

Artículo de revisión

Alteraciones neuropsiquiátricas de la enfermedad por COVID-19

González-González C. (1), Arvilla-Arce H.E. (2).

(1) Psicogeriatra. CAISAME Estancia Breve. SALME. SSJ; (2) Residente. CAISAME Estancia Breve. SALME. SSJ.

Resumen

La enfermedad por COVID-19 vino a cambiar la vida de todos los humanos. Inicialmente, los esfuerzos de los sistemas de salud se centraron en la enfermedad respiratoria como el padecimiento de mayor riesgo para la vida. No obstante, existen numerosas afectaciones en diferentes órganos, aparatos y sistemas, y el sistema nervioso no escapa al ataque de tan temido virus. Se habla de sintomatología neuropsiquiátrica, durante y después de la enfermedad.

Los cambios inflamatorios en el Sistema Nervioso Central mediado por citoquinas explicarían la presencia de daño funcional y estructural del SNC y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos; así mismo, estos cambios inflamatorios se encuentran en otras patologías psiquiátricas en condiciones naturales.

Se ha documentado a través de diversos estudios clínicos la presencia de depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, Delirium, psicosis y trastornos neurocognitivos en los pacientes que sufren COVID 19 o después de su recuperación. El estar enterados de estas complicaciones nos permitirá darles tratamiento y evitar secuelas en los pacientes recuperados de COVID-19.

El presente artículo tiene como propósito brindar un panorama amplio de las complicaciones neuropsiquiátricas de los pacientes con COVID-19 encontradas en los diferentes estudios clínicos realizados a nivel mundial.

Palabras clave: Covid-19, Delirium, Depresión, Ansiedad, Psicosis.

Abstract

The recent COVID-19 has had an impact on the lifestyle of everyone. Initially, health care system prioritized the pulmonary distress as the key feature of the pandemic, being the highest mortality indicator. However, we know today the multiple repercussions found on various organs and systems, including the Central Nervous System. We are addressing neuropsychiatric symptoms both during acute and recovery phase of COVID-19.

Inflammatory distress on the Central Nervous System caused due to cytokines would explain the establishment of both functional and structural damage and the subsequent development of neuropsychiatric symptoms; likewise, this inflammatory process is similar to the one seen on other primary psychiatric disorders.

There have been several clinical trials that have documented the presence of depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, delirium, psychosis and neurocognitive disorders on patients with COVID-19, both during acute and recovery phase. Being aware of this outcome will be useful on managing these disorders and possibly prevent the aftermath on patients during the recovery phase of COVID-19.

The present article is an attempt on providing a broader overview on the neuropsychiatric complications on patients with COVID-19 found across various studies conducted worldwide.

Key words: COVID-19, Delirium, Depression, Anxiety, Psychosis

Introducción

El síndrome respiratorio agudo por coronavirus SARSCOV2, considerada la primera pandemia del siglo XXI, es ocasionada por un coronavirus de la familia

Coronaviridae (virus ARN monocatenarios). A diferencia de las enfermedades ocasionadas por los otros virus de la familia de los coronavirus, la infección y diseminación

viral están asociadas con la afectación de los diferentes órganos, y la afectación multiorgánica va más allá del síndrome respiratorio, por esa razón se le denomina enfermedad por COVID-19.¹

En diversos estudios se ha encontrado una alta morbilidad de manifestaciones psiquiátricas en pacientes infectados por virus respiratorios. Desde padecimientos agudos: ansiedad, depresión, alteraciones del dormir, falla cognitiva y delirium; hasta exacerbación o recaída en padecimientos crónicos como la esquizofrenia, trastorno bipolar, demencia, síndrome de fatiga crónica, trastorno de estrés postraumático, etc.¹

Apenas estamos observando y estudiando las manifestaciones neuropsiquiátricas por COVID-19; una revisión sistemática de 2020 que comparó la pandemia de COVID-19 con la del SARS y MERS, encontró similitudes en su diseminación, vía de contagio, signos y síntomas en sus casos, que llevarían a presentar frecuencia similar de manifestaciones psiquiátricas encontradas en los pacientes enfermos por COVID-19; entre las más frecuentes serían trastornos de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño y estrés.¹ No obstante, hacer un análisis detallado de las alteraciones neuropsiquiátricas nos brinda a los médicos de la segunda o tercera línea de acción, la posibilidad de atender y corregir las secuelas que están deteriorando la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes que se recuperan de tan terrible enfermedad.

Por lo tanto, el propósito del presente artículo es brindar un panorama amplio de las diferentes afecciones neuropsiquiátricas, con el propósito de que los actores involucrados en la atención de los pacientes enfermos por COVID-19 estén preparados para atender las secuelas o complicaciones neuropsiquiátricas de esta enfermedad, considerada la primera pandemia del siglo XXI.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para padecer alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes que padecen COVID-19 se pueden dividir en factores de riesgo directos, factores sociales y biológicos. Entre los factores de riesgo directos se encuentran: severidad de la enfermedad, niveles altos de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) y de interleucina 1b, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, uso de corticosteroides e hidroxiclороquina durante el tratamiento.² Los factores de riesgo sociales asociados a alteraciones neuropsiquiátricas fueron: discriminación o estigmatización del enfermo, muerte de un miembro de la familia durante el último año, (nula

o limitada) convivencia con niños y autopercepción de la enfermedad.² Por último, los factores biológicos descritos son: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular y enfermedad hepática.³

Fisiopatología

Los mecanismos fisis y psicopatológicos relacionados con las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con COVID-19 son poco conocidos. Se han propuesto dos diferentes vías de afección del sistema nervioso central (SNC): acción directa y acción indirecta.¹

a) Acción directa (infección directa del virus en el sistema nervioso central)

Los coronavirus humanos entran en el SNC a través de la circulación sistémica o mediante conexiones sinápticas y diseminación neuronal retrógrada.

El SARS-CoV-2 entra en la célula después de unirse a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2) con la internalización endocítica subsiguiente. La infección viral del cerebro puede tener múltiples consecuencias neurológicas y psiquiátricas, contribuyendo tanto a la fase aguda de la enfermedad como a sus posibles secuelas. La distribución tisular de la ECA-2 puede no ser suficiente para explicar el tropismo viral, por lo que es probable que estén involucrados otros mecanismos en los que se incluye el transporte axonal. La ruta directa a través de las neuronas puede ocurrir al menos por dos vías: los nervios olfatorios y el sistema nervioso entérico. Por la vía hematológica, los virus ingresan al menos por dos mecanismos: a través de los leucocitos infectados que atraviesan la barrera hematoencefálica transportando los virus al cerebro, y por medio de infección directa de las células endoteliales microvasculares cerebrales que expresan ECA-2.¹

b) Acción indirecta

La afección indirecta del SNC ocurriría mediante la confluencia de diferentes vías: por un lado, la propia respuesta inmune del organismo del huésped al virus, por la existencia de encefalopatía tóxica aguda asociada con una infección grave o como consecuencia de los efectos tóxicos y nocivos del propio tratamiento médico.¹

Papel de los mediadores inflamatorios en la neuropatología
El mecanismo patogénico de la infección por COVID-19 involucra la activación de la cascada inflamatoria, junto con la liberación de las citoquinas al organismo. Probablemente el aumento masivo de factores pro

inflamatorios en la circulación sanguínea dañen la barrera hematoencefálica, lo cual causa el daño funcional. Una vez en el cerebro, los mediadores y células inflamatorias provocan una neuroinflamación, alterando la homeostasis e induciendo muerte neuronal. Se ha propuesto que la

cascada de citoquinas sea el mecanismo clave del daño pulmonar y la letalidad de los pacientes infectados. Estos niveles elevados de citoquinas encontrados en el COVID-19 son semejantes a los presentes en algunos trastornos psiquiátricos, tal como lo describe el cuadro 1.^{1,4}

Cuadro 1.
**Alteraciones bioquímicas y neuroendócrinas de la enfermedad por Covid-19
y los trastornos psiquiátricos comórbidos. (1,4,5)**

Padecimiento	Alteraciones en los Neurotransmisores	Alteraciones hormonales	Mediadores pro inflamatorios
Enfermedad por Covid-19	Desregulación de la liberación de noradrenalina, acetilcolina, serotonina y glutamato.	Activación del Eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).	Aumento masivo de Interleucina 6 (IL 6).
Depresión	Alteración de los niveles de neurotransmisores: Noradrenalina, serotonina, dopamina, disminución de la sensibilidad de los receptores B.	Activación del Eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).	Aumento de Interleucina 1 (IL1).
Ansiedad	Disminución de los niveles de serotonina, desregulación de la liberación de noradrenalina, alteración funcional del GABA.	Activación del Eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).	Respuesta inflamatoria sostenida.
Psicosis	Hiperactividad dopaminérgica, desregulación de noradrenalina y glutamato.	Disminución de las concentraciones de hormona luteinizante y foliculoestimulante.	Disminución de la producción de interleucina 2 por los linfocitos T.
Delirium	Disminución de los niveles de acetilcolina, desregulación de la liberación de noradrenalina, serotonina y glutamato.	Las alteraciones hormonales derivadas de los padecimientos que están causando el delirium.	Aquellas alteraciones de los padecimientos que desencadenan el delirium.

Al impacto de la infección por SARSCoV-2 se añade el estrés físico y psicológico excesivo sobre SNC, lo que termina por estimular el eje HHA, agravando más el estado neuroinflamatorio. Cuando se activa el eje HHA, el núcleo paraventricular del hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP). La CRH y la AVP activan la adenohipófisis para secretar hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que a su vez estimula la corteza suprarrenal, aumentando la producción de corticoesteroides. La activación de la HHA ocurre en también en patologías que involucran un proceso inmunológico/inflamatorio como la ansiedad y la depresión. La activación del eje HHA por citoquinas inflamatorias desencadena un aumento en la producción de glucocorticoides, lo que hace posible que el aumento de citoquinas en pacientes por COVID-19 desencadene hiperactividad del eje HHA, que por una disfunción en la retroalimentación negativa del eje HHA no pueda

reducir la producción de mediadores inflamatorios y esta disfunción perpetuará el error con las consecuencias metabólicas deletéreas para la salud del paciente con COVID-19 y sus comorbilidades psiquiátricas.⁴

Delirium

Se define como disminución en la calidad de la atención (fijar, centrar, mantener o desviar la atención) y la conciencia, de inicio súbito, con una alteración cognitiva adicional (memoria, orientación, lenguaje y percepción), de curso fluctuante, cuyo origen es una condición médica.⁶

En un estudio realizado en el Reino Unido por Varatharaj y cols., se encontró una frecuencia de 23% de Delirium en la población estudiada (124 pacientes con COVID-19).⁷ Otro estudio en Italia, de Liguori C. y cols., con una muestra de 103 pacientes, encontró que 23 (22.3%)

de ellos presentaron síndrome confusional.⁸ Si bien son escasos los estudios que documentan el cuadro confusional, por analogía con otros padecimientos respiratorios, empíricamente podemos considerar que la frecuencia es mayor a lo reportado en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Trastornos depresivos

La depresión es conceptualizada como un estado de ánimo bajo de por lo menos dos semanas de evolución, acompañado de desinterés, anhedonia, y síntomas físicos como hipoxia, pérdida de peso, insomnio e hipersomnia, y alteraciones cognitivas: como dificultad para atender, concentrarse y lentificación del pensamiento, que en conjunto originan deterioro funcional.⁶

Los trastornos del estado ánimo son frecuentes. La tasa de prevalencia a lo largo de la vida es entre 5 y 17 %. Asociada a otras comorbilidades médicas, la prevalencia aumenta. Dada la similitud de la respuesta inflamatoria entre la enfermedad por COVID-19 y la depresión, es de esperarse una asociación mayor que otros trastornos neuropsiquiátricos; sin embargo, existen pocos estudios que evalúan la presencia de sintomatología depresiva durante o después de la enfermedad por COVID-19.⁹ En los estudios publicados que estudian la asociación, encontramos que en el Reino Unido Varatharaj A. y cols. describen una prevalencia de trastornos afectivos del 17 %;⁷ en China, Zhang y col. reportaron una prevalencia entre 29.2% de una muestra de 205 participantes; Hu Y. y cols. incluyeron 85 pacientes: 39 (45.9%) de ellos sufrieron síntomas depresivos;¹⁰ Liu D., en una muestra mayor (675 pacientes), encontró que 443 (65.7%) de ellos aseguraron padecer sintomatología depresiva. (3) En otro estudio italiano, de Liguori C. y cols., la prevalencia de depresión fue de 37.8 %.⁸

Finalmente, en la revisión de Krishnamoorthy, la tasa de síntomas depresivos fue mayor en pacientes con COVID-19 (42%; intervalo de confianza IC del 95%: 28-57%), seguida de los trabajadores de la salud (25%; IC 95%:19-32%) y población general (24%; IC 95%: 14-36%).¹¹

Si bien es clara la asociación entre COVID-19 y síntomas depresivos, aún no podemos afirmar sólidamente dicha relación, ya que son pocos los estudios y las muestras revisadas son pequeñas (el estudio más grande incluyó 675 pacientes), por lo que la indagación en este campo apenas comienza.

Todos los pacientes que tuvieron niveles altos de marcadores inflamatorios (Interleucina 1B y proteína c reactiva) fueron más propensos a sufrir depresión, durante la fase activa de la enfermedad o en el periodo de recuperación.^{2,3}

Trastornos de ansiedad

Se define como una sensación de presión difusa, desagradable y vaga, acompañada de síntomas neurovegetativos como cefalea, diaforesis, taquicardia, opresión torácica, malestar epigástrico e inquietud, y se manifiesta por la incapacidad de estar sentado o de pie durante mucho tiempo.⁶

La ansiedad como término genérico agrupa varios padecimientos: la ansiedad de separación, la ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad social y otros.⁶

Dos padecimientos (la ansiedad generalizada y el trastorno de pánico) que comparten como núcleo psicopatológico la expectancia aprensiva, han sido asociados en varios estudios a la enfermedad por COVID-19: Hu Y. y cols., en un estudio de 85 pacientes, reportó una frecuencia de síntomas de ansiedad en 33 (dejar 1 espacio) (54.1%) pacientes.² Guo Q y cols., en un estudio comparativo de 103 caos y 103 controles, reportó síntomas de ansiedad en 59 (55.3%) de los casos.¹² El estudio más grande realizado en China fue el de Liu D. y cols., el cual, en una muestra 675 pacientes, encontró que 288 (42.7%) pacientes presentaron síntomas de ansiedad.³ Para finalizar, en la revisión de Krishnamoorthy la tasa de síntomas de ansiedad fue mayor en pacientes con COVID-19 (37%; IC del 95%: 19-57%), seguida de la población general (26%; IC 95%:20-32%) y trabajadores de la salud (24%; IC 95%: 16-32%).¹¹

Trastornos psicóticos

Trastorno caracterizado por marcada alteración de la conducta, del pensamiento (ideas delirantes) y presencia de alucinaciones, que en conjunto le dificulta mantener un adecuado contacto con la realidad y afrontar las demandas de la vida diaria, siempre en un contexto de estado de conciencia íntegro.⁶

En un estudio realizado en la gran Bretaña por Varatharaj y cols., que incluyó a 125 pacientes, 10 de ellos presentaron síntomas psicóticos de inicio posterior a la presentación de COVID-19,⁷ así mismo, en un estudio retrospectivo que

incluyó 10 pacientes, todos presentaron sintomatología psicótica, 6 con desorientación, 4 con alucinaciones auditivas y 1 con alucinaciones visuales, sin embargo, la metodología retrospectiva del estudio nos impide diferenciar si se trataba de verdaderos síntomas psicóticos o delirium.

En resumen, parece que los síntomas psicóticos corresponden a psicosis secundarias a múltiples factores de riesgo, como el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, presencia de enfermedad severa, uso de corticoesteroides y el uso de hidroxiclolorquina.

Trastorno de estrés postraumático

Se define, en primer lugar, por la exposición a un acontecimiento traumático, ya sea de manera directa, por la presencia de daños a otros, o bien, por ser informado de un suceso de este tipo, y en segundo lugar, por el cuadro sintomático derivado de dicha experiencia: la reexperimentación persistente del acontecimiento, la conducta de evitación cognoscitiva, emocional y conductual, el embotamiento afectivo y los síntomas de activación neurovegetativos.¹³

En una revisión de Raony y cols., (estudio de Bo Hian Xin) que incluyó una muestra de 714 pacientes, se demostró que 96.2% tuvo síntomas de estrés postraumático;⁴ Liu y cols., en 84 pacientes, reportaron una incidencia de 12.4% de síndrome de estrés postraumático; otro estudio de supervivientes al COVID-19 reportó una frecuencia de 28% para síntomas de TEPT.³ Por último, en la revisión de Krishnamoorthy, la tasa de síntomas de TEPT fue mayor en pacientes con COVID-19 (96%; IC del 95%: 95-97%), seguida de la población general (15%; IC 95%:4-31%) y trabajadores de la salud (13%; IC 95%: 11-16%).¹¹

Otros trastornos neuropsiquiátricos

También se han reportado otros síndromes neuropsiquiátricos asociados al COVID-19, como el insomnio, falla cognitiva, síntomas obsesivo-compulsivos, etc. En el caso de la mala calidad del sueño fue mayor en los pacientes enfermos por COVID-19: en la revisión de Krishnamoorthy, la tasa de mala calidad de sueño fue mayor en pacientes con COVID-19 (82%; IC del 95%: 66-92%), seguida de los trabajadores de la salud (43%; IC 95%:28-59%) y la población general (34%; IC 95%: 12-60%).¹¹

Conclusiones

La enfermedad por COVID 19 ha marcado un paradigma en la respuesta de los sistemas sanitarios, la ciencia y la tecnología. Son pocos los países que han tenido un manejo ejemplar de la pandemia; en la inmensa mayoría de naciones estamos ante la emergencia de una enfermedad con múltiples complicaciones médicas durante el padecimiento activo y secuelas posteriores a la recuperación de los pacientes.

Las complicaciones neuropsiquiátricas que han sido documentadas con mayor frecuencia son los síntomas del TEPT, seguidos por la ansiedad y la depresión, dichos cuadros detectados con mayor facilidad; sin embargo, hay otras alteraciones como el estado confusional o Delirium y la psicosis, que alterarían la evolución y el pronóstico de los pacientes que enfermaron por COVID-19.

Al parecer, las complicaciones neuropsiquiátricas surgen como consecuencia de la respuesta inflamatoria directa mediada por citosinas del SNC, sin dejar de lado los estresores ambientales involucrados en la aparición de una pandemia tan apabullante. Las complicaciones neuropsiquiátricas emergentes comparten alteraciones bioquímicas, fisiológicas e inflamatorias con la enfermedad por COVID-19.

En conjunto, los datos extraídos de los estudios descritos indican que la infección por SARS-CoV-2 puede producir manifestaciones psiquiátricas que parecen ser desproporcionadas en relación con el grado de infección pulmonar o los efectos secundarios esperados de la terapia con corticoesteroides, con el correspondiente impacto negativo sobre la salud mental, tanto en el corto como en el largo plazo.

El estudio científico del coronavirus, su enfermedad y las complicaciones médicas derivadas está en ascenso; no obstante, los profesionales de la salud mental nos mantenemos a la saga en la detección de síntomas de ansiedad, depresión, estrés postraumático, psicosis, estado confusional, etc., por lo que urge documentar de forma sistematizada la presencia de la sintomatología de nuestro quehacer para poder ayudar a nuestros pacientes víctimas de la primera pandemia del siglo XXI.

Correspondencia: Dr. Cesar González González

cesar_gonzalez_gonzalez@msn.com.

Av. Zoquipan 1000 A, colonia Zoquipan., Zapopan, Jalisco.

Referencias bibliográficas

1. Rodríguez-Quiroga A, Buiza C, Álvarez de Mon y Quintero J. COVID-19 y salud mental. *Medicine* 2020; 13 (23): 1285-1296.
2. Hu Y, Chen Y, Zhen Y, You C, Taqn Y, Hu L, et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 89: 587-593.
3. Liu D, Baumeister R, Veileux J, Cheng 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 research* 2020; 292: 113297.
4. Raony Í, de Figueiredo CS, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Oliveira-Silva Bomfim P, & Savino W. (2020). Psycho-neuroendocrine-immune interactions in COVID-19: potential impacts on mental health. *Frontiers in Immunology* 2020; 11:1170.
5. Sadock BJ, Sadock VA and Ruiz P: Kaplan & Sadock Manual de psiquiatría clínica. Wolters Kluwer, 2018.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
7. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollack TA, Tenorio E. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7 (10): 875-882.
8. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Lanetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 88: 11-16.
9. Rogers J, Chesney E, Oliver D, Pollak T, 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. *The Lancet Psychiatry* 2020; 7 (7): 611-627.
10. Zhang J, Zeng H, Zhang S, Du Q, Jian T et al. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 87:49-50.
11. Krishnamoorthy Y, Nagarajan R, Saya GK & Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research* 2020; 293: 113382.
12. Guo Q, Zheng Y, Shi J, Wang J, Li G, Li C, et. al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain, behavior, and immunity* 2020; 88:17-27.
13. González-González C. Actualidades en la fisiopatología del trastorno por estrés postraumático (TEPT). *Salud Jalisco* 2018; 1 (2): 128-134.