo P, Giestal de Araujo E, Oliveira-Silva P, Savino W. Psycho-neuroendocrine-immune interactions in COVID-19: potential impacts on mental health. *Front Immunol* [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2021]; 11: 1170. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01170>
38. Lozada Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas de intervenciones terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [en línea] 2020 [citado 17 Jul 2021]; 37 (2): 312-9. doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
39. Ramezani M, Simani L, Karimialavijeh E, Rezaei O, Hajiesmaeili M, Pakdaman H. The role of anxiety and cortisol in outcomes of patients with COVID-19. *BCN* [en línea]. 2020 Abr [citado 3 Mayo 2021]; 11 (2): 179-84. doi: <http://dx.doi.org/10.32598/bcn.11.covid19.1168.2>
40. Talevi D, Socci V, Carai M, Carnaghi G, Faleri S, Trebbi E, et al. Mental health outcomes of the COVID-19 pandemic. *Riv Psichiatri* [en línea]. 2020 [citado 26 Ene 2021]; 55 (3): 137-144. Disponible en: <https://www.rivistadipsichiatria.it/archivio/3382/articoli/33569/>
41. Serrano García A, Montánchez Mateo J, Franch Pato CM, Gómez Martínez R, García Vázquez P, González Rodríguez I. Relación entre los niveles de interleucina 6 y depresión en pacientes afectados por Covid-19. *Med Clin* [en línea]. 2020 Dic [citado 3 Mayo 2021]; 156 (7): 332-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.11.010>
42. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5 TM [en línea]. Washington DC: Asociación Americana de Psiquiatría; 2014 [citado 13 Mayo 2021]. Disponible en:

<https://www.eafit.edu.co/ninos/reddelaspreguntas/Documents/dsm-v-guia-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf>

43. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medi* [en línea]. 2021 [citado 14 Mayo 2021]; 13 (33): 1917-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.05.005>
44. Cano F, Gajardo M, Freundlichd M. Eje renina angiotensina, enzima convertidora de angiotensina 2 y coronavirus. *Rev Chil Pediatr* [en línea]. 2020 [citado 3 Mayo 2021]; 91 (3): 330-8. doi: [10.32641/rchped.vi91i3.2548](https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i3.2548)
45. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest* [en línea]. 2020 [citado 14 Mayo 2021]; 130 (5): 2620-9. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>

Anexos

Anexo 1. Matriz de artículos utilizados y tipo de estudio

Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscador	Número de Artículos	Total
Todos los artículos y estudios	("trastornos mentales" AND "COVID 19" [DeCS])	Google Académico	1,010	2,199
	("mental disorders" AND "COVID 19" [Mesh])	BVS	377	
		Pubmed	608	
		Hinari	204	
Metanálisis	("trastornos mentales" AND "COVID 19" [DeCS])	Google Académico	70	152
	("mental disorders" AND "COVID 19" [Mesh])	BVS	7	
		Pubmed	7	
		Hinari	68	
Revisión Sistemática	("trastornos mentales" AND "COVID 19" [DeCS])	Google Académico	134	279
	("mental disorders" AND "COVID 19" [Mesh])	BVS	46	
		Pubmed	16	
		Hinari	83	
Revisión sistemática de estudios de cohorte	("trastornos mentales" AND "COVID 19" [DeCS])	Google Académico	10	101
	("mental disorders" AND "COVID 19" [Mesh])	BVS	18	
		Pubmed	9	
		Hinari	64	
Todos los artículos y estudios	("trastornos mentales" AND "factores neurológicos" [DeCS])	Google Académico	536	861
	("mental disorders" AND "neurological factors" [Mesh])	BVS	119	
		Pubmed	1	
		Hinari	205	
Metanálisis	("trastornos mentales" AND "factores neurológicos" [DeCS])	Google Académico	251	382
	("mental disorders" AND "neurological factors" [Mesh])	BVS	14	
		Pubmed	1	
		Hinari	116	
Revisión Sistemática	("trastornos mentales" AND "factores neurológicos" [DeCS])	Google Académico	224	394
	("mental disorders" AND "neurological factors" [Mesh])	BVS	47	
		Pubmed	0	
		Hinari	123	
Revisión sistemática de estudios de cohorte	("trastornos mentales" AND "factores neurológicos" [DeCS])	Google Académico	17	135
	("mental disorders" AND "neurological factors" [Mesh])	BVS	24	
		Pubmed	0	
		Hinari	94	
Todos los artículos y estudios	("trastornos mentales" AND "factores inmunológicos" [DeCS])	Google Académico	263	717
	("mental disorders" AND "immunological factors" [Mesh])	BVS	133	
		Pubmed	1	
		Hinari	320	

Metanálisis	("trastornos mentales" AND "factores inmunológicos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "immunological factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	259 3 1 163	426
Revisión Sistemática	("trastornos mentales" AND "factores inmunológicos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "immunological factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	244 6 0 164	414
Revisión sistemática de estudios de cohorte	("trastornos mentales" AND "factores inmunológicos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "immunological factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	8 3 0 157	168
Todos los artículos y estudios	("trastornos mentales" AND "factores endocrinos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "endocrine factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	421 167 96 749	1,433
Metanálisis	("trastornos mentales" AND "factores endocrinos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "endocrine factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	266 0 1 375	642
Revisión Sistemática	("trastornos mentales" AND "factores endocrinos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "endocrine factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	263 7 3 389	662
Revisión sistemática de estudios de cohorte	("trastornos mentales" AND "factores endocrinos" [DeCS]) ("mental disorders" AND "endocrine factors" [Mesh])	Google Académico BVS Pubmed Hinari	46 2 1 376	425

Fuente: elaboración propia según fuentes de información revisadas.

Anexo 2. Matriz de literatura gris utilizada

Tema de literatura	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
COVID-19 en el mundo: La pandemia supera los 111 millones de contagiados en todo el planeta	Periódico en línea Cuba debate	http://www.cubadebate.cu/noticias/2021/02/21/covid-19-en-el-mundolapandemia-supera-los111millonesdecontagiados-en-todo-el-planeta/	-	1
Número de casos confirmados de coronavirus (COVID-19) en América Latina y el Caribe al 22 de febrero de 2021 por país	Nueva York: Statista research and analysis	https://es.statista.com/estadisticas/1105121/numero-casos-covid-19america-latina-caribe-pais/	-	1
Manual COVID-19 para el neurólogo general	Sociedad española de neurología	https://www.sen.es/pdf/2020/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf	-	1
Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5 TM	Portal electrónico de la Asociación Americana de Psiquiatría	https://www.eafit.edu.co/ninos/redde-laspreguntas/Documents/dsm-v-guida-consulta-manual-diagnostico-estadistico-trastornos-mentales.pdf	1	1

Fuente: elaboración propia según fuentes de información revisadas.