



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE
LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ
PSIQUIATRIA

EVOLUCIÓN DE SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN PACIENTES CONVALECIENTES POR
COVID-19 DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN
EN MÉXICO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA:
DIEGO ARMANDO CORONEL MANZO

TUTOR PRINCIPAL
DOCTORA EN CIENCIAS MONICA FLORES RAMOS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS NATASHA ÁLCOCER CASTILLEJOS
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

DOCTOR EN CIENCIAS JESÚS RAMIREZ BERMÚDEZ
DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO SÚAREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA
CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL:

Resumen Estructurado	pp. 4
Marco Teórico	pp.5
Capítulo I. Conocimiento actual sobre la enfermedad por SARS-CoV-2	pp.5
1.1 Aspectos epidemiológicos, emergencia en la salud pública global y factores de riesgo.....	pp.5
1.2 Cascada inflamatoria, afección al sistema respiratorio y neurológico.....	pp.6
1.2.1 Respuesta inflamatoria tras la infección por COVID-19.....	pp.6
1.2.2 Síndrome de tormenta de citoquinas como predictor de gravedad.....	pp.9
1.2.3 Comorbilidades médicas y su relación con COVID-19.....	pp.9
Capítulo II. Manifestaciones clínicas en la enfermedad aguda y síntomas neuropsiquiátricos	pp.11
2.1 Cuadro clínico, síntomas de gravedad, abordaje y diagnóstico.....	pp.11
2.1.1 Síntomas de enfermedad grave por COVID-19.....	pp.12
2.1.2 Marcadores serológicos de inflamación y predictores de mortalidad.....	pp.13
2.2 Síntomas psiquiátricos en la fase aguda de la infección.....	pp.15
2.3 Índices inflamatorios y su relación con síntomas psiquiátricos.....	pp.17
2.4 Complicaciones neurológicas debido a infección grave y supervivencia.....	pp.19
2.5 Síntomas psiquiátricos derivados del tratamiento farmacológico.....	pp.20
Capítulo III. Secuelas de la enfermedad por SARS-CoV-2	pp.21
3.1. Factores psicosociales adversos relacionados a la pandemia por COVID-19.....	pp.21
3.2 Evolución de sintomatología psiquiátrica y su relación con la respuesta inflamatoria del COVID-19.....	pp.24
3.3 Alteraciones cognitivas a largo plazo asociadas con infecciones virales.....	pp.26
3.4 Conocimiento actual sobre COVID-19 y su relación con síntomas afectivos y cognitivos a largo plazo.....	pp.28

Justificación.....	pp.31
Capítulo IV. Metodología.....	pp.32
1. Diseño de investigación.....	pp.32
2. Planteamiento del problema.....	pp.32
3. Pregunta de investigación.....	pp.32
4. Objetivo general y objetivos específicos.....	pp.32
5. Hipótesis.....	pp.33
6. Población de estudio.....	pp.34
7. Identificación y operacionalización de variables.....	pp.36
8. Instrumentos de medición.....	pp.43
9. Estrategias metodológicas.....	pp.45
10. Plan de análisis de resultados.....	pp.47
11. Recursos humanos, materiales y financieros necesarios.....	pp.48
12. Consideraciones éticas y de bioseguridad.....	pp.48
13. Cronograma de actividades.....	pp. 50
Capítulo V. RESULTADOS.....	pp.51
Capítulo VI. DISCUSIÓN.....	pp.60
Capítulo VII.CONCLUSIONES.....	pp.65
Referencias bibliográficas	pp.66
Abreviaturas.....	pp.73
Anexos.....	pp.74

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción. Desde el inicio de la pandemia se han publicado múltiples estudios acerca del desarrollo de complicaciones multisistémicas ocasionadas por la enfermedad y dentro de estas se encuentran las manifestaciones neuropsiquiátricas, las cuales se han reportado en sobrevivientes hasta en un 59%. Sin embargo, se desconoce la evolución de estos síntomas durante la hospitalización ni los factores de riesgo relacionados con su presentación. Este estudio pretende comparar la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con COVID-19 hospitalizados tanto a su ingreso y previo a su egreso en un hospital de tercer nivel de atención en México.

Objetivo: comparar la evolución de síntomas neuropsiquiátricos, tales como depresión, ansiedad, delirium y deterioro cognitivo, en pacientes con COVID-19 al ingreso y previo a su egreso hospitalario.

Hipótesis: al comparar la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en un grupo de pacientes con COVID-19 existirá una diferencia en las escalas clinimétricas que informen sobre síntomas de depresión, ansiedad, delirium y deterioro cognitivo durante su evolución hospitalaria, en relación con el grado de elevación de marcadores inflamatorios y las categorías de severidad clínica.

Métodos. Diseño: Estudio comparativo, de procedimiento, observacional, longitudinal y prolectivo. Población de estudio: Hombres y mujeres hospitalizados por COVID-19 confirmada por PCR. Periodo de reclutamiento: De diciembre de 2020 a diciembre del 2021. Sitio: Área de reconversión por COVID-19 en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" Sujetos: 86 pacientes. Variables sociodemográficas: Edad, sexo, estado civil, ocupación, años de escolaridad, días de estancia hospitalaria. Clínicas: Obesidad, diabetes mellitus, requerimiento de intubación endotraqueal, CALL Score, COVID Gram score. Tratamiento con cloroquina, tratamiento con esteroides. Bioquímicas: ALT, AST, DHL, PCR, VSG, Ferritina, Dímero D, Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas. Variables de desenlace: depresión (BDI), ansiedad (BII), delirium (CAM) y deterioro cognitivo (MoCA).

Resultados: en total, 81 pacientes realizaron evaluaciones clinimétricas al ingreso y previo al egreso hospitalario. La frecuencia de síntomas reportados fueron en orden de frecuencia deterioro cognitivo (82.5%), ansiedad (59.2%), depresión (36.9%) y delirium (24.3%), los cuales mostraron una tendencia a la disminución. Las fallas cognitivas en orden de presentación fueron en los dominios de recuerdo diferido, atención y habilidades visoespaciales/ejecutivas. Los marcadores inflamatorios se correlacionaron con los síntomas; el conteo de leucocitos para la depresión ($p=0.05$), los niveles de procalcitonina para la ansiedad ($p=0.05$), los niveles de PCR, DHL y Dímero D de para el deterioro cognitivo ($p=0.05$). Los días de estancia fueron un predictor para los síntomas de depresión ($p<0.01$), el sexo femenino y los niveles de procalcitonina para los síntomas de ansiedad ($p<0.01$), del deterioro cognitivo para el delirium ($p<0.01$). La edad, el requerimiento de intubación endotraqueal y los síntomas de depresión fueron predictores para el deterioro ($p<0.01$). Finalmente el deterioro cognitivo y la presencia de delirium se asociaron con una menor sobrevida ($p=0.04$).

Conclusiones: a lo largo de la hospitalización, la evolución de los síntomas psiquiátricos mostró una tendencia a la disminución, sin embargo una proporción sustancial de pacientes persistió con síntomas afectivos, alteraciones en la consciencia y fallas cognitivas aún previo al egreso. Los marcadores inflamatorios guardaron una relación con la presentación de los síntomas y el género, los días de estancia hospitalaria, así como el requerimiento de ventilación mecánica predijeron la persistencia de los mismos y la sobrevida del paciente.

Palabras clave: COVID 19, depresión, ansiedad, delirium, deterioro cognitivo, marcadores de inflamación.

Capítulo I. Conocimiento actual sobre la enfermedad por SARS-CoV-2

1.1 Aspectos epidemiológicos, emergencia en la salud pública global y factores de riesgo.

En diciembre del 2019, ocurrieron muchos casos de neumonía sin explicación en Wuhan, China, los cuales se extendieron rápidamente por el resto del mundo. Posteriormente se confirmó que dicho brote fue causado por un nuevo coronavirus (CoV), el cual compartía síntomas similares a los del CoV del síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) en 2003 y que ambos compartían el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Por lo tanto, este virus se llamó SARS-CoV-2, y en febrero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró la enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 (1).

En México, hasta el mes de enero del 2023, se reportaron 7,674,905 casos positivos estimados, con un total de 345 mil defunciones. La proporción de casos positivos de acuerdo con el sexo, fue un 46.5 % hombres y en un 53.4 % para mujeres. Los pacientes fueron atendidos de forma hospitalaria 9.7 % y de forma ambulatoria un 90.2%. El rango de edad con mayores casos ha sido de entre 20-25 años, pero el rango de edad que ha requerido en mayor frecuencia atención hospitalaria ha sido el de 60-65 años. Se reportaron como comorbilidades principales hipertensión (11.8%), obesidad (9.5%), diabetes (8.7%) y tabaquismo (5.4%). La letalidad estimada fue del 7.8% y una tasa de incidencia de hasta 198.2 x 100,000 habitantes de acuerdo a la región geográfica (2).

Dentro de los factores de riesgo que predisponen a la infección grave se encuentran las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y obesidad. La incidencia de enfermedades críticas también es mayor entre los hombres que entre las mujeres, así como entre personas mayores de 65 años que entre personas más jóvenes (3). Otros factores de riesgo incluyen enfermedad hepática crónica, enfermedad renal terminal e inmunosupresión (4). La tasa de mortalidad depende de la edad, con el riesgo más bajo observado entre los menores de 19 años (0-

0.1%), y 20-54 años (0.1-0.8%), los cuales aumentaron gradualmente y afectaron del 1.4 al 4.9% en el grupo de 55-74 años, 4.3-10.5% entre las personas de 75-84 años, con la tasa de mortalidad más alta de 10.4-27.3% en las personas ≥ 85 años (5).

La transmisión ocurre principalmente persona a persona a través de gotitas respiratorias, que generalmente se liberan cuando una persona infectada tose o estornuda. Debido a que las gotas generalmente caen dentro de unos pocos metros, la probabilidad de transmisión disminuye si las personas permanecen separadas al menos 2 metros (6). El periodo de incubación post-infección es de alrededor de 4 a 8 días. Aunque las gotas respiratorias son consideradas la principal ruta de transmisión, también se ha reportado la transmisión feco-oral, la transmisión vertical en el embarazo y la transmisión a través del epitelio conjuntival (7). El modelado de la estimación de propagación del SARS-CoV-2 sugiere que el número de reproducción básica (R_0) varía de 2.2 a 5.7 casos de transmisión por persona infectada de acuerdo a la población (8).

1.2 Cascada inflamatoria, afección al sistema respiratorio y neurológico.

1.2.1 Respuesta inflamatoria tras la infección por COVID-19.

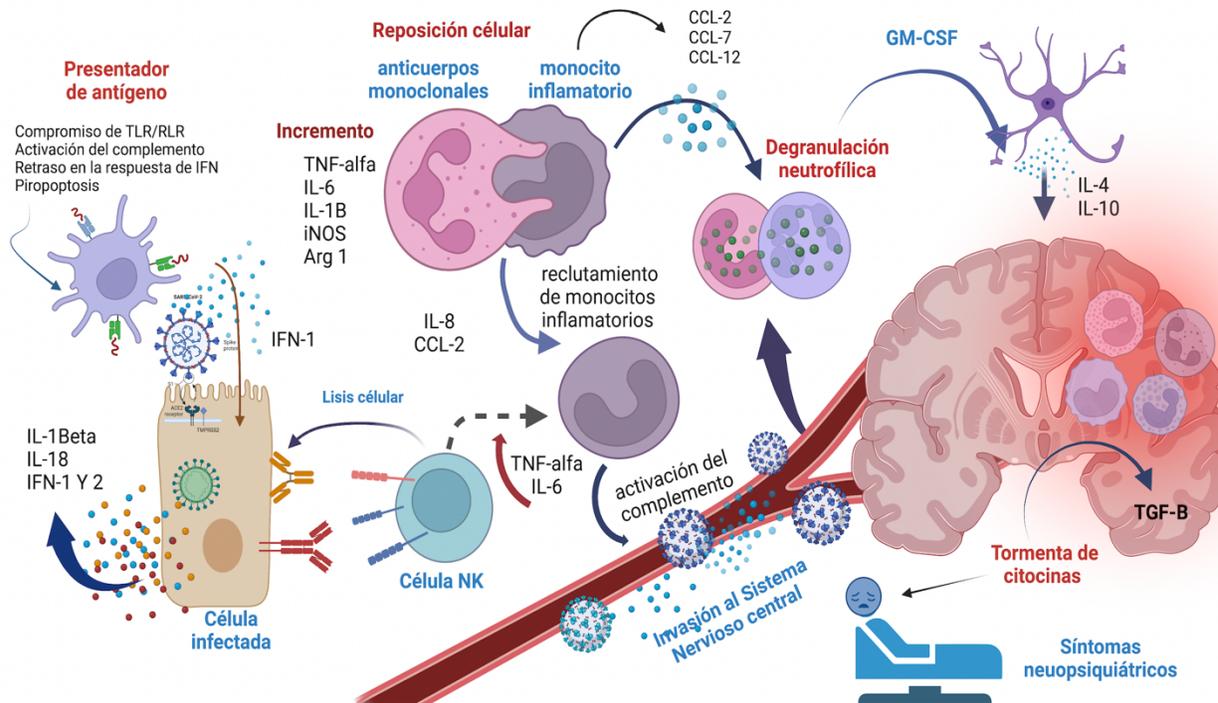
Los coronavirus tales como SARS-CoV-2, han desarrollado varios mecanismos de virulencia para inhibir la inducción y señalización del Interferón 1 (IFN-1), así como evitar la activación de las vías de receptor de reconocimiento de patrones PRR o RLRs). Lo anterior puede ser logrado al asimilar el ARNm del huésped o por medio de la interacción entre las proteínas virales y las cascadas de señalización. Para evitar la liberación de IFN-1, las proteínas de coronavirus inhiben varios pasos de la transducción de señales que unen las subunidades de su receptor a las proteínas transductoras de señal. Por lo que de forma concordante la

imposibilidad de provocar una respuesta temprana de IFN-1 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (9).

Dentro de las respuestas mieloides desreguladas que potencialmente impulsan a los síndromes característicos del SARS-CoV-2 se ha encontrado afluencia significativa de células T CD4⁺ activadas, productoras de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y monocitos inflamatorios, los cuales promueven el aumento de los niveles de citocinas y quimiocinas en los pulmones, la disminución en la permeabilidad alveolar, así como la fuga vascular, que finalmente culminan en enfermedad letal (10). Los macrófagos inflamatorios derivados de monocitos pueden amplificar las respuestas disfuncionales por medio de la activación del complemento, daño a la respuesta del IFN y engaño en las vías de señalización (11). La respuesta inflamatoria sistémica derivado de la tormenta de citocinas, así como la linfocitosis hemofagocítica secundaria puede inducir muerte neutrofílica y microtrombosis, que a su vez agravan la enfermedad.

Debe enfatizarse la aparición de linfopenia con números drásticamente reducidos de células TCD4 y CD8, así como la extensión de la misma para las células T CD8 en pacientes ingresados en la UCI, lo que se correlaciona con la gravedad y mortalidad (12). Las citocinas como TNF- α e IFN-I pueden inhibir la recirculación de las células T en sangre al promover su retención en órganos linfoides y su unión al endotelio. También se sugiere la presencia de células T de memoria CD4 con reactividad cruzada en algunas poblaciones, lo que sugiere una respuesta inmune primaria amplificada y específica para el SARS-CoV-2, es decir; una infección previa por coronavirus endémico puede afectar la respuesta inmunitaria al COVID-19 (13). Se puede resumir que las células T en la COVID-19 grave parecen estar más activadas y pueden mostrar una tendencia hacia el agotamiento basado en la expresión continua de marcadores inhibidores como el programmed death-ligand 1 (PD-1) e inmunoglobulina de células T de dominio 3 (TIM-3), así como una polifuncionalidad y citotoxicidad reducidas en general (14).

Figura 2. Células inmunes y citocinas involucradas a la respuesta inflamatoria por COVID-19, así como su posible relación con síntomas neuropsiquiátricos (17).



Abreviaturas: TLR/RLR: receptores tipo Toll y RIG, IFN: interferon, IL: interleucina, TNF: factor de necrosis tumoral, GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos, CCL: quimiocina, TGF-B: factor de crecimiento transformante Beta

La respuesta inmune humoral es fundamental para la eliminación del virus, así como una parte importante de la respuesta de memoria que previene la reinfección. El SARS-CoV-2 provoca una sólida respuesta de las células B, como la detección rápida y casi universal de IgM, IgG e IgA específicas del virus, y anticuerpos IgG neutralizantes (nAbs) en días posteriores a la infección (15). Un estudio a largo plazo que siguió a 34 trabajadores de la salud infectados con SARS-CoV-1 durante un periodo de 13 años, encontró que la IgG específica del virus disminuyó después de varios años, pero era detectable hasta 12 años después de la infección (16). Lo anterior puede dilucidar que las respuestas de anticuerpos específicos del virus disminuyen con el tiempo, dando como resultado sólo una protección parcial contra la reinfección.

1.2.2 Síndrome de tormenta de citoquinas como predictor de gravedad.

La infección de las células T a través de los receptores DDP-4, conlleva a la liberación de IL-6, que iniciará los eventos relacionados al síndrome de tormenta de citoquinas (STC), la cual es una condición clínica crítica inducida por una cascada de activación de citoquinas, caracterizada por inflamación sistémica abrumadora, hiperferritinemia, inestabilidad hemodinámica y falla orgánica múltiple (17). Dicha interleucina tiene dos modos de señalización pleiotrópica (cis y trans). La señalización cis se produce cuando IL-6 se adhiere a sus receptores unidos a la membrana (mIL-6R), lo que desencadena la activación de células T, B, asesinas naturales y conducirá a mayor liberación de IL-6. La activación patológica de esta señalización conduce al síndrome de tormenta de citoquinas, con la consecuente activación de interferón (IFN) - γ , factor de necrosis tumoral (TNF) e interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-18. La señalización trans ocurre cuando la IL-6 se une a un receptor soluble (sIL-6R) que está presente en el endotelio vascular, lo que desencadenará la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la proteína quimio atrayente de monocitos-1 (MCP-1) (18). Finalmente la respuesta inmunológica de la COVID-19 empezará con la producción de anticuerpos del tipo IgM hasta los 21 días de la infección aguda. Tras su decremento, habrá una elevación de los anticuerpos de tipo IgG los cuales serán responsables de la inmunidad contra la reinfección meses después y cuya respuesta a la protección contra el virus es variable (19).

1.2.3 Comorbilidades médicas y su relación con COVID-19

Cada vez hay más pruebas que sugieren que los pacientes con diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y enfermedades cardiovasculares tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19, cuya prevalencia en estos pacientes del 28.3%, 49.7%, 48.3% y 27.8% respectivamente. Por lo anterior se han declarado a la diabetes mellitus, la hipertensión y la obesidad como los factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 más grave (19,20).

La diabetes mellitus puede facilitar la entrada celular de SARS-CoV-2 al aumentar la expresión superficial de ACE2 a través de la reducción mediada por hiperinsulinemia en la actividad de ADAMTS17 (21). Una mayor expresión de la proteína ACE2 en los islotes pancreáticos se ha asociado con hiperglucemia y diabetes causada por el coronavirus SARS (SARS-CoV) a la par de que los moduladores de la ACE2, los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) usados con frecuencia en diabetes mellitus pueden aumentar la expresión de ACE2 (22).

A lo anterior también se ha documentado niveles más altos de dímero D, como predictor de gravedad, en aquellos con Diabetes mellitus tipo 2 y COVID-19, con una sobreactivación del sistema hemostático. La tasa de mortalidad en pacientes afectados por COVID-19 con diabetes mellitus como única comorbilidad es del 16.5% (23).

La hipertensión y la obesidad coexistentes, que actúan a través de HIF-1 α y receptores tipo Toll, pueden contribuir a la inflamación crónica preexistentes que conduce a una eliminación deficiente del SARS-CoV-2 mediada por el sistema inmunitario (24). La obesidad es un estado de hipoxia crónica del tejido adiposo asociado con un estado proinflamatorio con niveles elevados de IL-1, IL-6, TNF- α y adipocinas, lo que conduce a una respuesta inmune alterada a la infección por COVID-19. Esta, también se asocia linealmente con niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) la cual se correlaciona con la enfermedad grave del COVID-19 (25).

Además, los niveles más altos de la dipeptidil peptidasa 4 humana (DPP-4) proinflamatorios observados en la obesidad y la consiguiente hiperinsulinemia puede exacerbar independientemente el riesgo de infección, así como también se ha demostrado que la DPP-4/CD26 humana puede interactuar con el dominio S1 de la glicoproteína de pico viral de SARS-CoV-2, lo que permite así una vía adicional para que el virus ingrese a la célula (26).

Capítulo II. Manifestaciones clínicas en la enfermedad aguda y síntomas neuropsiquiátricos.

2.1 Cuadro clínico, síntomas de gravedad, abordaje y diagnóstico.

La definición operacional de caso sospechoso por enfermedad viral respiratoria según el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) incluye aquella persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguiente signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (dato de gravedad) o cefalea, acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis (27). La gravedad de la enfermedad puede variar de leve a crítica: leve a moderada (síntomas leves hasta neumonía leve) en un 81%, grave (disnea, hipoxia o > 50% de afectación pulmonar en la imagen) en un 14% y crítica (insuficiencia respiratoria, shock o disfunción del sistema multiorgánico) en un 5% (28).

Los síntomas iniciales más comunes de la enfermedad son fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgias y diarrea (29). La enfermedad grave comienza una semana después del inicio de los síntomas. La disnea es el síntomas más común y se acompaña de hipoxemia. Posterior a ello, ocurre con rápida progresión insuficiencia respiratoria (30). La infección a menudo conduce a síntomas clínicos graves y de alta mortalidad. Los pacientes con signos y síntomas leves generalmente no necesitan una evaluación adicional, sin embargo algunos pacientes tendrán un deterioro clínico precipitado que ocurre aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas. Si los hallazgos en la evaluación inicial sugieren enfermedad moderada o grave, generalmente se justifica la hospitalización. Los pacientes con enfermedad moderada pueden tener disnea, pero la saturación suele ser de al menos de 94% (31).

El diagnóstico de Covid-19 puede establecerse sobre la base de una historia clínica sugestiva y la detección de ARN de SARS-Cov-2 en las secreciones respiratorias. Es de primera indicación la realización de radiografía de tórax que muestra comunmente consolidaciones bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Dada la variabilidad en los hallazgos de imágenes de tórax, no se recomienda la radiografía de tórax o la tomografía computada sola en el diagnóstico de COVID-19 (32).

2.1.1 Síntomas de enfermedad grave por COVID-19.

Los indicadores de enfermedad grave son taquipnea marcada (frecuencia respiratoria, > 30 respiraciones por minuto), hipoxemia (saturación de oxígeno, <93%, relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado, <300) e infiltrados pulmonares (>50% del campo pulmonar involucrado dentro de las 24 a 48 horas) (33). Los signos de esfuerzo excesivo en la respiración, hipoxemia refractaria a la suplementación con oxígeno y la encefalopatía anuncian un paro respiratorio inminente, la necesidad de intubación endotraqueal urgente y ventilación mecánica. Los pacientes con Covid-19 grave suelen cumplir los criterios de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), que se define como la aparición aguda de infiltrados bilaterales, hipoxemia severa y edema pulmonar que no se explica completamente por insuficiencia cardiaca o sobrecarga de líquidos (34).

Los pacientes con Covid-19 grave también pueden tener lesiones cardíacas, renales y hepáticas agudas, además de arritmias cardíacas, rabdomiólisis y shock. Estas fallas orgánicas pueden estar asociadas con el síndrome de liberación de citocinas, caracterizado por fiebre alta, trombocitopenia, hiperferritinemia y la elevación de otros marcadores inflamatorios como PCR o ferritina y citocinas proinflamatorias como IL-2R, IL-6 y TNF- α (35). La trombosis y la insuficiencia renal son también complicaciones bien reconocidas de Covid-19 grave.

Al considerarse síndrome de tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19 grave se debe tener en cuenta: (1) La progresión repentina y rápida de la enfermedad, con compromiso en múltiples órganos, (2) disminución significativa del recuento de linfocitos en sangre periférica, (3) la elevación significativa de indicadores inflamatorios sistémicos y la elevación de múltiples citocinas.

2.1.2 Marcadores serológicos de inflamación y predictores de mortalidad.

Dentro de los marcadores serológicos que informan del estado agudo de infección se encuentran: linfopenia y Dímero D elevados (presentes en la mayoría de los pacientes con Covid-19 grave), neutrofilia, niveles elevados de alanina aminotransferasa sérica (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) (36). Es importante mencionar que la linfopenia (linfocitos < 1500 células/ mm³) es el marcador pronóstico más frecuentemente descrito en COVID-19 y parece predecir la morbilidad y mortalidad incluso en estadios tempranos (37). La elevación de la proteína C reactiva (PCR) > 41.8 mg/L puede ser exclusiva de pacientes con COVID-19 en comparación con otras infecciones virales y sus niveles se correlacionan positivamente con las lesiones pulmonares y reflejan la gravedad de la enfermedad (38). La procalcitonina sérica alta puede ser normal al ingreso, pero puede aumentar entre los ingresados a una UCI y asociarse con mayores probabilidades de infección grave y muerte (39). La ferritina sérica alta (>300 ng/ml), también ha surgido como un marcador de mal pronóstico, se asocia con el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria y la supervivencia (40,41). La IL-6 se asociado con la gravedad de la enfermedad, tanto en la hospitalización como el ingreso en la UCI , también se ha asociado con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria (42).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un marcador inflamatorio inespecífico, que refleja principalmente los cambios de los tipos de proteínas plasmáticas. Se ha encontrado un nivel de VSG más alto en los pacientes con enfermedad grave en comparación con los no graves. También se ha evidenciado

que los pacientes de mayor edad en el grupo grave contribuyen a un nivel de VSG más alto, ya que su incremento también se encuentra asociado con la edad (43).

Algunos pacientes con COVID-19 pueden desarrollar signos de estado hipercoagulable y tener un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial de pequeños y grandes vasos. Los hallazgos de laboratorio en pacientes con coagulopatía asociada a COVID-19 incluyen: trombocitopenia leve, aumento de los niveles de dímero D (>0.5 mg/L), aumento en niveles de fibrina y tiempo de coagulación prolongado (44). Las complicaciones trombóticas reportadas en pacientes con estos hallazgos, han sido en mayor frecuencia trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. La trombocitopenia (plaquetas $<150\ 000/\text{mm}^3$) se ha asociado con un resultado desfavorable y con la incidencia de lesión del miocardio, lo que finalmente se asocia con mortalidad (45,46). De forma específica los niveles de dímero D (>1 ug/ml) se han asociado de forma secuencial y significativa a muerte hospitalaria (19).

Se ha desarrollado una herramienta para predecir el riesgo de progresión a neumonía por COVID-19, llamada CALL-score y que incluye, las variables: comorbilidad, edad, linfocitos ($10^9/\text{L}$) y LDH (U/L). El punto de corte es de 6 puntos y divide a los pacientes en riesgo bajo, intermedio o alto (47). Otra calculadora que predice el riesgo de enfermedad crítica en pacientes hospitalizados es la GRAM-COVID-score, la cual incluye las variables: anormalidades en la radiografía de tórax, número de años, presencia de hemoptisis, disnea, estado de alerta, número de comorbilidades, historia de cáncer, relación neutrófilos-linfocitos, LDH, Bilirrubina directa y prueba confirmatoria. Divide a los pacientes en tres grupos de riesgo de acuerdo con el puntaje obtenido (48).

2.2 Síntomas psiquiátricos en la fase aguda de la infección.

La prevalencia general de trastornos psiquiátricos en individuos hospitalizados por cualquier causa médica en México puede oscilar entre un 12% para trastornos adaptativos, 10% para trastornos depresivos, 5% para trastornos de ansiedad, 4% para delirium y hasta de un 43% en el caso de deterioro cognitivo en caso de población mayor a 75 años. Esta prevalencia puede variar de acuerdo con el grupo etario a estudiar y la comorbilidad concomitante (49).

Sin embargo se evidenció un aumento sustancial en la prevalencia de síntomas psiquiátricos en áreas reconvertidas por COVID-19, aunque la etiología de estas puede ser multifactorial, incluye los efectos directos de la infección viral (incluida la infección cerebral), la enfermedad cerebrovascular (en el contexto de un estado procoagulante), el compromiso fisiológico, la respuesta inmunológica, las intervenciones médicas, el aislamiento social, el impacto psicológico de una nueva enfermedad grave y potencialmente mortal, la preocupación por infectar a otros y el estigma (50).

Con base en estudios previos, los sobrevivientes a infecciones virales son propensos a depresión, ansiedad, trastornos de adaptación, trastornos agudos relacionados con el estrés y trastorno de estrés postraumático (51). De igual modo las neuro infecciones virales pueden producir síndromes neuropsiquiátricos que afectan los dominios cognitivo, afectivo, conductual y perceptual (52). En la revisión sistemática realizada por Rogers and cols; se reveló que, durante la enfermedad aguda los síntomas comunes entre los pacientes ingresados en el Hospital por SARS o MERS incluían confusión (27.9%), estado de ánimo depresivo (32.6%), ansiedad (35.7%), deterioro en la memoria (34.1%) e insomnio (41.9%) (50).

En un estudio de métodos mixtos (cuantitativa y cualitativa) de pacientes chinos sobrevivientes del COVID-19, comparado con controles, manifestaron niveles más altos de depresión, ansiedad y síntomas de estrés postraumático. Los

niveles de PCR se correlacionaron positivamente con la puntuación total del PHQ-9 de los pacientes con síntomas de depresión y se correlacionaron de forma inversa. Indicativo de mejoría de los síntomas de depresión. El estigma y la incertidumbre de la progresión de la enfermedad viral fueron dos preocupaciones principalmente expresadas por los pacientes con COVID-19. A lo anterior se desprende que los niveles de PCR, recuento de glóbulos blancos (WBC) y citocinas excesivas pueden correlacionarse con síntomas de depresión y ansiedad (53,54).

En otro estudio de 144 pacientes con COVID-19 se informó por medio de la Escala Hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) una prevalencia de depresión en un 35.9% y de ansiedad en un 38.5%. En el análisis de regresión múltiple se mostró que el sexo femenino, la edad, la saturación de oxígeno y el bajo apoyo social, se asociaron con la ansiedad. La edad, la infección familiar con SARS-CoV-2 y el bajo apoyo social fueron factores asociados con depresión (55). Sólo un estudio hasta el momento ha evaluado las intervenciones psicológicas de forma integral en pacientes diagnosticados con COVID-19, cuyos puntajes de las Escalas de Depresión de Hamilton (HAD) y de la Escala de ansiedad de Hamilton (HAMA) fue más alta en estos pacientes. Se observó que después de una semana de hospitalización con intervención psicológica integral, las puntuaciones de dichas escalas en el grupo COVID-19 disminuyeron significativamente (56).

Los tres factores que aumentan el riesgo de complicaciones psiquiátricas en la etapa aguda de la enfermedad son: alojamiento en la UCI, uso de ventilador mecánico y mayor tiempo de estancia hospitalaria, por lo que en pacientes con SARS-CoV-2 que requirieron atención médica en UCI se ha reportado delirium en un 65% y agitación hasta en un 69% (57,58). En un 15% de los pacientes se han informado alteraciones del nivel de consciencia (57). Los pacientes con COVID-19 tienen un riesgo acelerado de delirium debido a siete factores que incluyen: (1) invasión directa del virus al sistema nervioso central (SNC), inducción de mediadores inflamatorios del SNC, (3) efecto secundario de la falla de otros órganos (4) efecto de los sedantes, (5) tiempo prolongado de ventilación mecánica, (6)

inmovilización, (7) los factores ambientales que incluyen aislamiento social y cuarentena sin familiares (59). A lo anterior se añade evidencia de que el delirio se ha asociado con un aumento en la mortalidad por otras infecciones virales, como MERS (60).

2.3 Índices inflamatorios y su relación con síntomas psiquiátricos.

La perturbación del sistema inmunológico desencadenado por la infección podría fomentar específicamente la psicopatología, lo que se suma al estrés psicológico de soportar una enfermedad potencialmente mortal y la inflamación asociada al estrés (61). Mazza, MG y cols., identificaron que en pacientes con antecedente de hospitalización por COVID-19, los marcadores inflamatorios basales, tales como los niveles de PCR, la relación neutrófilos/linfocitos (NLR), la relación monocitos/plaquetas (MLR) y el índice sistémico de inmunoinflamación (SII) el cual se interpreta como $SII = \text{plaquetas} \times \text{neutrófilos} / \text{linfocitos}$, fueron más altos en los hombres con síntomas psiquiátricos posteriores a la infección. El SII mostró un efecto significativo sobre el estado psicopatológico de los sobrevivientes e influyó positivamente en la Escala de Depresión autoaplicable de Zung (ZSDS) y la Escala de Sueño del estudio de Resultados médicos (MOS) (62). Cabe resaltar, que el SII es un marcador objetivo del equilibrio entre la inflamación sistémica del huésped y el estado de respuesta inmunitaria, involucrados en conjunto, neutrófilos, plaquetas y linfocitos, en diferentes vías de respuesta inmune/inflamatoria. Los niveles más altos de SII se han asociado con trastorno depresivo mayor, lo que sugiere que podría ser un marcador de la inflamación de bajo grado, observada en los trastornos del estado de ánimo (63).

Debido a que la respuesta inmunitaria al COVID-19 induce la producción local y sistémica de marcadores inflamatorios tales como citocinas y quimionas, IL-1B, IL-6, IFN- γ , CXCL-10 y CCL2, lo que sugiere una activación de la función de las células T-Helper-2 (IL-4 e IL-10) (124). La concentración más alta de estas citocinas sugieren un curso clínico más grave y su desregulación, tal como el factor de

crecimiento transformador-B (TGF-B) se han asociado con trastornos psiquiátricos (63).

El delirium asociado a SARS-COV-2 se ha asociado con niveles de procalcitonina, IL-6, ferritina, PCR, AST, LDH y Dimero D elevados. Lo anterior se ha relacionado con la tormenta de citocinas, la sobreproducción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, tales como TNF- γ , IL-6 e IL-1 β . La elevación de dichos marcadores, se ha asociado a mal pronóstico (64).

En el estudio de Whoo, M y cols., sobre los déficits neurocognitivos frecuentes después de la recuperación por COVID-19 leve se analizó el impacto de la inflamación aguda y la viremia máxima del SARS-COV-2 en relación con la presencia de déficits neuropsicológicos. Donde se reveló que los títulos máximos de IgG, PCR, ferritina, IL-6 y Dimero-D no fueron predictores significativos de los déficits cognitivos (65). Sin embargo estudios más recientes han reportado alteraciones persistentes en marcadores inflamatorios y deterioro cognitivo leve a moderado en sobrevivientes a la infección. La PCR >10 mg/dl se encuentra hasta en un 11.4% en este subgrupo de individuos (66).

En un meta análisis que informa sobre los desenlaces de fatiga y deterioro cognitivo en el síndrome post-COVID-19 se informó que 9 de los 14 estudios analizados, la presencia de marcadores proinflamatorios mostró una relación con la fatiga persistente y el deterioro cognitivo, dentro de ellos se encontró una elevación de la PCR, Dimero D, TNF-alfa y procalcitonina (67).

Por lo anterior se debe profundizar en la investigación sobre los biomarcadores de inflamación, para dilucidar su posible asociación con la inflamación persistente observada en los trastornos del estado de ánimo y los síntomas psicopatológicos en el seguimiento de los sobrevivientes de COVID-19.

2.4 Complicaciones neurológicas debido a infección grave y supervivencia.

Los síntomas neurológicos por SARS-Cov-2 pueden observarse en el 36.4% de los pacientes y son más comunes en pacientes con infección grave (45.5%). Lo anterior puede incluir eventos cerebrovasculares agudos, alteración en la consciencia (14.8%) y lesiones musculares (19.3%). Dentro de las alteraciones en el estado de consciencia se han descrito, cambios en el nivel de consciencia (somnolencia, estupor y coma) y del contenido de la consciencia (confusión y delirio). La mayoría de las manifestaciones neurológicas se han descrito en la fase temprana de la enfermedad (1-2 días) y en algunos pacientes, estos fueron los síntomas iniciales (68).

El mecanismo patológico de invasión al sistema nervioso central (SNC) puede ser similar a la invasión por los virus SARS y MERS, ya que ingresa a través de la ruta neuronal hematógica o retrógrada olfativa (69). En el caso de COVID-19 las manifestaciones neurológicas pueden considerarse como efectos directos del virus sobre el SNC, enfermedad inmunomediada parainfecciosa o posinfecciosa y complicaciones neurológicas de los efectos sistémicos del COVID-19. Además, los coronavirus han demostrado ser potencialmente neuro invasivos, neurotrópicos y neuro virulentos. Las infecciones intranasales en ratones susceptibles indican que, una vez que se ha invadido el SNC, el virus puede diseminarse hacia varias regiones del cerebro y el tronco del encéfalo, antes de llegar finalmente a la médula espinal (70).

Para SARS-CoV y MERS-CoV, la presencia del virus en el cerebro se ha confirmado con RT-PCR, inmunohistoquímica e hibridación in situ. Dichas confirmaciones aún no se han proporcionado de forma generalizada para el SARS-CoV-2, pero los síntomas como confusión, convulsiones y anosmia durante la infección aguda pueden reflejar la afectación del SNC. A la par, los coronavirus humanos pueden inducir enfermedades de corta duración como, encefalitis, parálisis flácida aguda y síndrome de Guillain-Barré (71,72).

La anosmia y la hipogeusia, la incapacidad o la disminución de la capacidad para oler y saborear se ha reportado como quejas comunes en pacientes con SARS-Cov-2 cuando todavía estaban en fase asintomática, con una prevalencia del 85.6% y 88% para ambas respectivamente (73). Ambos procesos neuronales involucran redes complejas, que incluyen al lóbulo temporal, la amígdala, la ínsula y la región límbica, por lo que no deben considerarse sólo síntomas sensoriales sino como un complejo psico-sensorial que puede implicar despersonalización y desrealización (74).

2.5 Síntomas psiquiátricos derivadas del tratamiento farmacológico.

En el caso de liponavir y ritonavir se ha informado de posibles sueños anormales, agitación, ansiedad, confusión, labilidad emocional. Junto con síntomas neurológicos tales como parestesias y alteraciones en el gusto. La infusión con remdesivir se ha asociado con reacciones como hipotensión diaforesis y escalofríos, los cuales pueden ser similares a los de un ataque de pánico (75).

Con el uso de cloroquina e hidroxiclороquina se ha reportado psicosis, delirio, tendencias suicidas, cambios en la personalidad, depresión, nerviosismo, irritabilidad, impulsos compulsivos y agresividad. Los factores de riesgo para los efectos neuropsiquiátricos inducidos por hidroxiclороquina pueden ser el uso concomitantes de inhibidores del CYP3A4, glucocorticoides a bajas dosis, antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica, sexo femenino, bajo peso y dosis supra terapéuticas del fármaco (76). El uso de azitromicina se ha relacionado con depresión psicótica, catatonía, delirio, reacciones de agresividad, ansiedad, vértigo y somnolencia (77).

El uso de esteroides fue reportado en un estudio de casos y controles como un factor de riesgo para el desarrollo de psicosis y manía en pacientes con SARS a una dosis media acumulada de hidrocortisona equivalente a 10,975 mg la cual

también fue mayor en comparación de los grupos control. Se identifican como otros factores de riesgo en estos pacientes el antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica y la infección concurrente por SARS en otros miembros de la familia (78). Los síntomas psicóticos pueden incluir alucinaciones auditivas o visuales, ideas delirantes de persecución y desorientación temporoespacial. Los síntomas maniatiformes pueden incluir ideas delirantes de grandiosidad, elevación del estado de ánimo y ocasionalmente ideación suicida. Tras el inicio del tratamiento los pacientes con depresión presentaron exacerbación de dicha sintomatología (79).

Capítulo III. Secuelas de la enfermedad por SARS-CoV-2

3.1. Factores psicosociales adversos relacionados a la pandemia por COVID-19.

Los factores estresantes relacionados con Covid-19 se pueden clasificar como: adversidades primarias (sobrevivir a la infección, exposición a fuentes infectadas, miembros de la familia infectados, pérdida de seres queridos y distanciamiento físico), adversidades secundarias (pérdida económica, por ejemplo), efectos psicosociales (depresión, ansiedad, preocupaciones psicosomáticas, insomnio, aumento del uso de sustancias y violencia doméstica) e indicadores de vulnerabilidad (condiciones físicas o psiquiátricas preexistentes) (80).

Algunos grupos pueden ser más vulnerables que otros a los efectos psicosociales de las pandemias. En particular, las personas que contrajeron la enfermedad, las que corren un mayor riesgo de contraerla (incluidos ancianos, personas con función inmune comprometida y aquellos que viven o reciben atención en entornos congregados) y las personas con problemas médicos, psiquiátricos o de uso de sustancias preexistentes tienen un mayor riesgo de resultados psicosociales adversos (81). Dentro de los grupos de riesgo se encuentran los trabajadores de salud ya que presentaron factores psicosociales adversos tales como equipo de protección inadecuado, exceso de trabajo, discriminación,

aislamiento, atención a pacientes con emociones negativas, falta de contacto con sus familias y agotamiento (82).

Otras experiencias pueden ser específicas en las personas infectadas con el virus, como la preocupación por el resultado de su enfermedad, estigma y recuerdos traumáticos por haber presentado una enfermedad grave. Esto sumado a que otros factores psicosociales como: la extensión de la pandemia, el gran número de muertes, las estrategias de bloqueo y la ausencia de un medicamento específico, parecen haber aumentado la prevalencia de trastornos mentales en la población general en China, con un aumento de depresión del 30.3% al 48.3% y ansiedad del 22.6% al 36.3% (83).

A la par se ha observado una correlación con el número de casos positivos en aumento por COVID-19 y los síntomas de estrés experimentados en la población general al seguir un patrón espaciotemporal, tales como miedo a ser infectados por el virus, pánico por la pérdida de empleos y la pérdida de oportunidades a la educación. Estos resultados también muestran que la percepción de riesgo de las personas es sensible a la publicación de noticias públicas y mensajes en los medios de comunicación relacionados con la pandemia (84). Los sentimientos de tristeza, aislamiento, preocupación, dificultades económicas y miedo pueden provocar depresión, mayor consumo de alcohol u otras drogas ilícitas, violencia hacia uno mismo o hacia los demás, aumento en las tasas de abuso infantil, violencia doméstica y suicidio (85).

El impacto psicológico de la cuarentena puede estar relacionado a factores estresantes específicos como mayor duración de confinamiento, suministros inadecuados, dificultad para obtener atención médica y medicamentos, así como pérdidas financieras resultantes. Por lo anterior tanto las personas sometidas a la cuarentena y los proveedores de atención médica han revelado resultados emocionales, como estrés, depresión, irritabilidad, insomnio, miedo, confusión, ira,

frustración, aburrimiento y estigma asociado con la cuarentena, algunos de los cuales persistieron después de levantarse el confinamiento (86).

En el caso de pacientes con condiciones psiquiátricas preexistentes, estos se han enfrentado a factores psicosociales adversos que los predisponen a un mayor riesgo de recurrencia o recaída de la enfermedad, tales como: mayor susceptibilidad al estrés, asilamiento, soledad, duelo repentino de familiares cercanos, pérdida de sustento económico, desabasto de medicación psicotrópica y miedo a perder sus vidas en última instancia (87). A esto se suma que todos los entornos de atención psiquiátrica se vieron afectados por la pandemia y continuó durante las restricciones sanitarias (88).

De igual modo, las personas con trastornos mentales son más susceptibles a peores resultados por COVID-19 por varias razones: (1) en el caso de pacientes hospitalizados en unidades psiquiátricas se suma el deterioro cognitivo preexistente, poca consciencia de riesgo, esfuerzos reducidos con respecto a la protección personal de los pacientes, condiciones de confinamiento en salas psiquiátricas (2) las personas con trastornos mentales e infectadas por SARS-CoV-2 se encuentran expuestas a más barreras para acceder a servicios de salud oportunos y discriminación (3) la comorbilidad en trastornos de salud mental con COVID-19 hará que el tratamiento sea más desafiante y potencialmente menos efectivo (89).

Las personas con trastornos mentales graves enfrentaron diferentes escenarios tales como: (1) En el caso de trastornos psicóticos se exacerbaron los sentimientos de perplejidad, ansiedad y paranoia, debido al cambio de las áreas urbanas que ahora se encuentran vacías, los mensajes contradictorios y desinformación en redes sociales. (2) Las personas con trastorno obsesivo compulsivo experimentaron una exacerbación de los síntomas, como un mayor miedo a los gérmenes y un mayor lavado de manos. (3) Finalmente, las personas con trastornos mentales graves se enfrentaron a un mayor riesgo de exposición e

infección debido a que tuvieron tasas más altas de encontrarse sin hogar o viviendas inestables y dificultad para practicar el distanciamiento social (84). Por lo tanto, una respuesta integral de salud pública a la pandemia debe incluir: (a) atención a los aspectos psicológicos para pacientes, familias y personal afectado por COVID-19, (b) planificar la atención de emergencia y atención psiquiátrica aguda a pacientes si los hospitales se ven abrumados con pacientes con COVID-19 y (c) innovaciones para proporcionar atención de salud mental en las comunidades mientras que se requiere distanciamiento social (90).

3.2 Evolución de sintomatología psiquiátrica y su relación con la respuesta inflamatoria del COVID-19.

La pandemia de salud mental posterior al COVID-19 tendrá un gran alcance y probablemente durará muchos años. La alta prevalencia de trastornos psiquiátricos tanto en la etapa aguda como en las etapas posteriores en pacientes sobrevivientes a la infección puede deberse a diferentes factores, como el hecho de que la duración en la UCI es más larga, el temor por la escasez de instalaciones médicas o ventiladores, el regreso a una sociedad con una profunda crisis económica, así como falta de necesidades básicas y la continuidad de medidas estrictas de aislamiento físico. Estas adversidades sociales mantendrán altos los niveles de estrés después de la recuperación somática y aumentarán aún más el riesgo de los pacientes para complicaciones psiquiátricas a largo plazo tales como ansiedad o depresión (81).

Las consecuencias psiquiátricas pueden surgir a través de los efectos directos de la infección en el SNC o indirectamente a través de la respuesta inmunitaria o terapia médica. Dentro de las cuales se ha informado para los sobrevivientes de SARS y MERS estado de ánimo depresivo (10.5%), trastorno depresivo mayor (14.9%), insomnio (12.1%), ansiedad (12.3%) trastorno de ansiedad (14.8%), irritabilidad (12.8%), deterioro de la memoria (18.9%), fatiga (19.3%) y labilidad emocional (23.5%) (51). También se ha informado de recuerdos

traumáticos (30.4%), trastornos de estrés postraumático (32.2%) y trastornos del sueño (81%) (91).

-Trastorno depresivo mayor (TDM): este es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentemente relacionado con lesión inflamatoria cerebral, debido a que hay evidencia que asocia los síntomas de depresión con factores proinflamatorios y falla neuroglial (92). La infección sistémica puede desencadenar por si misma depresión mayor en pacientes de edad avanzada, debido a la disminución de la homeostasis inmunitaria dependiente de la edad (88). También se ha observado una correlación entre factores inflamatorios y algunos síntomas específicos de depresión, por ejemplo, niveles elevados de TNF- α e IL-2 con apatía e inhibición motora, mientras que los niveles de IL-6 se han asociado con anhedonia y suicidio (93).

Los casos graves de COVID-19 se acompañan de una respuesta inmune excesiva del huésped caracterizada por un aumento masivo de los niveles de IL-6, correlacionado con el desenlace desfavorable de la enfermedad. A lo anterior también se han encontrado concentraciones anormalmente altas de IL-6 en LCR de personas que han intentado suicidarse, en pacientes ancianos deprimidos y mujeres con depresión posparto, lo que puede ser un vínculo en el desarrollo de trastorno depresivo mayor en personas sobrevivientes a la infección (94).

-Trastorno de ansiedad generalizada: La tasa de ocurrencia de angustia psicológica entre los sobrevivientes al COVID-19 en la convalecencia temprana se ha estimado en un 22.2% y en el caso de la pandemia por SARS se ha estimado en un 50%. Son las molestias físicas posteriores a la infección, la presencia de familiares o parientes infectados y el sexo femenino los factores asociados con estrés y ansiedad (95).

3.3 Alteraciones cognitivas a largo plazo asociadas con infecciones virales.

Se ha demostrado en modelos no humanos sobrevivientes de encefalitis por coronavirus, secuelas a largo plazo asociadas con una disminución de la actividad en una prueba de campo abierto y disminución en el volumen hipocampal con pérdida neuronal en las capas CA1 y CA3 (96). Se ha observado también, una prevalencia significativamente mayor de HCoV-OC43 en cerebros de pacientes con Esclerosis Múltiple, por lo que la infección a largo plazo puede participar en la inducción de lesiones desmielinizantes (97).

En el caso de pacientes supervivientes a la encefalopatía asociada con sepsis se ha reportado en más de la mitad de ellos, disfunción cognitiva que afecta predominantemente la memoria general, la atención, la fluidez verbal y la función ejecutiva en el momento del alta hospitalaria. En una proporción significativa de pacientes, la disfunción cognitiva puede incluso alcanzar el grado de enfermedad de Alzheimer leve (deterioro cognitivo leve, DCL) (98). Se ha evidenciado además disminución en el volumen del hipocampo y la corteza, junto con disminución de la captación de glucosa en áreas corticales generalizadas (99).

De igual modo, en un estudio de cohorte que usó datos de los expedientes electrónicos de los pacientes, evidenció que aquellos pacientes con sepsis durante su estancia en la UCI presentaron en su trayectoria a largo plazo un incremento tres veces mayor de deterioro cognitivo moderado a severo en comparación con aquellos pacientes en ausencia de sepsis. Se reportó en personas mayores un aumento en la prevalencia de deterioro cognitivo de moderado a grave, siendo esta del 10.6%. Así como disminución en la función cognitiva y física. Lo anterior puede persistir durante al menos 8 años y generar discapacidad funcional (100).

En un estudio multicéntrico aleatorizado de pacientes que requirieron ventilación mecánica durante su estancia en la UCI, se mostró una prevalencia de deterioro cognitivo del 79% a los 3 meses y de un 71% al año de seguimiento (101).

Las complicaciones neuropsiquiátricas después de la sepsis pueden estar asociadas con lesiones cerebrales locales o difusas, cuyas manifestaciones clínicas al ser evaluadas por pruebas neuropsicológicas pudieron identificarse en déficits cognitivos específicos en las áreas de memoria de trabajo, atención, cambio de tareas (asociado con conexiones corticales frontales y parietales), aprendizaje verbal y memoria (asociado en gran medida con el hipocampo y región parahipocampal), así como la fluidez verbal (asociada con la corteza prefrontal) (102). Las enfermedades psiquiátricas como el trastorno de estrés postraumático, la ansiedad y la depresión, que suelen ocurrir en personas que han sobrevivido a una estancia en la UCI, pueden contribuir de forma independiente con deterioro cognitivo posterior (103).

Con respecto a la COVID-19, un estudio reportó que en el momento del alta, 15 de 45 pacientes (33%) presentaban síndrome disejecutivo, consistente en falta de atención, desorientación y movimiento mal organizado en respuesta a una orden (58). En una serie de casos de Wuhan se encontró que entre los pacientes ingresados en el hospital por infección de SARS-CoV-2, el 36% presentaba características neurológicas, en su mayoría consistentes en síntomas leves como mareo y dolor de cabeza, siendo indicadores de enfermedad sistémica más que de un síndrome neurológico específico (57).

La mayoría de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo severo pueden mostrar alteraciones en la memoria, la atención, la concentración y la velocidad de procesamiento mental al año de seguimiento (104). Dichas alteraciones cognitivas han sido descritas también en SARS-CoV-1 y MERS-COV en donde un porcentaje significativo de sujetos que se recuperaban de neumonía no recuperaban completamente su estado emocional y habilidades cognitivas anteriores. A la par, la asociación bidireccional entre neumonía y deterioro cognitivo puede ser debido al deterioro bulbar subyacente no diagnosticado, el cual es una característica común en trastornos neurodegenerativos (105).

En pacientes con SARS-COV-1 y delirium en la fase aguda se han documentado déficits neurocognitivos hasta 18 meses después del alta, asociándose a peor cognición global y peor función ejecutiva a los tres y doce meses, así como alteraciones en la memoria. En aquellos pacientes que sobrevivieron después de la ventilación mecánica, mostraron a los 12 meses peores puntuaciones en la realización de actividades en la vida diaria y una percepción deficiente en la función sensorial motora (106).

En otras infecciones, la presencia y la duración del delirium durante la fase inicial de la enfermedad así como la reducción del volumen cerebral medido por el radio ventricular a través de la resonancia magnética, son fuertes predictores de deterioro cognitivo a un año después del egreso hospitalario (107). De igual modo la carga infecciosa no sólo puede resultar en deterioro de la capacidad cognitiva del paciente, sino que también puede aumentar el riesgo de desarrollar demencia en la vida posterior (108).

3.4 Conocimiento actual sobre COVID-19 y su relación con síntomas afectivos y cognitivos a largo plazo.

A pesar de la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE), el cerebro y la médula espinal se comunican con el sistema inmunológico periférico, por lo tanto, toda inflamación sistémica afecta al SNC, por lo que en contexto del COVID-19, el daño en la BHE mediado por un aumento masivo de factores proinflamatorios circulantes es muy probable (109). La compromiso de la barrera hematoencefálica (BHE) permite que una tormenta inflamatoria afecte el sistema nervioso central, lo que causa daño funcional. Tanto las moléculas inflamatorias periféricas como las células inflamatorias provocan la neuroinflamación, lo que perturba la homeostasis, altera las redes neuronales e induce finalmente la muerte de las neuronas. (110).

En el COVID-19 grave, la liberación sustancial de quimiocinas e interleucinas asociadas con la inflamación sistémica y la linfopenia, permiten una mayor persistencia de la carga viral, lo que en consecuencia produce gliosis reactiva en tejido cerebral y perpetúa la neuro inflamación (111). Incluso en casos leves, la neumonía por SARS-CoV-2 causa hipoxia, que por sí sola puede desencadenar o exacerbar la respuesta inflamatoria en el SNC, ya que la hipoxia cerebral activa factores de transcripción inflamatorios tales como el factor inducible por hipoxia y el NF-kB que desencadenan reactividad glial, induciendo daño oxidativo mitocondrial, pérdida de sinapsis y muerte neuronal (112).

El impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el cerebro se asocia con estrés físico y psicológico excesivo que estimula al eje hipotálamo-pituitario-adrenal, lo que agrava aún más el estado neuro inflamatorio (113). La contribución de los glucocorticoides, asociados con la respuesta al estrés, para sostener y promover la neuro inflamación se asocia con los efectos derivados de la activación de receptores por medio de señales “downstream” (114). La coactivación simultánea de estos receptores junto con la transcripción que depende de NF-kB induce un patrón peculiar de expresión génica que activa vías de señalización asociadas con neuro inflamación (115). Lo anterior puede ser un factor etiológico significativo para un gran número de enfermedades neuropsiquiátricas, incluidos trastornos neurocognitivos, tales como enfermedad de Alzheimer (presencia de IL-6), enfermedad de Parkinson (presencia de TNF, IL-1B, e IFN- γ) y demencia frontotemporal (116).

En este sentido, no deja de ser llamativa la respuesta variable que de acuerdo con la edad presenta la infección por SARS-CoV-2 en la población, afectando en mayor gravedad a los individuos de edad avanzada. Por lo que la menor eficiencia de la capacidad de respuesta a la inmunidad innata en este grupo etareo es un hecho que aporta mayor vulnerabilidad frente a la infección. A lo anterior se reporta una relación entre la inmunosenescencia y su contribución a la neuro inflamación con el consiguiente desarrollo de patología neurodegenerativa, como, por ejemplo,

la enfermedad de Alzheimer donde la disfunción microglial conlleva a una acumulación de β amiloide y pérdida de la respuesta inmune periférica (117).

Otro aspecto completamente desconocido que habrá de vigilar es la posibilidad de que la infección aparentemente leve en niños y adolescentes pueda modificar a largo plazo tanto las capacidades cognitivas como facilitar la aparición de cuadros psiquiátricos, ya que la alteración neuro inmune ocasionada por el virus podría dar lugar a modificación en la poda sináptica/celular y generar manifestaciones psiquiátricas hasta la edad adulta (114).

Es una verdad universalmente reconocida que el desafío inflamatorio sistémico acelera el deterioro cognitivo, lo que implica que la infección en sí, así como las aberraciones en el sistema inmunológico innato son responsables de los déficits cognitivos. Las observaciones epidemiológicas, así como el análisis neuropatológico, apoyan la correlación directa entre las infecciones sistémicas, la neuro inflamación y los trastornos cognitivos, tales como delirium y enfermedad de Alzheimer en etapas tardías (118). Los estudios de cohorte han identificado a la neumonía como una patología responsable de acelerar e impulsar el deterioro cognitivo (119). Tanto el delirium como la neumonía, son complicaciones en la progresión clínica del COVID-19 y que por ende pueden conllevar disfunción cerebral, neurodegeneración, alteraciones afectivas y deterioro cognitivo a largo plazo (95,96).

Actualmente se tiene una aproximación acerca de la prevalencia en la presentación de síntomas neuropsiquiátricos por COVID-19 en pacientes hospitalizados, así como en valoraciones posteriores a su egreso hospitalario. Lo anterior también ha incluido el efecto de la persistencia de estos síntomas en la funcionalidad del individuo y el impedimento de retornar a un nivel de funcionamiento previo. Sin embargo, no se ha dilucidado de forma consistente si estos síntomas se encuentran mayormente relacionados con factores psicosociales o a efectos sistémicos derivados de la infección, como la elevación en los niveles

de marcadores inflamatorios. Hasta el momento no se han realizado estudios de seguimiento para valorar la progresión de dichos síntomas en el entorno hospitalario, incluyendo el riesgo de deterioro cognitivo. Por lo que se considera oportuno ofrecer a los pacientes, valoraciones subsecuentes con la intención de conocer el efecto a largo plazo sobre la infección por COVID-19 en la esfera mental y cognitiva del individuo.

Justificación:

A pesar de las publicaciones que informan de la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en individuos hospitalizados por COVID-19, se desconoce la forma en como pudieran progresar y persistir durante la estancia hospitalaria, así como los posibles factores relacionados con el curso y evolución de estos síntomas. Por lo anterior, resulta sustancial generar nuevo conocimiento sobre los factores que puedan influir en el desarrollo, evolución y gravedad en la presentación de síntomas neuropsiquiátricos, ya que estos pudieran tener una relación en función de la sobrevida del paciente. Esto con la intención de contribuir en la generación de intervenciones oportunas que influyan en el desenlace de la enfermedad y a su vez disminuir la brecha de atención en salud mental en las áreas hospitalarias reconvertidas.

Capítulo IV. Metodología

1. Diseño de investigación:

De acuerdo con los ejes metodológicos de Feinstein se trató de un estudio comparativo, de impacto, escrutinio, longitudinal y homodémico (120).

2. Planteamiento del problema:

El desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes hospitalizados sobrevivientes al COVID-19 se ha reportado en promedio hasta en un 59%. De los cuales, se incluyen depresión hasta en 35.9%, ansiedad en 38.5%, delirium en 27.6% y alteraciones ejecutivas en 26%. Sin embargo, hasta el momento, se desconoce en México la evolución de dichos síntomas en pacientes diagnosticados con COVID-19 durante su hospitalización, así como su posible relación con la sobrevida del paciente. De igual forma, no se han determinado los predictores relacionados con la presentación y persistencia de estos, junto con el papel de los marcadores serológicos de inflamación.

3. Pregunta de investigación:

¿Cuál es la evolución de síntomas afectivos, delirium y deterioro cognitivo en pacientes convalecientes por COVID-19 durante su hospitalización? ¿La elevación de los marcadores serológicos de inflamación se relaciona con la evolución de los síntomas neuropsiquiátricos?

4. Objetivo general y objetivos específicos:

Comparar la evolución de síntomas neuropsiquiátricos, tales como depresión, ansiedad, delirium y deterioro cognitivo, en pacientes con COVID-19 al ingreso y previo a su egreso hospitalario.

Objetivos específicos:

Comparar los síntomas de depresión y ansiedad mediante la aplicación de la Escalas de Beck para depresión y ansiedad, en pacientes diagnosticados con COVID 19 al ingreso y previo a su egreso hospitalario.

Comparar los síntomas de delirium mediante la aplicación de la escala Confussion Assessment Method (CAM), en pacientes con COVID-19 al ingreso y previo a su egreso hospitalario.

Comparar los síntomas de deterioro cognitivo mediante la aplicación de la escala Montreal Assessment Method (MOCA), en pacientes con COVID-19 a su ingreso y previo a su egreso hospitalario.

Determinar la relación entre los marcadores inflamatorios con la evolución de síntomas neuropsiquiátricos durante la hospitalización.

Identificar la relación entre el puntaje de las Escalas Clinimétricas con la sobrevida del paciente durante su estancia hospitalaria.

Determinar las covariables que influyen en la sobrevida del paciente con COVID-19 durante su estancia hospitalaria.

5. Hipótesis:

Al comparar la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en un grupo de pacientes con COVID-19 existirá una diferencia en las escalas clinimétricas que informen sobre síntomas de depresión, ansiedad, delirium y deterioro cognitivo durante su evolución hospitalaria, en relación con el grado de elevación de marcadores inflamatorios y las categorías de severidad clínica.

6. Población de estudio:

El estudio se llevó a cabo en pacientes adultos con COVID-19 confirmada por PCR para SARS-CoV-2 que se encontraban dentro de sus primeros cinco días ingreso hospitalario en las áreas de reconversión del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Criterios de inclusión:

1. Encontrarse dentro de su 1er a 5º día de hospitalización.
2. Edad mayor a 18 años
3. Conocimientos básicos que se determinan por que la persona tenga la capacidad de leer y comprender las valoraciones clinimétricas.
4. Prueba por PCR para COVID-19 positiva.
5. Saturación de oxígeno \geq de 90%. Ya que se estima que una saturación normal de oxígeno en la sangre es igual o superior a este valor. Por debajo de este valor, los pacientes pudieran verse comprometidos con el rendimiento cognitivo de las evaluaciones clinimétricas.
6. Al menos un cribado de laboratorio inicial que incluya perfil hepático, marcadores serológicos de inflamación y biometría hemática.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con comorbilidades psiquiátricas preexistentes (deterioro cognitivo, discapacidad intelectual) o uso de psicofármacos antes de la valoración inicial.
2. Pacientes con inestabilidad clínica o daño neurológico previamente establecido.
3. Que no hablaran español, tuvieran dificultad para comunicarse o presenten dificultad para la lectura y escritura.

4. Pacientes que debido a la posición decúbito prono tuvieron dificultad para la realización y rendimiento de las pruebas.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no respondan adecuadamente las evaluaciones clinimétricas.
2. Pacientes que durante las evaluaciones clinimétricas presentaran desaturación de O₂ (descenso del 4% o más del valor basal o por debajo de 90%) o compromiso en los signos vitales. Así mismo se considera primordial asegurar la estabilidad clínica del paciente en todo momento durante la evaluación, tomando en cuenta que la hipoxia es un estado frecuente, secundario a la afectación pulmonar por COVID-19.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Se estableció de acuerdo con el tamaño de muestra de la comparación de dos medias repetidas (pareadas) en un solo grupo, de acuerdo con la fórmula:

$$n_c = n_e = \frac{\left(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} \right)^2 * S^2}{d^2}$$

En el estudio Del Brutto et.al (121), se informó que las diferencias en los puntajes de la Escala de MoCA en pacientes con antecedente de infección por COVID-19 fue de al menos 4 puntos comparando con el valor basal. Por lo que con la intención de alcanzar una potencia del 80% y un nivel de significancia de 0.05 se decidió establecer un tamaño de muestra de **81 sujetos** y así detectar el cambio de al menos 1 punto en la media de las diferencias individuales entre los valores basales y posteriores de los puntajes de las Escalas Clinimétricas. Así mismo, para controlar las pérdidas de seguimiento o por defunción (estimadas en un 30%) **el tamaño de muestra final fue de 103 sujetos.**

7. Identificación y operacionalización de variables:

Identificación y operacionalización de variables:

Variable	Tipo de variable	Unidad de medida	Definición operacional	Codificación
Edad	Cuantitativa continua	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Números enteros
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre/Mujer	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Hombre: 0, Mujer: 1
Estado civil	Cuantitativa dicotómica	Con o sin pareja	Conjunto de cualidades jurídicas que tiene una persona frente a una familia determinada o respecto al parentesco.	Sin pareja: 0 Con pareja: 1
Ocupación	Cuantitativa dicotómica	Actividad no remunerada o remunerada	Actividad desempeñada donde se obtenga remuneración económica	Actividad no remunerada: 0 Actividad remunerada: 1
Años de escolaridad	Cuantitativa discreta	Años	Años completos de escolaridad	Números enteros

Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa continua	Días de estancia	Desde el día de ingreso hasta el egreso hospitalario	Números enteros
Defunción	Cualitativa dicotómica	SI/NO	De acuerdo a la OMS se define como una muerte resultante de una enfermedad clínicamente compatible, en un caso COVID-19 probable o confirmado.	SI: 1 NO: 0
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Kg/m ²	Índice que relaciona el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²).	Números enteros
Diabetes Mellitus	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente	Glucemia en ayuno > 126 mg/dl	SI: 1 NO: 0
Intubación endotraqueal	Cualitativa dicotómica	SI/NO	Registro de haber requerido intubación endotraqueal durante la Hospitalización	1: Si requirió IE durante la Hospitalización 0: No requirió IE durante la Hospitalización
CALL-Score	Cualitativa ordinal	Puntuaciones de 4-6 Bajo riesgo De 7-9 puntos riesgo intermedio	Escala de predicción de riesgo de progresión de neumonía por COVID-19	0: De 4 a 6 puntos 1: De 7 a 9 puntos

		De 10-13 puntos Alto riesgo		2: De 10 a 13 puntos
GRAM-Score	Cuantitativa continua	Porcentaje obtenido <1.7 % grupo de bajo riesgo 1.7 a < 40.4% grupo de mediano riesgo > de 40.4% grupo de alto riesgo	Escala de predicción para riesgo de progresión a enfermedad crítica por COVID-19	0: Grupo de bajo riesgo 1: Grupo de mediano riesgo 2: Grupo de alto riesgo
Depresión	Cualitativa ordinal	Inventario de Depresión de Beck de acuerdo con el puntaje: 0-4 puntos: depresión ausente o mínima 5-7 puntos: depresión leve 8-15 puntos: depresión moderada >15 puntos: depresión grave	Conjunto de síntomas caracterizados por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.	0: Depresión ausente o mínima 1: Depresión leve 2: Depresión moderada 3: Depresión grave
Ansiedad	Cualitativa ordinal	Inventario de Ansiedad de Beck de acuerdo con el puntaje: 0-5 puntos: ansiedad mínima 6-15 puntos: ansiedad leve	Conjunto de síntomas caracterizados por estado emocional displacentero relacionado con estado de ánimo ansioso que se acompaña de cambios somáticos y psíquicos.	0: Ansiedad mínima 1: Ansiedad leve 2: Ansiedad moderada 3: Ansiedad severa

		<p>16-30 puntos: ansiedad moderada</p> <p>31-63 puntos: ansiedad severa</p>		
Delirium	Cualitativo dicotómico	<p>Confussion Assessment Method (CAM) con puntaje de:</p> <p>>2 puntos (indicativo de delirium)</p>	Síndrome clínico caracterizado por una alteración de la atención y la consciencia, el cual es fluctuante, añadiéndose una alteración cognitiva adicional.	<p>SI: 1</p> <p>NO: 0</p>
Deterioro cognitivo	Cualitativa ordinal	<p>Montreal Cognitive Assessment (MOCA) con puntaje de:</p> <p>> 26 puntos como normal</p> <p>15-21 deterioro leve</p> <p><14 deterioro moderado o severo</p>	Síndrome clínico caracterizado por la pérdida o deterioro de las funciones mentales basado en dominios conductuales y neuropsicológicos.	<p>0: Normal</p> <p>1: Deterioro leve</p> <p>2: Deterioro moderado o severo</p>
Hidroxicloroquina	Cualitativa dicotómica	En tratamiento/Sin tratamiento	El paciente recibió durante la hospitalización, tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina	<p>SI: 1</p> <p>No: 0</p>
Esteroides	Cualitativa dicotómica	En tratamiento/sin tratamiento	El paciente recibió durante la hospitalización tratamiento con cloroquina o hidroxicloroquina	<p>Si: 1</p> <p>No: 0</p>

Alanina aminotransferasa (ALT)	Cuantitativa continua	Unidades por litro (U/L)	Concentración sérica de la enzima alanino aminotransferasa	Dimensional
Aspartato aminotransferasa (AST)	Cuantitativa continua	Unidades por litro (U/L)	Concentración sérica de la enzima aspartato aminotransferasa	Dimensional
Deshidrogenasa láctica total (DHL)	Cuantitativa continua	Unidades por litro (U/L)	Concentración sérica de la enzima deshidrogenasa láctica	Dimensional
Proteína C reactiva (PCR)	Cuantitativa continua	Miligramos por litro (mg/L)	Concentración sérica de proteína C reactiva.	Dimensional
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Cuantitativa continua	Milímetro por hora (mm/h)	Concentración sérica de velocidad de sedimentación globular	Dimensional
Procalcitonina	Cuantitativa continua	Nanogramo por mililitro (ng/mL)	Concentración de péptido precursor de la calcitonina.	Dimensional
Ferritina	Cuantitativa continua	Nanogramo por mililitro (ng/mL)	Concentración de proteína especializada en el depósito del hierro en el plasma.	Dimensional
Dimero D	Cuantitativa continua	Microgramo por litro (ug/L)	Producto de degradación de la fibrina	Dimensional
Leucocitos	Cuantitativa continua	Número de células por milímetro cúbico ($10^3/\text{mm}^3$)	Número de células blancas totales en unidad de volumen	Dimensional

Neutrófilos	Cuantitativa continua	Número de células por milímetro cúbico ($10^3/\text{mm}^3$)	Número de neutrófilos totales en unidad de volumen	Dimensional
Linfocitos	Cuantitativa continua	Número de células por milímetro cúbico ($10^3/\text{mm}^3$)	Número de linfocitos totales en unidad de volumen	Dimensional
Plaquetas	Cuantitativa continua	Número de células por milímetro cúbico ($10^3/\text{mm}^3$)	Número de plaquetas totales en unidad de volumen	Dimensional
Vacunación para SARS-COV-2	Cualitativa ordinal	No aplica	Antecedente referido por el paciente de vacunación por SARS-COV-2	0: Sin antecedente de vacunación 1: Aplicación de una dosis de vacuna 2: Aplicación de dos dosis de vacuna

Definición conceptual de las variables:

- Depresión: definido por el Manual diagnósticos y estadístico de trastornos mentales en su quinta edición (DSM- V) como un trastorno psiquiátrico caracterizado por la presencia de tristeza casi todo el día, anhedonia, alteraciones en el sueño y apetito, agitación o retraso psicomotor, fatiga, fallas cognitivas, sentimientos de inutilidad, culpa y fantasías de muerte; mismos que causan malestar clínicamente significativo y tienen una duración mínima de dos semanas (122).
- Ansiedad: definido por el DSM-V como un trastorno psiquiátrico caracterizado por la presencia de ansiedad y preocupación excesiva difícil de controlar, asociada a sensación de inquietud, fatiga, irritabilidad, fallas cognitivas, tensión muscular y alteraciones del sueño, mismos que causan

malestar clínicamente significativo y tienen una duración mínima de seis meses (122).

- Delirium: definido por el DSM-V como un trastorno psiquiátrico caracterizado por la presencia de una alteración en la atención y la conciencia, las cuales aparecen en poco tiempo, constituyen un cambio respecto a la atención y conciencia iniciales y su gravedad tiende a fluctuar a lo largo del día. Junto a esto hay una alteración cognitiva adicional (déficit en la memoria, de orientación, lenguaje, capacidad visoespacial o de la percepción). Dichas alteraciones no se explican mejor por una alteración neurocognitiva preexistente, establecida o en curso, ni suceden en el contexto de un nivel de estimulación extremadamente reducido, como sería el coma (122).
- Deterioro cognitivo: definido por el DSM-V como la evidencia de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en: (1) Preocupación en el propio individuo, informante o clínico que ha habido un declive significativo en la función cognitiva y (2) deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa. Estos déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas y no ocurren exclusivamente en el contexto de otro trastorno mental (122).

Variables independientes: edad, sexo, estado civil, ocupación, escolaridad en años, días de estancia hospitalaria, índice de masa corporal, diabetes mellitus, intubación endotraqueal, defunción, CALL score, COVID Gram score, tratamiento con hidroxiclороquina, tratamiento con esteroides, ALT, AST, LDH, PCR, VSG, procalcitonina, ferritina, dímero D, plaquetas, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas.

Variables dependientes: depresión, ansiedad, delirium, deterioro cognitivo.

8. Instrumentos de medición:

-Inventario de Depresión de Beck: consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión. Es la escala que mayor porcentaje de ítems cognitivos presenta, lo que está en consonancia con la teoría cognitiva de la depresión de Beck. En la versión abreviada (13 ítems), los valores de las 4 opciones de respuesta son iguales en todos los ítems: la primera respuesta vale 0 puntos; la segunda vale 1 punto; la tercera vale 2, y la cuarta vale 3 puntos. Los puntos de corte propuestos son: 0-4 depresión ausente o mínima, 5-7 depresión leve, 8-15 depresión moderada, >15 depresión grave. En la validación del Inventario para población mexicana hospitalizada en atención primaria se obtuvo una alta consistencia interna ($\alpha=0.92$), así como una eficacia diagnóstica y concordancia (kappa) de 78.9 y 0.45 respectivamente. Así como un adecuado coeficiente de correlación. La escala ofrece una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 98.2% para un punto de corte de 18.5-19.5 puntos y una validez de constructo por el índice KMO de 0.92 (123).

- Inventario de Ansiedad de Beck: es un instrumento que el paciente puede contestar sin ayuda, conformado por 21 reactivos, en donde se pide a los respondientes cuánto han sido afectados por una serie de síntomas durante la última semana. La calificación se hace a través de una escala tipo Likert de 0 a 3, donde 0 significa la ausencia del síntoma y 3 su gravedad máxima. El puntaje máximo es de 63 puntos. Las normas de calificación en la población mexicana son, a saber: de 0 a 5 puntos, ansiedad mínima; de 6 a 15, ansiedad leve; de 16 a 30 puntos, ansiedad moderada, y de 31 a 63, ansiedad severa. El criterio para considerar la ansiedad como clínicamente relevante es obtener 16 puntos o más. La versión mexicana para adultos se caracteriza por una alta consistencia interna ($\alpha =0.90$), una concordancia Kappa de Cohen de 0.72. Así como estar constituida

por 2 factores, de síntomas físicos y cognitivos. Para un punto de corte de 16 puntos, se alcanza una sensibilidad del 81.1% y una especificidad del 79.8% (124).

-CAM (Confusion Assessment Method): incluye un algoritmo diagnóstico de cuatro características (1) Inicio agudo o curso fluctuante (2) Inatención (3) Pensamiento desorganizado, (4) Alteraciones en el nivel de consciencia. Informando del diagnóstico de delirium con la presencia de la característica 1 y 2 junto con la 3 o la 4. Cuenta con una sensibilidad del 94-100% y una especificidad del 89-95%, con una buena consistencia interna ($\alpha = 0.84$), una concordancia Kappa de Cohen de 0.91 (IC del 95%: 0.86 a 0.96), un area bajo la curva de 0.98 y una buena validez de constructo (125).

-Montreal Cognitive Assessment (MoCA): es una prueba breve de cribado para evaluar la función cognitiva y explora 6 dominios: memoria (5 puntos), capacidad visoespacial (4 puntos), función ejecutiva (4 puntos), atención/concentración/memoria de trabajo (5 puntos), lenguaje (5 puntos) y orientación (6 puntos). La puntuación tiene una gama de 0 a 30 puntos, una puntuación más alta refleja mejor función cognitiva. El tiempo de administración es de aproximadamente 10 minutos y se suma 1 punto a los sujetos con escolaridad < 12 años. La confiabilidad del MoCA en población mexicana es de $\alpha = 0.89$ y muestra una concordancia adecuada ($k=0.86$). Muestra una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75% con un punto del corte menor a 26 puntos para deterioro cognitivo leve, así como una sensibilidad del 98% y una especificidad del 93% con un punto de corte de 24 puntos para deterioro cognitivo mayor. La validez de constructo al comparar el MoCA-E y el MMSE utilizando la prueba de correlación de Spearman arrojó una $r=0.72$ y un área bajo la curva: 0,76 (G. control-DCL) y 0,81 (G. control-demencia) (126)

-CALL-Score: escala de Predicción de riesgo de progresión de neumonía por COVID-19: Calculadora que se compone de cuatro factores de predicción, los cuales incluyen: (1) comorbilidades médicas (hipertensión, diabetes, enfermedad

cardiovascular, enfermedad hepática, asma, enfermedad pulmonar crónica, infección por VIH y neoplasia maligna durante al menos 6 meses). (2) Edad: Igual o mayor a 60 años. (3) Recuento de linfocitos: los cuales pueden ser mayor o menor a $1.0 \times 10^9/L$. (4) Niveles de LDH. Los cuales pueden ser de tres rangos, <250 , $250-500$ y >500 (U/L). El punto de corte es de 6 para predecir progresión a neumonía. Esta calculadora de riesgo cuenta con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 78%. (47).

-GRAM-Score: escala de predicción para riesgo de progresión a enfermedad crítica por COVID-19: Se compone de los siguientes factores de riesgo: Anormalidades de rayos X, edad, presencia de hemoptisis, disnea, inconsciencia, número de comorbilidades, historial de cáncer, relación neutrófilos-linfocitos, LDH, Bilirrubina directa y confirmación diagnóstica por COVID-19. De acuerdo al puntaje total en la calculadora de riesgos en línea, se puede definir a los pacientes bajo un riesgo bajo, medio o alto para desarrollar enfermedad crítica. La validez discriminante de esta escala es de 0.88, con un valor predictivo positivo de 0.75 (127).

9. Estrategias metodológicas

Reclutamiento de campo:

Dentro del periodo de diciembre del 2020 al mes de diciembre del 2021, dentro del áreas reconvertidas para hospitalización de pacientes con COVID 19 del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" se identificaron aquellos pacientes con diagnóstico confirmatorio de infección por SARS CoV-2 mediante PCR. A los que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, se explicó e invitó de manera voluntaria y confidencial su participación. Se entregó consentimiento informado por escrito de este. Se realizaron dos evaluaciones al paciente durante su hospitalización, los primeros cinco días a partir de su ingreso hospitalario y previo a su egreso. Dichas evaluaciones consistieron en la realización de entrevista psiquiátrica clínica breve seguido de la aplicación de las siguientes escalas Clinimétricas: inventario de depresión de Beck, Inventario de ansiedad de Beck,

Confusion Assessment Method (CAM) y Montreal Cognitive Assessment (MOCA). Se facilitaron las instrucciones y se resolvieron las dudas que pudieron surgir durante la misma. En aquellos pacientes en donde se detectaron probables diagnósticos psiquiátricos por parte de los investigadores al realizar las Escalas Clinimétricas se ofreció al paciente psicoeducación sobre los probables diagnósticos psiquiátricos detectados y se explicaron al médico tratante las intervenciones dirigidas en cada caso particular.

El personal involucrado en el trabajo de investigación que aplicaron los instrumentos clinimétricos dentro del área de reconversión para pacientes con diagnóstico de COVID 19 estaba capacitado en los procedimientos de prevención y control de infecciones específicas por COVID-19, a través de las medidas de contacto estándar y precauciones de gotas como lo son: higiene adecuada de las manos, sana distancia de 1.5 metros, uso y retiro correcto del equipo de protección personal incluyendo: cubrebocas quirúrgico de triple capa, respirador N95, FPP o equivalente, protección ocular (goggles o careta), gorro desechable (opcional), bata de manga larga impermeable, guantes (látex o nitrilo) desechables, el cual era proporcionado por el servicio tratante.

Estrategias de recolección de datos:

Se recabaron los datos sociodemográficos directamente con el paciente a través de una ficha de identificación y se accedió mediante la plataforma electrónica del sistema de laboratorio del Hospital General de México a los datos bioquímicos reportados en la fecha de ingreso y previo al egreso hospitalario de los pacientes, extrayendo específicamente los siguientes marcadores: AST, ALT, DHL, PCR, VSG, procalcitonina, ferritina y dímero D y biometría hemática completa. De igual forma se procedió a la caracterización clínica de los pacientes por medio de las calculadoras CALL-Score y GRAM-Score.

Se resguardaron los datos sensibles de los pacientes por medio de un dispositivo magnético de almacenamiento de datos, al cual tuvieron acceso únicamente los investigadores del estudio.

Se evitó el uso de lenguaje técnico al informar a los pacientes sobre la encuesta y se les informó del tiempo que se requirió para su aplicación, el cual fue en promedio de 40 minutos y a consideración de la condición clínica de los pacientes.

10. Plan de análisis de resultados

Análisis estadístico.

1. Se realizaron medidas de tendencia central para la descripción de las características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes, por lo que para variables cuantitativas se utilizó media y desviación estándar y para variables cualitativas frecuencias y proporciones.

2. Los intervalos de gravedad en las escalas clinimétricas que informaron sobre síntomas neuropsiquiátricos y las diferencias en cuanto a características sociodemográficas, clínicas y bioquímicas se probaron utilizando la prueba χ^2 para datos categóricos y prueba t de student para datos continuos.

3. Se realizaron correlaciones de Pearson entre los niveles de marcadores inflamatorios con el puntaje de las Escalas clinimétricas que informaron sobre síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes tanto al ingreso como al egreso hospitalario.

4. Para examinar las diferencias en las puntuaciones de las dos evaluaciones respecto a las escalas clinimétricas que informaron sobre síntomas neuropsiquiátricos al ingreso y previo al egreso hospitalario se realizó la prueba t de student para muestras pareadas.

5. Por medio de análisis de supervivencia de riesgos proporcionales de Cox se estimó la función de sobrevivida en relación con el valor del puntaje obtenido en las Escalas Clinimétricas de los pacientes a su ingreso hospitalario, considerando como covariables otros posibles factores confusores de impacto en la mortalidad.

6. Se realizaron modelos regresión lineal para identificar los factores de riesgo relacionados con mayor puntaje en las Escalas Clinimétricas que informaron sobre

síntomas neuropsiquiátricos al ingreso hospitalario y egreso hospitalario, que incluyeron como covariables la edad, sexo, índice de masa corporal, diabetes mellitus, niveles de AST, ALT, DHL, PCR, VSG, procalcitonina, ferritina, Dimero D, Leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, puntaje de CALL-Score y GRAM-Score, así como días de estancia hospitalaria, requerimiento de intubación endotraqueal y tratamiento con esteroides o hidroxiclороquina según correspondiese.

La información se recolectó en una base de datos y se analizó por medio del programa Excel mediante estadística descriptiva. Para análisis posteriores se recurrió al programa estadístico SPSS 23.0 para Windows.

11. Recursos humanos, materiales y financieros necesarios:

Las funciones de los investigadores principales consistieron en proporcionar información para una adecuada revisión de la literatura, coordinar las actividades, así como supervisarlas, además de involucrarse directamente con la aplicación de escalas y el seguimiento longitudinal de los pacientes. Dentro de los recursos materiales se hizo uso del expediente clínico electrónico que incluyó el reporte de los resultados de laboratorio. Dispositivo electrónico con uso de telefonía celular, así como computadora para la recolección de datos.

11. Consideraciones éticas y de bioseguridad:

De acuerdo con la declaración de Helsinki y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, 1988 en su artículo 16 se protegió la privacidad de los sujetos, atendiendo también al artículo 20, de solicitar el consentimiento informado de los pacientes. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética hospitalario el 3 de diciembre del 2020, con No. CE/563/20 y del Comité de Investigación el 9 de diciembre del 2020, con No. CE/563/20. Así como

registro del Comité de Ética del INPRFM del 16 de agosto del 2021, con No. CEI/M/072/2021.

Consentimiento informado.

Los pacientes de este protocolo fueron previamente informados de los objetivos, riesgos y beneficios de su participación en este estudio a través de la comunicación directa con los médicos e investigadores responsables. Previamente al inicio del estudio, los participantes firmaron una forma de consentimiento informado que incluyó el mantener seguimiento con el paciente durante la hospitalización, recalcando el carácter voluntario de la participación en el estudio, así como a la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento.

Esta investigación no conllevó ningún riesgo para la integridad física o moral de los participantes, además de considerarse como una investigación de riesgo mínimo de acuerdo con el artículo 17 y los párrafos I a III del Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud en México, correspondiente al Título segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones comunes.

Confidencialidad.

Todos los datos clínicos e identificados de los participantes fueron manejados con estricta confidencialidad, dándoles una clave alfanumérica a los participantes desde el inicio de su participación en el estudio. El paciente fue identificado en ningún caso si los resultados de este estudio de investigación se presentaron en reuniones científicas o publicaciones. En todos los casos se conservó su nombre completo y número telefónico para las valoraciones subsecuentes, sin hacer otro uso distintivo con dicha información. La información recopilada se utilizó exclusivamente para fines académicos y de investigación.

Conflictos de interés:

Para este estudio no existe conflicto de interés por parte de los investigadores.

12.Cronograma de actividades:

Actividad	FECHA
Elaboración de proyecto de investigación	Julio- Octubre 2020
Defensa del proyecto a las Entidad académica	Noviembre-Diciembre 2020
Presentación a comité de ética e Investigación	Diciembre 2020
Recolección de muestra	Diciembre 2020-Diciembre 2021
Concentración de resultados	Diciembre 2021-mayo 2022
Análisis de resultados	Junio 2022-diciembre 2022
Entrega de tesis final	Eneero- Febrero 2023

Capítulo V. Resultados

Descripción de las características sociodemográficas de los pacientes con COVID-19

Se recolectaron un total de 103 participantes, de los cuales a 81 de ellos se les realizaron evaluaciones clinimétricas tanto al ingreso como previo al egreso hospitalario. Se registró una pérdida de seguimiento del 21.3% (22 pacientes), de los cuales 13 fallecieron durante la hospitalización (12.9%). En la **Tabla 1** se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados.

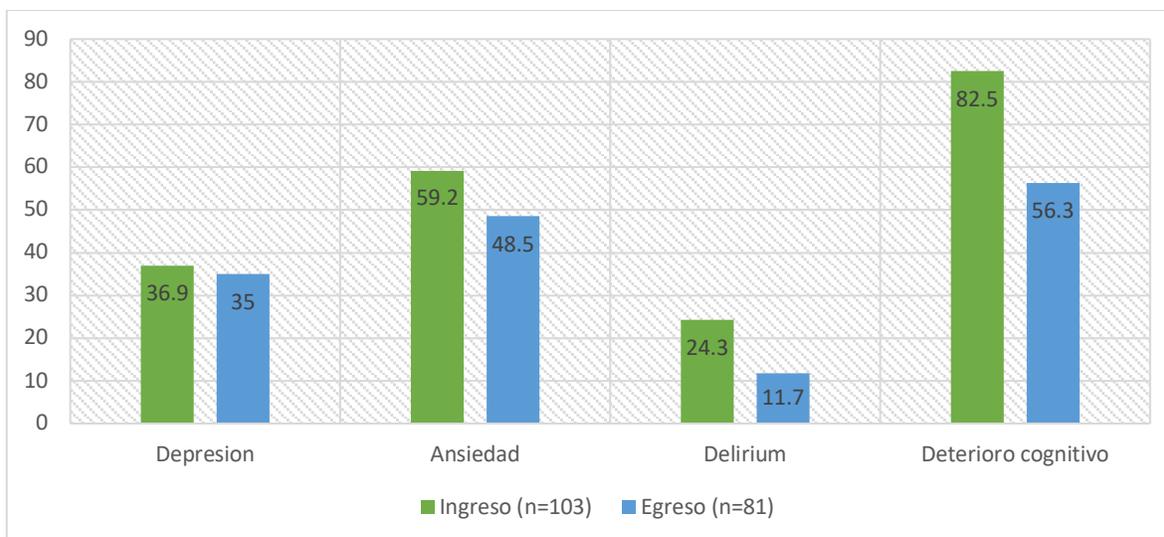
Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados, n= 103

Variable	Media (DE)
Edad (años)	52.7 ±14.7
Escolaridad (años)	10.4 ±4.4
Índice de masa corporal (kg/m^2)	27.9 ±5.2
Días de estancia hospitalaria	16.6±13.2 días
Sexo	<i>n (%)</i>
Masculino	50 (48.5)
Femenino	53 (51.5)
Estado civil	<i>n (%)</i>
Soltero	51 (49.5)
Casado	52 (50.5)
Ocupación	
Empleado	66 (64.1)
Desempleado	37 (35.9)
Comorbilidades	<i>n (%)</i>
Sobrepeso	37 (35.6)
Obesidad	33 (31.7)
Diabetes Mellitus 2	33 (32.9)
HAS	28 (28.8)
Tabaquismo	25 (25.7)
Tratamiento hospitalario	<i>n (%)</i>
Cloroquina	4 (3.9)
Prednisona	86 (83.5)
Calculadora de riesgo	<i>n (%)</i>
Alto riesgo Neumonía	35 (34)
Alto riesgo Enf. Crítica	18 (17.5)

Durante la hospitalización 20.4% de los pacientes requirió intubación endotraqueal. Al ingreso, el puntaje medio de la calculadora Call-Score que evalúa el riesgo de progresión a neumonía, fue de 8.52 ± 2.3 puntos (riesgo intermedio). De acuerdo con esta escala, el 34% de los pacientes se encontraba en alto riesgo de progresión a neumonía. Además, el puntaje medio de la calculadora COVID-GRAM, que informa sobre el riesgo de enfermedad grave, fue de 121.5 ± 43.7 (riesgo intermedio). Según el puntaje obtenido de esta misma escala, el 15.5% de los pacientes presentó un alto riesgo de progresión a enfermedad crítica.

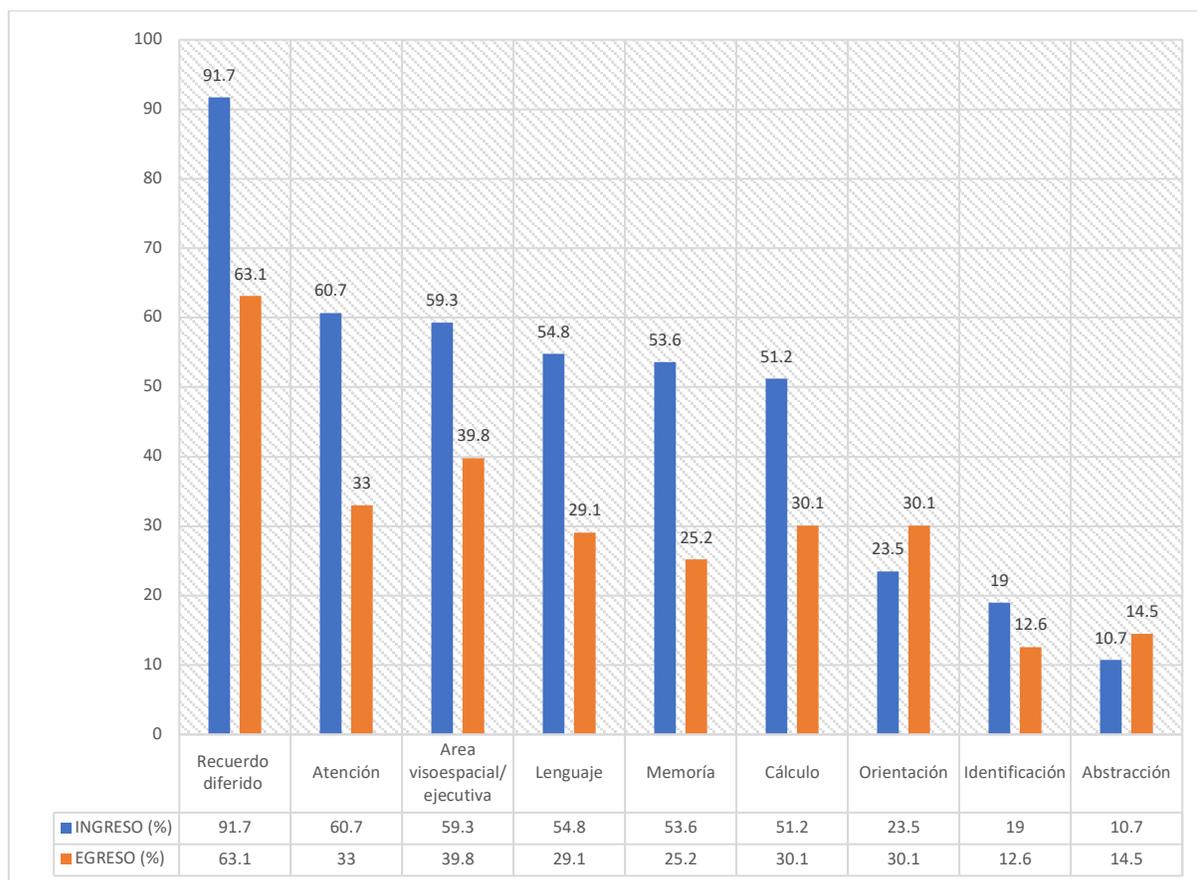
Durante el periodo hospitalario, se observó una tendencia a la disminución en la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos, aunque esta tendencia fue menor para la sintomatología depresiva. En la **figura 1** se describe la frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos al ingreso y previo al egreso hospitalario.

Gráfica 1. Frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos durante la hospitalización.



La frecuencia de fallas cognitivas detectadas al ingreso hospitalario, según la Escala de MoCA que evalúa el deterioro cognitivo, disminuyó antes del egreso, excepto en los dominios de orientación y abstracción, donde se reportó un aumento en la frecuencia de estas alteraciones. Lo anterior se describe en la **Gráfica 2**.

Gráfica 2. Frecuencia de las alteraciones cognitivas durante la hospitalización



Cambio en la gravedad de la sintomatología neuropsiquiátrica desde el ingreso hasta el egreso hospitalario.

Durante la hospitalización, se administró tratamiento farmacológico para controlar los síntomas en el 24.3% de los pacientes. De estos pacientes, el 19.4% recibió antidepresivos, otro 19.4% recibió ansiolíticos y el 2.9% recibió antipsicóticos. Al comparar la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos al ingreso y al momento del egreso hospitalario utilizando las escalas clinimétricas, se encontraron diferencias significativas en la reducción de los síntomas. La mayor diferencia en la puntuación se observó en la Escala de MoCA. Lo anterior se describe en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Diferencia de medias del puntaje obtenido en las escalas clinimétricas sobre sintomatología neuropsiquiátrica al ingreso y egreso hospitalario

Síntoma	Puntaje referencia	Media±DE Ingreso	Media±DE Egreso	IC 95%	<i>t</i> *	<i>p</i>	<i>d</i> Cohen	
Depresión	0-30	5± 5	3.8±5	0.50	0.006	3.04	0.003	4.28
Ansiedad	0-30	12.3±12	10±10	2.38	0.56	2.75	0.007	9.36
Delirium	0-4	0.8±1.1	0.5±0.9	0.79	-2.5	2.03	0.04	2.23
Cognición	0-30	21.8±4.7	23.6±4.4	4.91	-0.86	-4.07	<0.001	3.75

**t* pareada para un solo grupo

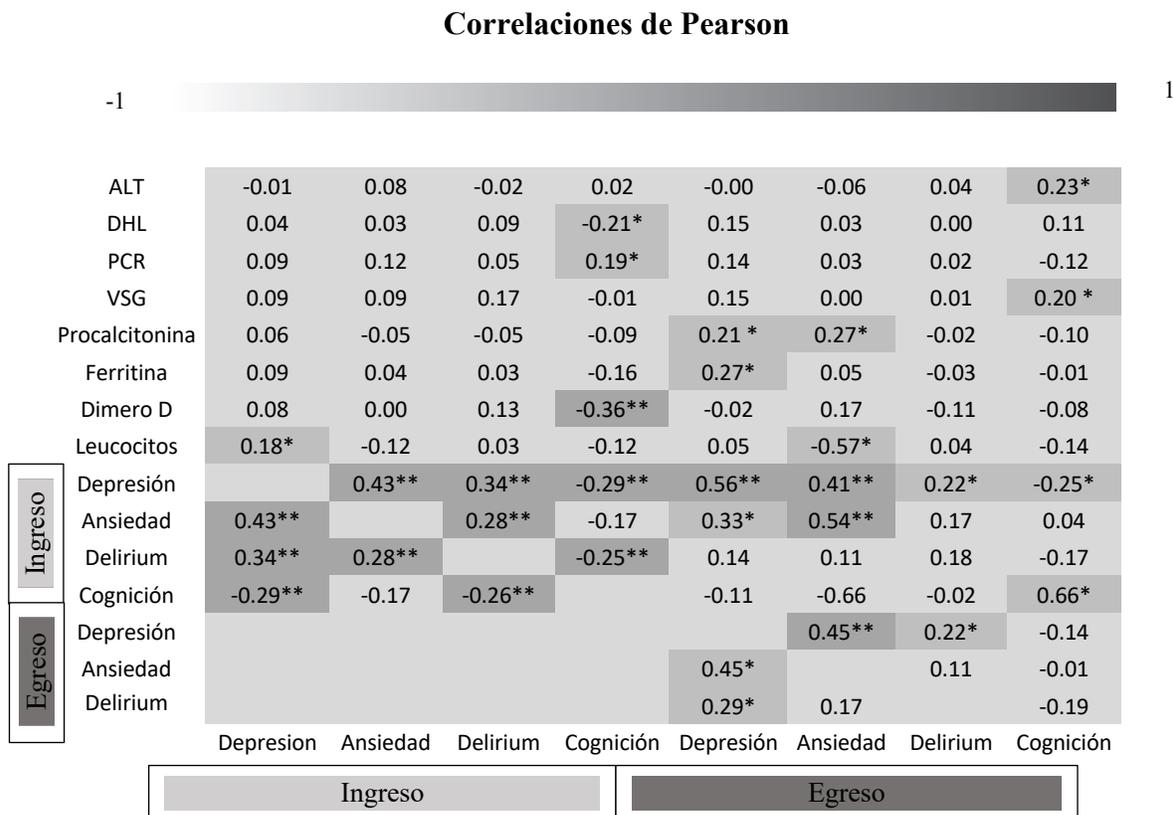
Correlación entre la elevación de marcadores inflamatorios y la presentación de síntomas neuropsiquiátricos

Tras correlacionar los marcadores inflamatorios con los síntomas neuropsiquiátricos durante el ingreso y el egreso hospitalario, se observaron las siguientes correlaciones las cuales se esquematizan en el **Gráfico 3**: al ingreso, se encontró una correlación directa entre el conteo de leucocitos y la depresión ($p=0.05$). En cambio, al egreso, se encontró una correlación indirecta entre los niveles de ferritina y procalcitonina con la depresión ($p=0.05$), mientras que los niveles altos de procalcitonina se correlacionaron con la ansiedad ($p=0.05$).

Se observó que el deterioro cognitivo al ingreso guardó una correlación directa entre los niveles de PCR, DHL y Dimero D al ingreso ($p=0.01$). En cambio, se observó una correlación directa y positiva entre los niveles de ALT y la mejora en el deterioro cognitivo previo a egreso hospitalario ($p=0.05$).

Es importante destacar que la sintomatología depresiva se correlacionó directa y persistentemente con el resto de los síntomas neuropsiquiátricos durante ambos períodos de evaluación ($p=0.01$).

Gráfico 3. Correlación de los marcadores serológicos de inflamación y la sintomatología neuropsiquiátrica al ingreso y previo al egreso hospitalario.



** La correlación significativa es en el nivel 0.01
 *La correlación significativa es en el nivel 0.05

Comparación entre las las variables clínicas de estudio y los síntomas neuropsiquiátricos

Se observaron diferencias en los puntajes de depresión según el estado civil, los días de hospitalización y el peso. Además, se encontró que las mujeres y las personas con IMC ≥ 25 kg/m² presentaron mayores puntajes de ansiedad. Sin embargo, los pacientes no hipertensos presentaron puntajes de ansiedad menores al egreso hospitalario.

Por otro lado, se identificaron factores asociados con la frecuencia de delirium al egreso: la duración de la hospitalización ≥ 11 días y la presencia de diabetes mellitus.

En cuanto al desempeño en la Escala de MoCA, se encontró que los solteros y los menores de 65 años obtuvieron puntajes más bajos. Además, la intubación endotraqueal se asoció con peor desempeño en la Escala de MoCA. No se apreciaron diferencias respecto a los síntomas neuropsiquiátricos y el uso de prednisona o hidroxycloroquina. Lo anterior se describe en la **Tabla 3**.

Tabla 3 Comparación entre las variables clínicas y los puntajes de las Escalas Clinimétricas que informan sobre síntomas neuropsiquiátricos al ingreso y egreso hospitalario

	BDI Depresión		BDI Ansiedad		CAM Delirium		MoCA	
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso
Edad (años)								
≤ 65 años	4.7±5.2	3.5±4.8	11.9±11.5	8.6 ± 7.7	17 (68)	9 (75)	22.8±4.1 **	24.5±3.8 **
≥ 65 años	6.3±6.3	5.2±6.8	9.3±8.4	8.6±7.6	8 (32)	3 (25)	17.9±5.1	19.3±4.6
Sexo								
Masculino	4.5±4.9	3.5±5	9.1±8.7*	6.6±6.1**	10 (40)	5(42)	21.9±5.1	23.6±4.6
Femenino	5.5±5.9	4.1±5	13.6±12.4	11.2±8.4	15 (60)	7(58)	21.7±4.3	23.4±4.1
Estado civil								
Soltero	6.1±6.3	4.9±5.8 *	13.2±11.9	8.4±6.4	15(60)	4(33)	22.6±5.01	22.6±5.01 *
Casado	4±4,3	2.7±7.8	9.7±9.8	9.0±8.6	10(40)	8 (67)	24.5±3.5	24.5±3.5
Días de estancia								
≤ 11 días	3.8±4.3 *	3.3±4.2	10.4±11.4	8.7±8.6	6(24)*	6(50)	22.4±4.4	24.4±3.8
≥ 11 días	5.9±6.1	4.1±5.5	12.2±10.7	8.7±6.8	19(76)	6(50)	21.4±4.9	23.1±4.6
Intubación								
Sin	5.07±5.8	3.9±5.1	11.1 ± 11	8.7±7.7	15(60)**	11 (92)	22.6±4.2 **	23.8±4.2
Con	4.9±4.2	3.4±4.6	12.5±10.9	8.5±7.2	10(40)	1 (8)	18.8 ± 5.3	22.4±5
IMC								
≤ 25 kg/m ²	4.9±5.3	5.7±6.7*	7.3±6.1 **	9.6±6.9	6 (24)	2 (17)	21.1±5.1	22.3±4.8
≥ 25 kg/m ²	5±5.6	3±3.9	13.3±12.1	8.3±7.9	19 (76)	10 (83)	22.1±4.5	24.1±4.1
Hipertensión arterial								
Sin	5.0±5.4	4.1±5.4	12.2±11.2	9.9±8.4*	7 (58)	16(64)	21.8±4.6	23.7±4.1
Con	5.1±5.7	3±3.8	9.4±10.2	5.9±4.3	5 (42)	9 (36)	21.7±4.9	23.2±5
Diabetes Mellitus								
Sin	4.8±5.4	3.5±4.6	11.8±11.6	8.6±8	18 (72)	4 (33)*	21.7±5	24.1±4.1
Con	5.5±5.1	4.4±5.7	10.6±9.6	8.8±6.7	7 (28)	8 (67)	22±3.9	22.5±4.8

$p \leq 0.01$ ** $p \leq 0.05$ *

Predictores de síntomas neuropsiquiátricos durante la progresión hospitalaria

Para la construcción de los modelos de regresión lineal se seleccionaron aquellas variables que demostraron una mayor relación con la presentación de síntomas neuropsiquiátricos de acuerdo con los análisis bivariados, ya que así se supuso que

podrían tener mayor peso en la predicción del puntaje en la escala clinimétrica que puntúa para el síntoma, de igual forma se excluyeron aquellos datos anómalos (outliers). Dichas regresiones se realizaron hacia atrás, eliminando variables que no mejoraban la calidad del modelo. De igual forma se probó un modelo frente a otro de acuerdo a su coeficiente de verosimilitud. Se utilizaron gráficos de residuales para diagnosticar los supuestos teóricos del modelo.

Tabla 4 Modelos de regresión lineal de los factores asociados a sintomatología neuropsiquiátrica durante la hospitalización por COVID-19

	R²	B	t	p	CI (95%)	
DEPRESION	0.06	0.26	3.4	< 0.01	1.2	4.8
Días de estancia hospitalaria		0.26	2.7	< 0.01	0.03	0.18
ANSIEDAD	0.05	0.13	4.03	< 0.01	0.27	0.81
Sexo		0.27	2.5	0.01	0.09	0.82
Procalcitonina		0.22	2.1	0.03	0.01	0.34
DELIRIUM	0.15	2.8	5.6	< 0.01	1.38	3.8
Deterioro cognitivo		-0.3	-3.9	< 0.01	-0.13	-0.04
DETERIORO COGNITIVO	0.43	30.3	16.3	< 0.01	26.6	34.01
Edad		-0.10	-3.2	< 0.01	0.002	-0.17
Intubación endotraqueal		-3.2	-2.5	0.01	-5.7	-0,66
Lactato deshidrogenasa		-0.007	-2.03	0.04	-0.01	0.01
Depresión		-0.18	-2.3	0.02	-0.34	-0.03

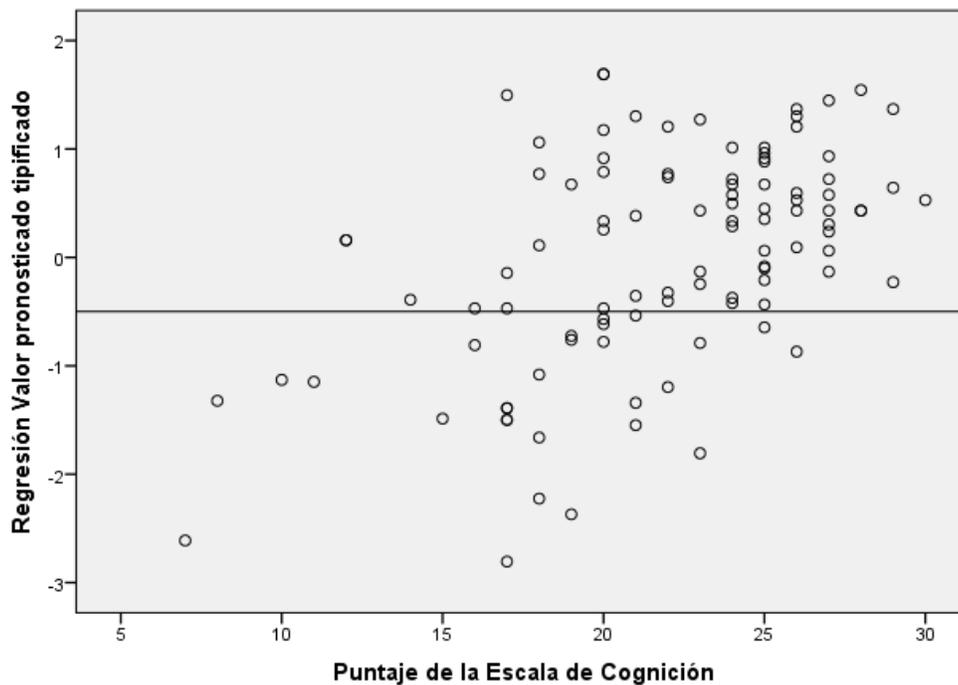
R², coef de correlación múltiple; B, coef de regresión, t, tolerancia, CI, intervalo de confianza.

En los modelos de regresión, se encontraron diferentes hallazgos en relación con las variables que predicen la presentación de síntomas de depresión, ansiedad, delirium y deterioro cognitivo durante la hospitalización.

En el caso de la depresión, se encontró que la duración de la hospitalización fue un factor predictor, con un modelo que explicó el 6% de la varianza ($R^2 = 0.06$, $p < 0.01$). En cuanto a la ansiedad, se encontró que esta se asoció con el sexo y los niveles de procalcitonina, con un modelo que explicó el 5% de la varianza ($R^2 = 0.05$, $p < 0.01$). Por su parte, la presentación de delirium se asoció con el deterioro cognitivo ($p < 0.01$), con un modelo que explica el 16% de la varianza ($R^2 = 0.16$, $p < 0.01$).

Además, se encontró que la edad, el estado civil, la intubación endotraqueal, los niveles de lactato y la sintomatología depresiva se asociaron con deterioro cognitivo, con un modelo que explicó el 43% de la varianza ($R^2 = 0.43$, $p < 0.01$). La **Gráfica 4** muestra la dispersión de las variables asociadas con el puntaje de la Escala de MoCA, lo que valida el supuesto teórico de colinealidad.

Gráfica 4. Dispersión entre el puntaje de la Escala de MoCA y las variables relacionadas con la presentación de deterioro cognitivo durante la Hospitalización



Relación entre la severidad de los síntomas neuropsiquiátricos y la sobrevida del paciente

De acuerdo con los resultados en la Escala de MoCA se observaron diferencias en el grado de alteración cognitiva al ingreso hospitalario entre los pacientes fallecidos y los sobrevivientes. Además, se registró que el 29.4% de los pacientes fallecidos durante la hospitalización presentaron síntomas de delirium, según el CAM.

La Tabla 5 proporciona información detallada acerca de los factores asociados con la mortalidad en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos, destacándose la edad,

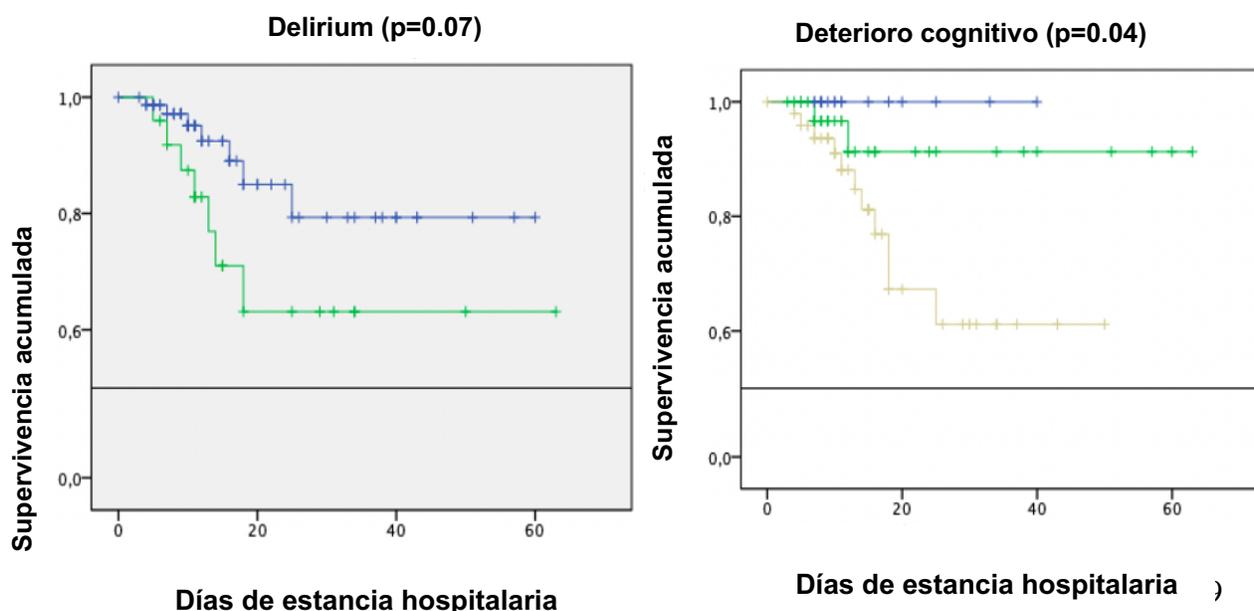
la intubación endotraqueal, el delirium y el deterioro cognitivo como variables relacionadas con la muerte durante la hospitalización.

Tabla 5. Factores asociados a muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 y con síntomas neuropsiquiátricos acompañantes

	Muerte n = 14 (%)	Sobreviviente n= 89 (%)	HR (Exp B)	IC 95%	p	R ²		
Edad ≥ 64 años	6	46.2	75	83.3	4.2	1.31 13.6	0.01	0.23
IMC > 25 kg/m ²	6	53.8	27	70	4.0	11.5 20.3	0.04	0.02
I endotraqueal	8	61.5	13	14.4	7.79	2.32 26.16	< 0.001	0.18
Delirium	6	46.2	19	21.1	3.9	1.2 12.6	0.02	0.08
Det Cognitivo	13	100	72	80	4.7	1.2 18.0	0.024	0.10

La **grafica 5a** muestra el análisis de supervivencia de los pacientes con delirium y su relación con la supervivencia (p=0.07), con una media de supervivencia de 44.1 (32.6±55.7) días hasta la muerte. Por otro lado, la **grafica 5b** describe el análisis de supervivencia según los distintos niveles de gravedad del deterioro cognitivo, el cual se asoció con la supervivencia (p=0.04). En el caso del deterioro cognitivo grave, se obtuvo una media de supervivencia de 36.3 (29.7±43.6) días hasta la muerte.

Grafica 5. Análisis de supervivencia de Cox de los pacientes con desarrollo de delirium y deterioro cognitivo al ingreso hospitalario



DISCUSIÓN

Actualmente, existen pocos estudios prospectivos que aborden la morbilidad neuropsiquiátrica en pacientes diagnosticados con COVID-19 durante su hospitalización. La mayoría de las investigaciones han utilizado diseños de encuestas en línea o presenciales posteriores a la hospitalización para estudiar las morbilidades psiquiátricas en pacientes activos y recuperados, como consecuencia del protocolo de distanciamiento social. Por lo que es importante destacar la necesidad de más estudios prospectivos para comprender mejor la morbilidad neuropsiquiátrica en pacientes hospitalizados con COVID-19 y así poder identificar factores de riesgo y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento efectivas para mejorar la calidad de vida de los pacientes después de la hospitalización.

La revisión sistemática realizada por Rogers et al. reveló que, durante la enfermedad aguda y en otros contextos de pandemia, como el caso del SARS o MERS, los síntomas más comunes incluyeron confusión en el 36%, estado de ánimo deprimido en el 32.6%, ansiedad en el 35.7%, y síntomas de manía o psicosis en el 0.7% (50). Estos resultados son comparables con los presentados en este estudio, ya que la frecuencia de síntomas de depresión osciló del 35% al 36.9%, los síntomas de ansiedad fueron del 48.5% al 59.2%, la frecuencia de delirium fue del 11.7% al 24.3%, y el deterioro cognitivo se presentó del 56.3% al 82.5%. En el metanálisis de Ceban et al., se reportaron tasas de deterioro cognitivo del 22% en los pacientes posteriores al alta hospitalaria. Asimismo, Ferruci, et al., descubrieron que el 63% de los pacientes mantuvieron al menos un déficit cognitivo hasta los 5 meses posteriores al egreso (128,129).

La sintomatología neuropsiquiátrica, especialmente la depresión y ansiedad, puede estar relacionada con variables clínicas y de sexo. Se ha observado que estas afecciones son más frecuentes en mujeres, lo cual podría estar influenciado por factores socioculturales en lugar de biológicos. Por otro lado, en los hombres se ha encontrado que dichos síntomas se presentan con mayor severidad, lo cual podría

estar relacionado más con diferencias biológicas. Durante la infección aguda, se han detectado mayores niveles de marcadores inflamatorios en los hombres (130,131), lo que podría explicar esta mayor severidad. Además, se ha identificado que las personas solteras presentan una mayor frecuencia de sintomatología depresiva.

Los síntomas depresivos mostraron una correlación directa con el resto de los síntomas neuropsiquiátricos aquí expuestos a lo largo de la hospitalización. En estudios más recientes se ha descubierto una posible relación entre el componente inflamatorio de la infección y la ruta fisiopatológica de la depresión, a través de mediadores como la IL-6, TNF- α e IFN- γ (132). Sin embargo, en la revisión sistemática de Renaud-Charestab, O. y colaboradores, se informó que la gravedad del COVID-19 no se asoció con una mayor frecuencia de síntomas depresivos (133). A pesar de esto, los resultados del presente estudio mostraron una asociación entre la duración y gravedad de la hospitalización y la persistencia de estos síntomas neuropsiquiátricos.

En esta muestra, se observó una mayor frecuencia de síntomas de ansiedad en el sexo femenino. Este resultado puede estar relacionado con la mayor vulnerabilidad social experimentada por las mujeres durante la pandemia, que incluye desigualdades en el acceso a la atención médica básica, una mayor incidencia de violencia y consecuencias económicas adversas, según lo documentado en investigaciones anteriores (134). Aunque en el estudio de Sensory, Guine y Ari se informó que la presencia de ansiedad se asoció de forma independiente con la hipertensión en pacientes con COVID-19 (135), nuestros resultados indican que los pacientes con hipertensión mostraron puntuaciones más bajas en esta escala de ansiedad que aquellos sin este diagnóstico. Además, en este estudio, se encontró una asociación independiente entre los niveles de procalcitonina y los síntomas de ansiedad, lo que sugiere una relación bidireccional entre la respuesta inflamatoria del paciente y la evolución de los síntomas de ansiedad, como se ha observado en personas con trastornos de ansiedad en ausencia de infecciones agudas (136).

Las fallas cognitivas reportadas con mayor frecuencia en los pacientes durante su hospitalización fueron en las áreas de recuerdo diferido (63.1 al 91.7%), atención (33 al 60.7%) y memoria visoespacial (39.8 al 59.3%). En esta línea, las alteraciones en la memoria visoespacial se han asociado con hiposmia y disgeusia, lo cual pudiera sugerir daño funcional a nivel de la corteza entorrinal con proyección al hipocampo (137,138). De igual forma, Ferruci, R y cols., han reportado que los dominios más afectados durante el seguimiento de los pacientes posterior al egreso hospitalario han sido en mayor frecuencia la velocidad de procesamiento (28.3%), la memoria visoespacial (18.1%) y la memoria verbal (15.1%) (128).

Las alteraciones cognitivas pudieran estar relacionadas por la capacidad neurotrópica del virus y el grado de respuesta inflamatoria cerebral (139). En comparación con controles sanos, Guasp y sus colegas encontraron niveles elevados de IL-8, IL-6, neutrófilos y mioglobina en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con COVID-19 agudo, los cuales podrían predecir el desenlace clínico y el tiempo de recuperación posterior a la remisión de la infección (140). Un ejemplo de esto podría ser lo encontrado en el presente estudio, en donde las elevaciones marcadas y persistentes de Dímero D se relacionaron con la progresión del deterioro cognitivo en la población hospitalizada. Miskowiak y sus colegas también describieron esta relación, en la que el deterioro cognitivo se asoció con los niveles de Dímero D durante la enfermedad aguda y la disfunción pulmonar residual, lo que, a su vez, podría estar relacionado con la disminución marcada del suministro de oxígeno cerebral (141).

En relación con el deterioro cognitivo, la edad avanzada desempeñó un papel relevante tanto en el inicio de la sintomatología como en su persistencia al egreso hospitalario. Según estudios previos, se predice que las secuelas a largo plazo del COVID-19 incluirán un aumento en la incidencia de demencia. Huang et al. (142), encontraron que los pacientes presentaban fatiga y alteraciones del sueño hasta 6 meses después del alta hospitalaria, mientras que Holmes et al. (66,118) sugieren que el hipocampo es particularmente vulnerable a las infecciones por coronavirus,

lo que aumenta el riesgo de deterioro de la memoria y la aceleración de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer.

A su vez en el estudio actual, se apreció que el deterioro cognitivo de los pacientes al ingreso de la hospitalización se asoció con un requerimiento mayor de intubación endotraqueal y un resultado negativamente favorable previo al egreso hospitalario. Hosp, J. y cols., han evidenciado que en la fase subaguda del COVID-19 en pacientes que posteriormente requerían tratamiento hospitalario, el deterioro cognitivo puede ser resultado de disfunción neocortical aún cuando no haya datos francos de inflamación cerebral (143). Los resultados en este estudio durante el seguimiento del deterioro cognitivo de los pacientes concuerda con lo reportado por Jaquet, P and cols., en población francesa, un 52% de pacientes con antecedente de intubación endotraqueal y sobrevivientes al COVID-19 persistieron a los 3 meses de egreso hospitalario con deterioro cognitivo leve. El dominio más afectado fue el del recuerdo diferido (144).

La presente investigación encontró una asociación independiente entre los niveles de LDH y un peor desempeño en la Escala de MoCA, lo cual coincide con hallazgos recientes de Lu y cols. Después de seguir a los pacientes recuperados de COVID-19 durante tres meses y evaluar los cambios microestructurales a nivel cerebral, se observó una correlación entre los niveles de LDH y un menor volumen de la materia gris bilateral global y de la región del giro cingulado derecho en el estudio de Lu y cols. Esto podría ser indicativo de atrofia debida a una respuesta inflamatoria severa (145).

En relación con los factores asociados a la mortalidad, se observó que tanto el deterioro cognitivo como el delirium tienen una fuerte relación con este desenlace. Esta relación ha sido documentada por Fagard, K, quien después de seguir a pacientes mayores de 70 años con enfermedad grave por COVID-19, encontró que el deterioro cognitivo es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria a los 30 días. Se cree que el declive cognitivo está asociado con peores resultados

debido a la fragilidad subyacente y a la correlación con el delirium. (146). Además, otros estudios han demostrado que el delirium se asocia de forma independiente con la mortalidad hospitalaria, la duración de la estancia hospitalaria, el ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica. Esta asociación ha sido independiente de la edad de los pacientes. Un modelo de predicción reciente también incluyó las alteraciones del estado de conciencia como uno de los factores de riesgo clave a evaluar en el ingreso hospitalario (147).

El presente estudio tuvo como objetivo proporcionar respuestas objetivas, cuantificables y predictivas sobre el desenlace de la enfermedad y la capacidad de recuperación durante el período de convalecencia, así como informar sobre la carga de enfermedad en las estancias sanitarias. Sin embargo, es importante reconocer las limitaciones del estudio, incluyendo el pequeño tamaño de muestra y el posible sesgo de selección debido a que solo se incluyó a pacientes con menor gravedad crítica en comparación con otros subgrupos que presentaron deterioro clínico inmediato tras el ingreso hospitalario. Además, no se pudo estudiar si otras comorbilidades médicas del paciente o la respuesta emocional influyeron en los resultados del estudio.

Entre las fortalezas del estudio se encuentra el reclutamiento de la población durante las primeras tres olas de la pandemia en Ciudad de México, sin exposición previa a la vacuna. También se destaca el seguimiento de los pacientes desde la hospitalización hasta el egreso, lo que permitió identificar la disminución en la expresión de síntomas afectivos y ansiosos, así como la persistencia de síntomas cognitivos y del estado de alerta. Por lo tanto, se espera que los hallazgos de este estudio ayuden a preparar a los trabajadores de la salud para futuros contextos hospitalarios y a concienciar sobre la importancia de abordar la sintomatología neuropsiquiátrica de manera conjunta con la terapia antiinflamatoria e inmunosupresora, para mejorar el pronóstico y la supervivencia de la población afectada.

CONCLUSIONES

Se puede afirmar que el inicio y progresión de síntomas neuropsiquiátricos en el entorno hospitalario están influenciados por factores sociales y clínicos que desencadenan una respuesta inflamatoria con impacto directo en el sistema nervioso central, lo que se manifiesta clínicamente a nivel emocional y cognitivo. En este sentido, se ha observado que la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos es mayor en la población mexicana en comparación con otras series, lo cual se relaciona con problemas de salud como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, que son pandemias nacionales. Además, se ha encontrado una correlación entre la elevación de marcadores inflamatorios, como el Dímero D y el LDH, y la exacerbación de los síntomas psiquiátricos, lo que sugiere que estos marcadores podrían ser predictores de la gravedad clínica y el deterioro cognitivo, incluso después del alta hospitalaria.

.

Por otro lado, es crucial que los síntomas clínicos evaluados para predecir la supervivencia del paciente incluyan la esfera cognitiva y las fluctuaciones del estado de alerta, para que el equipo médico pueda identificarlos de manera oportuna y realizar intervenciones tempranas que preserven la función cognitiva y la calidad de vida del paciente. Como se suele decir, "el tiempo es cerebro".

.

Los escenarios clínicos y hospitalarios en torno a la pandemia han mostrado frecuentes adaptaciones para resistir el impacto de la enfermedad a nivel social desde sus inicios y hasta la actualidad. En un esfuerzo por identificar marcadores específicos de inflamación relacionados con las trayectorias de salud mental, será difícil reducir la respuesta de la enfermedad y sus resultados solamente en el campo biológico. Por lo tanto, para dilucidar el pronóstico de la enfermedad, será necesario incluir variables psicosociales, la capacidad de adaptación del individuo y el curso histórico de la pandemia en cada población. Lo que a su vez se relaciona con una mejor toma de decisiones, menor mortalidad, reducción en los días de estancia hospitalaria y finalmente disminución de costos a nivel de salud pública.

Referencias Bibliográficas:

1. World Health Organization. (2020). Novel Coronavirus(2019-nCoV). WHO Bulletin, (February), 1–7.
2. CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab. (2023). COVID-19 Tablero México. Retrieved January 2023, from <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
3. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., ... & Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(16), 1574-1581.
4. Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383, 1757-1766.
5. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... & Zhong, N. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382, 1708-1720.
6. Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., Yong, S. E., Toh, M. P., & Lee, V. J. (2020). Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(14), 411-415.
7. Abd El-Aziz, T. M., Al-Sabi, A., Stockand, J. D., & Tolba, M. F. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*, 28(4), 174-184.
8. Sanche, S., Lin, Y. T., Xu, C., Romero-Severson, E., Hengartner, N., & Ke, R. (2020). High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*, 26(7), 1470-1477.
9. Lokugamage, K. G., Hage, A., Schindewolf, C., Rajsbaum, R., & Menachery, V. D. (2020). SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>
10. Channappanavar, R., Fehr, A. R., Vijay, R., Mack, M., Zhao, J., Meyerholz, D. K., et al. (2016). Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host & Microbe*, 19(2), 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>
11. Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., et al. (2020). Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 52(6), 910-941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
12. Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., et al. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
13. Braun, J., Loyal, L., Frensch, M., Wendisch, D., Georg, P., Kurth, F., et al. (2020). SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature*, 587(7833), 270-274. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>
14. Yang, X., Dai, T., Zhou, X., Qian, H., Guo, R., Lei, L., et al. (2020). Analysis of adaptive immune cell populations and phenotypes in the patients infected by SARS-CoV-2. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20040658>
15. Huang, A. T., Garcia-Carreras, B., Hitchings, M. D. T., Yang, B., Katzelnick, L. C., Rattigan, S. M., et al. (2020). A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20065771>
16. Cao, W. C., Liu, W., Zhang, P. H., Zhang, F., & Richardus, J. H. (2007). Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *New England Journal of Medicine*, 357(11), 1162-1163. <https://doi.org/10.1056/NEJMc070348>
17. Gao, Y. M., Xu, G., Wang, B., & Liu, B. C. (2020). Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review. *Journal of Internal Medicine*, 2020. doi: 10.1111/joim.13044
18. Kang, S., Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2019). Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity*, 50(4), 1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
19. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
20. Garg, S., Kim, L., Whitaker, M., O'Halloran, A., Cummings, C., Holstein, R., et al. (2020). Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(15), 458-464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3

21. Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(5), E736-E741. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020
22. Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J., & Guo, L. M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47(3), 193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4
23. Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., et al. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 617-621. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
24. Daryabor, G., Kabelitz, D., & Kalantar, K. (2019). An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scandinavian Journal of Immunology*, 91(4), e12898. doi: 10.1111/sji.12898
25. Sattar, N., McInnes, I. B., & McMurray, J. J. (2020). Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*, 142(1), 4-6.
26. Vankadari, N., & Wilce, J. A. (2020). Emerging Wuhan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 601-604.
27. CONAVE. (2020). Definición operacional para la vigilancia epidemiológica de COVID-19. Retrieved from <https://www.gob.pe/12121>
28. To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., ... & Chan, J. F. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 565-574.
29. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) Division of Viral Diseases. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
30. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506.
31. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242.
32. Lei, J., Li, J., Li, X., & Qi, X. (2020). CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*, 295(1), 18-18.
33. Berlin, D. A., Gulick, R. M., & Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2451-2460.
34. Fan, E., Brodie, D., & Slutsky, A. S. (2018). Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 319(7), 698-710.
35. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034.
36. Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., ... & Paniz-Mondolfi, A. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 34, 101623.
37. Fei, J., Fu, L., Li, Y., Xiang, H. X., Xiang, Y., Li, M. D., ... & Xu, H. Z. (2020). Reduction of lymphocyte at early stage elevates severity and death risk of COVID-19 patients: a hospital-based case-cohort study. medRxiv.
38. Wang, L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(4), 332-334.
39. Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., et al. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104370.
40. Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., et al. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, 95(7), 834-847.
41. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., et al. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934-943.

42. Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., et al. (2020). Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clinical Infectious Diseases*, 71(18), 1937-1942.
43. Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., et al. (2020). Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 467-474.
44. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020; 191:148-150.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(7): 1636-1640.
46. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(7): 1636-1640.
47. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1393-1399.
48. Liu Q, Fang X, Tokuno S, Chung U, Chen X, Dai X, et al. Prediction of the Clinical Outcome of COVID-19 Patients Using T Lymphocyte Subsets with 340 Cases from Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study and a Web Visualization Tool. *Front Immunol*. 2020; 11: 1806.
49. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One*. 2021 Apr 8;16(4): e0247433.
50. Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., et al. (2020). 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*, 7(7), 611–627.
51. Guo, Q., Zheng, Y., Shi, J., Wang, J., Li, G., Li, C., et al. (2020). Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88, 17-27.
52. Arciniegas, D. B., & Anderson, C. A. (2004). Viral encephalitis: Neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Current Psychiatry Reports*.
53. Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 150(3), 736-744.
54. Shafiee, M., Tayefi, M., Hassanian, S. M., Ghaneifar, Z., Parizadeh, M. R., Avan, A., et al. (2017). Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, 84, 101-108.
55. Nie, X. D., Wang, Q., Wang, M. N., Zhao, S., Liu, L., Zhu, Y. L., et al. (2020). Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 25(2), 109-114.
56. Yang L, Wu D, Hou Y, Wang X, Dai N, Wang G, Yang Q, Zhao W, Lou Z, Ji Y. Analysis of psychological state and clinical psychological intervention model of patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020 Mar 22.
57. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6):683-690.
58. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-2270.
59. Koffis K, Williams Roberson S, Wilson JE, Dabrowski W, Pun BT, Ely EW. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020, 24(1): 176.
60. Desforges M, le Coupance A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2020;12(1):14.
61. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
62. Mazza, M. G., de Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., ... & Benedetti, F. (2020). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
63. Benedetti, F., Poletti, S., Hoogenboezem, T. A., Locatelli, C., de Wit, H., Wijkhuijs, A. J. M., ... & Drexhage, H. A. (2017). Higher Baseline Proinflammatory Cytokines Mark Poor Antidepressant Response in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(8), e986-e993. doi: 10.4088/JCP.16m1177

64. Garg, R. K., Paliwal, V. K., & Gupta, A. (2021). Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 206-222. doi: 10.1002/jmv.26206
65. Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., ... & Friese, M. A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(2), fcaa205. doi: 10.1093/braincomms/fcaa205
66. Evans, R. A., McAuley, H., Harrison, E. M., Shikotra, A., Singapuri, A., Sereno, M., ... & Datta, S. (2021). Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(11), 1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00431-6
67. Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., ... & Chan, T. C. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 101, 93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2022.01.017
68. Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., ... & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *The Lancet Neurology*, 19(9), 767-783.
69. Dubé, M., le Coupanec, A., Wong, A. H. M., Rini, J. M., Desforges, M., & Talbot, P. J. (2018). Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *Journal of Virology*, 92(17), e00404-18.
70. Morfopoulou, S., Brown, J. R., Davies, E. G., Anderson, G., Virasami, A., Qasim, W., ... & Jacques, T. S. (2016). Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 375(5), 497-498.
71. Turgay, C., Emine, T., Ozlem, K., Muhammet, S. P., & Haydar, A. T. (2015). A rare cause of acute flaccid paralysis: Human coronaviruses. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 10(3), 280-281.
72. Sharma, K., Tengsupakul, S., Sanchez, O., Phaltas, R., & Maertens, P. (2019). Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. *SAGE Open Medical Case Reports*, 7, 2050313X19838750.
73. Hopkins, C., & Kumar, N. (2020). Loss of sense of smell as a marker of COVID-19 infection. *ENT UK*, 45(6), 914-922.
74. Pallanti, S. (2020). Importance of SARS-CoV-2 anosmia: From phenomenology to neurobiology. *Comprehensive Psychiatry*, 100, 152184. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152184
75. Bilbul, M., Paparone, P., Kim, A. M., Mutalik, S., & Ernst, C. L. (2020). Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*, 61(5), 411-427. doi: 10.1016/j.psym.2020.05.013
76. Mascolo, A., Berrino, P. M., Gareri, P., Castagna, A., Capuano, A., Manzo, C., et al. (2018). Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: A review article. *Inflammopharmacology*, 26(5), 1141-1149. doi: 10.1007/s10787-018-0521-y
77. U.S. Food and Drug Administration. (2013). Zithromax (azithromycin tablets) and (azithromycin for oral suspension). *Azithromycin Package Insert*.
78. Lee, D. T. S., Wing, Y. K., Leung, H. C. M., Sung, J. J. Y., Ng, Y. K., Yiu, G. C., et al. (2004). Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: A case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 39(8), 1247-1249. doi: 10.1086/424016
79. Cheng, S. K. W., Tsang, J. S. K., Ku, K. H., Wong, C. W., & Ng, Y. K. (2004). Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: A series of 10 cases. *The British Journal of Psychiatry*, 184, 359-360. doi: 10.1192/bjp.184.4.359
80. Choi, K. R., Heilemann, M. S. V., Fauer, A., & Mead, M. (2020). A Second Pandemic: Mental Health Spillover From the Novel Coronavirus (COVID-19). *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*, 26(4), 340-343.
81. Pfefferbaum, B., & North, C. S. (2020). Mental Health and the Covid-19 Pandemic. *New England Journal of Medicine*, 383(6), 510-512.
82. Kang, L., Li, Y., Hu, S., Chen, M., Yang, C., Yang, B. X., et al. (2020). The Mental Health of Medical Workers in Wuhan, China Dealing With the 2019 Novel Coronavirus. *The Lancet Psychiatry*, 7(3), e14-e14.
83. Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., McIntyre, R. S., et al. (2020). A Longitudinal Study on the Mental Health of General Population During the COVID-19 Epidemic in China. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 40-48.
84. Li, D., Chaudhary, H., & Zhang, Z. (2020). Modeling Spatiotemporal Pattern of Depressive Symptoms Caused by COVID-19 Using Social Media Data Mining. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(14), 4988.
85. Meeting the Mental Health Challenge of the COVID-19 Pandemic [Internet]. (2020, April 24). *Psychiatric Times*. Available from: <https://www.psychiatrictimes.com/view/meeting-mental-health-challenge-covid-19-pandemic>. (Accessed January 2023).

86. Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., et al. (2020). The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912-920.
87. Bojdani, E., Rajagopalan, A., Chen, A., Gearin, P., Olcott, W., Shankar, V., ... & DeLisi, L. E. (2020). COVID-19 pandemic: Impact on psychiatric care in the United States. *Psychiatry Research*, 289, 113069.
88. Parrish, E. M. (2020). The next pandemic: COVID-19 mental health pandemic. *Perspectives in Psychiatric Care*, 56(3), 485-486.
89. Yao, H., Chen, J. H., & Xu, Y. F. (2020). Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(4), e21-e22.
90. Shinn, A. K., & Viron, M. (2020). Perspectives on the COVID-19 pandemic and individuals with serious mental illness. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3), 20com13412.
91. Mak, I. W. C., Chu, C. M., Pan, P. C., Yiu, M. G. C., & Chan, V. L. (2009). Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *General Hospital Psychiatry*, 31(4), 318-326.
92. Nettis, M. A., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2020). Early-Life Adversity, Systemic Inflammation and Comorbid Physical and Psychiatric Illnesses of Adult Life. *Current topics in behavioral neurosciences*, 44, 207-225.
93. Dilger, R. N., & Johnson, R. W. (2008). Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. *Journal of Leukocyte Biology*, 84(4), 932-939.
94. Schmidt, F. M., Schröder, T., Kirkby, K. C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L. M., ... & Hegerl, U. (2016). Pro-and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Research*, 239, 85-91.
95. Steardo Jr, L., Steardo, L., & Verkhatsky, A. (2020). Psychiatric face of COVID-19. *Translational Psychiatry*, 10(1), 261.
96. Cai, X., Hu, X., Ekumi, I. O., Wang, J., An, Y., Li, Z., ... & Yuan, B. (2020). Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(10), 1030-1039.
97. Jacomy, H., Fragoso, G., Almazan, G., Mushynski, W. E., & Talbot, P. J. (2006). Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*, 349(2), 335-346.
98. Annane, D., & Sharshar, T. (2015). Cognitive decline after sepsis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(1), 61-69.
99. Widmann, C. N., & Heneka, M. T. (2014). Long-term cerebral consequences of sepsis. *The Lancet Neurology*, 13(6), 630-636.
100. Iwashyna, T. J., Ely, E. W., Smith, D. M., & Langa, K. M. (2010). Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 304(16), 1787-1794. doi: 10.1001/jama.2010.1553.
101. Girard, T. D., Kress, J. P., Fuchs, B. D., Thomason, J. W., Schweickert, W. D., Pun, B. T., ... & Dittus, R. S. (2008). Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 371(9607), 126-134. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60105-1.
102. Semmler, A., Widmann, C. N., Okulla, T., Urbach, H., Kaiser, M., Widman, G., ... & Heneka, M. T. (2013). Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy, and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(1), 62-69. doi: 10.1136/jnnp-2012-302883.
103. Hopkins, R. O., Weaver, L. K., Pope, D., Orme Jr, J. F., Bigler, E. D., & Larson-Loehr, V. (1999). Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(1), 50-56. doi: 10.1164/ajrccm.160.1.9811022.
104. Troyer, E. A., Kohn, J. N., & Hong, S. (2020). Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 34-39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
105. Young, G. B., Bolton, C. F., Archibald, Y. M., Austin, T. W., & Wells, G. A. (1992). The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(1), 145-152. doi: 10.1097/00004691-199201000-00014.
106. Salluh, J. I. F., Wang, H., Schneider, E. B., Nagaraja, N., Yenokyan, G., Damluji, A., ... & Stevens, R. D. (2015). Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, 350, h2538. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2538>
107. Gunther, M. L., Morandi, A., Krauskopf, E., Pandharipande, P., Girard, T. D., Jackson, J. C., ... & Ely, E. W. (2012). The association between brain volumes, delirium duration, and cognitive outcomes in

- intensive care unit survivors: the VISIONS cohort magnetic resonance imaging study. *Critical care medicine*, 40(7), 2022-2032. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318250acc2>
108. Guerra, C., Linde-Zwirble, W. T., & Wunsch, H. (2012). Risk factors for dementia after critical illness in elderly Medicare beneficiaries. *Critical care*, 16(6), R233. <https://doi.org/10.1186/cc11896>
109. Xu, J., Zhong, S., Liu, J., Li, L., Li, Y., Wu, X., ... & Zhou, J. (2005). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases*, 41(8), 1089-1096. <https://doi.org/10.1086/444461>
110. Schwartz, M., & Deczkowska, A. (2016). Neurological disease as a failure of brain-immune crosstalk: the multiple faces of neuroinflammation. *Trends in immunology*, 37(10), 668-679. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.001>
111. Pedersen, S. F., & Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2: A storm is raging. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2202-2205. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>
112. Taylor, C. T., Doherty, G., Fallon, P. G., & Cummins, E. P. (2016). Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. *Journal of Clinical Investigation*, 126(10), 3716-3724.
113. Calcia, M. A., Bonsall, D. R., Bloomfield, P. S., Selvaraj, S., Barichello, T., & Howes, O. D. (2016). Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology*, 233(9), 1637-1650.
114. McEwen, B. S., Gray, J. D., & Nasca, C. (2015). Recognizing resilience: Learning from the effects of stress on the brain. *Neurobiology of Stress*, 1, 1-11.
115. Rao, N. A. S., McCalman, M. T., Moulos, P., Francoijs, K. J., Chatziioannou, A., Kolisis, F. N., et al. (2011). Coactivation of GR and NFκB alters the repertoire of their binding sites and target genes. *Genome Research*, 21(9), 1404-1416.
116. Costantini, E., D'Angelo, C., & Reale, M. (2018). The role of immunosenescence in neurodegenerative diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018.
117. Serrano-Castro, P. J., Estivill-Torrús, G., Cabezudo-García, P., Reyes-Bueno, J. A., Ciano Petersen, N., Aguilar-Castillo, M. J., et al. (2020). Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología*, 35(4), 245-251.
118. Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Woolford, J., Dean, C., Kerr, S., ... & Perry, V.H. (2009). Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*, 73(10), 768-774.
119. Foley, N. C., Affoo, R. H., & Martin, R. E. (2015). A systematic review and meta-analysis examining pneumonia-associated mortality in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(1-2), 52-67.
120. Feinstein, AR. (2002). Principles of medical statistics. CRC press.
121. American Psychiatric Association. (2013). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®. Editorial Médica Panamericana.
122. González, DA, Reséndiz, A., & Reyes, I. (2015). Adaptation of the BDI-II in Mexico. *Salud mental*, 38(4), 237-244.
123. Padrós Blázquez, F., Montoya Pérez, KS., Bravo Calderón, MA., & Martínez Medina, MP. (2020). Psychometric properties of the Beck Anxiety Inventory (BAI) in the general population of Mexico. *Ansiedad y Estrés*, 26(2-3), 181-187.
124. Toro, AC., Escobar, LM., Franco, JG., Díaz-Gómez, JL., Muñoz, JF., Molina, F., ... & Jiménez, D. (2010). Versión en español del método para la evaluación de la confusión en cuidados intensivos, estudio piloto de validación. *Med Intensiva*, 34(1), 14-21.
125. Loureiro, C. C. S., García, C., Adana, L., Yacelga, T., Rodríguez Lorenzana, A., & Maruta, C. (2018). Uso del test de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) en América Latina: revisión sistemática. *Revista de neurología*, 66(12), 397.
126. Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., ... & Guan, W. (2020). Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 180(8), 1081-1089.
127. Ferrucci, R., Dini, M., Rosci, C., Capozza, A., Groppo, E., Reitano, M. R., ... & Signori, A. (2022). One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *European Journal of Neurology*, 29(7), 2006-2014.
128. Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., ... & Ho, R. (2022). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 101, 93-135.
129. Haitao, T., Vermunt, J. V., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., ... & Koenig, K. L. (2020). COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. *Mayo Clinic Proceedings*, 95, 2189-2203.

130. Holcomb, D. S., & Rayburn, W. F. (2021). Postscript: Women's Health and the Era After COVID-19. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 48(4), 813-821.
131. da Silva Lopes, L., Silva, R. O., de Sousa Lima, G., de Araújo Costa, A. C., Barros, D. F., & Silva-Néto, R. P. (2021). Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Acta Neurologica Belgica*, 121(5), 1117-1122.
132. Renaud-Charest, O., Lui, L. M. W., Eskander, S., Ceban, F., Ho, R., di Vincenzo, J. D., ... & Grootendorst, P. (2021). Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 144, 129-137.
133. Holcomb, D. S., & Rayburn, W. F. (2021). Postscript: Women's Health and the Era After COVID-19. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 48(4), 813-821.
134. Sensoy, B., Gunes, A., & Ari, S. (2021). Anxiety and depression levels in COVID-19 disease and their relation to hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 43(3), 237-241.
135. Karatas, K. S., Kilicgedigi, B., Telatar, T. G., Bahceci, I., Bahceci, B., & Hocaoglu, C. (2021). Investigation of the relationship between hemogram parameters and procalcitonin levels in patients with psychiatric diseases. *Neuropsychiatria et Neuroscyentia*, 16(3-4), 147-154.
136. Cristillo, V., Pilotto, A., Cotti Piccinelli, S., Zoppi, N., Bonzi, G., Gipponi, S., et al. (2021). Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(10), 2778-2780.
137. de Luca, P., Marra, P., la Mantia, I., Salzano, F. A., Camaioni, A., & di Stadio, A. (2022). Entorhinal Cortex and Persistent Olfactory Loss in COVID-19 Patients: A Neuroanatomical Hypothesis. Comment on Fiorentino et al. Correlations between Persistent Olfactory and Semantic Memory Disorders after SARS-CoV-2 Infection. *Brain Sciences*, 12(7), 850.
138. Guedes, B. F. (2022). NeuroCOVID-19: A critical review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(Suppl 1), 281-289.
139. Guasp, M., Muñoz-Sánchez, G., Martínez-Hernández, E., Santana, D., Carbayo, Á., Naranjo, L., et al. (2022). CSF biomarkers in COVID-19 associated encephalopathy and encephalitis predict long-term outcome. *Frontiers in Immunology*, 13.
140. Miskowiak, K. W., Johnsen, S., Sattler, S. M., Nielsen, S., Kunalan, K., Rungby, J., et al. (2021). Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 39-48.
141. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., et al. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220-232.
142. Lleó, A., & Alcolea, D. (2020). The cognitive aftermath of COVID-19. *Brain Communications*, 2(2), fcaa199.
143. Hosp, J. A., Dressing, A., Blazhenets, G., Bormann, T., Rau, A., Schwabenland, M., et al. (2021). Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19. *Brain*, 144(4), 1263-1276.
144. Jaquet, P., Legouy, C., le Fevre, L., Grinea, A., Sinnah, F., Franchineau, G., et al. (2022). Neurologic Outcomes of Survivors of COVID-19-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Intubation. *Critical Care Medicine*, 50(8), e674-e682.
145. Lu, Y., Li, X., Geng, D., Mei, N., Wu, P. Y., Huang, C. C., et al. (2020). Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EClinicalMedicine*, 25, 100484.
146. Fagard, K., Gielen, E., Deschodt, M., Devriendt, E., & Flamaing, J. (2022). Risk factors for severe COVID-19 disease and death in patients aged 70 and over: a retrospective observational cohort study. *Acta Clinica Belgica*, 77(3), 487-494.
147. Garcez, F. B., Aliberti, M. J. R., Poco, P. C. E., Hiratsuka, M., Takahashi, S. de F., Coelho, V. A., et al. (2020). Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(11), 2440-2446.

ABREVIATURAS:

- ACE-2: enzima convertidora de angiotensina 2
- ADAMTS17: proteína desintegrina y metaloproteinasa con trombospondina tipo 1 repetición 17
- ALT: alanina aminotransferasa sérica
- ARB: bloqueadores de los receptores de angiotensina
- BHE: barrera hematoencefálica
- CA1: capa de corteza cerebral 1
- CA3: capa de corteza cerebral 3
- CCL2: quimioquina (C-C motif) ligando 2
- CONAVE: Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica
- COVID-GRAM: modelo de predicción clínica de COVID-19
- Cov: coronavirus
- CYP3A4: citocromo P450 3A4
- CXCL-10: quimiocina (C-X-C motif) ligando 10
- DPP-4: dipeptidil peptidasa 4 humana
- HAD: Escala de Depresión de Hamilton
- HADS: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
- HAMA: Escala de Ansiedad de Hamilton
- HCoV-OC43: coronavirus humano OC43
- IFN-1: interferón tipo I
- IFN-I: interferón tipo I
- IFN- γ : interferón gamma
- IgA: inmunoglobulina A
- IgG: inmunoglobulina G
- IgM: inmunoglobulina M
- IL-1: interleucina 1
- IL-2R: receptor de interleucina 2
- IL-4: interleucina 4
- IL-6: interleucina 6
- IL-10: interleucina 10
- IL-18: interleucina 18
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- LDH: lactato deshidrogenasa
- MERS: síndrome respiratorio de Oriente Medio
- MLR: relación monocitos/plaquetas
- MoCA: prueba de evaluación cognitiva Montreal
- MOS: Escala de Sueño del estudio de Resultados médicos
- nAbs: anticuerpos IgG neutralizantes
- NF- κ B: factor nuclear kappa B
- NLR: relación neutrófilos/linfocitos
- PCR: proteína C reactiva
- PD-1: molécula de muerte programada 1
- Ro: número básico de reproducción
- RRR: reducción relativa del riesgo
- RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

- SARS: síndrome respiratorio agudo grave
- SARS-Cov: coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave
- SII: índice sistémico de inmunoinflamación
- STC: tormenta de citocinas
- TIM-3: inmunoglobulina de células T de dominio 3
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
- TCD8: células T citotóxicas CD8+
- T CD4 + : células T auxiliares CD4+
- TGF-B: factor de crecimiento transformador Beta

ANEXOS:

ANEXO 1. HOJA DE COLECCION DE DATOS.

ANEXO 2. ESCALA DE DEPRESION DE BECK

ANEXO 3. ESCALA DE ANSIEDAD DE BECK

ANEXO 4. MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

ANEXO 5. CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM)

ANEXO 6. COVID GRAM SCORE

ANEXO 7. CALL SCORE

ANEXO 8. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ANEXO 9. CARTAS DE APROBACIÓN COMITÉS HGM

ANEXO 10. INFORME DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CEI INPRFM

ANEXO. 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
NOMBRE COMPLETO			
NUMERO DE EXPEDIENTE		NUMERO TELEFONICO	
EDAD		GENERO	
ESTADO CIVIL		OCUPACION	
ESCOLARIDAD EN AÑOS			
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA			
DATOS CLÍNICOS			
INDICE DE MASA CORPORAL			
DIABETES MELLITUS			
INTUBACION ENDOTRAQUEAL DURANTE ESTA HOSPITALIZACION			
PUNTAJE ESCALA CALL SCORE			
PUNTAJE ESCALA COVID GRAM SCORE			
TRATAMIENTO CON ESTEROIDES			
TRATAMIENTO CON CLOROQUINA			
DATOS BIOQUÍMICOS			
ALT		PROCALCITONINA	
AST		DIMERO D	
DHL		LEUCOCITOS	
PCR		NEUTROFILOS	
VSG		LINFOCITOS	
FERRITINA		PLAQUETAS	

ANEXO 3. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

Instrucciones: Este es un cuestionario en el que hay grupos de afirmaciones. Por favor, lea integro el grupo de afirmaciones de cada apartado y escoja la información de cada grupo que mejor describa el modo en que se siente hoy, es decir, actualmente. Haga una cruz en el círculo de la afirmación que haya escogido.

1.

- No me encuentro triste.
- Me siento triste o melancólico.
- Constantemente estoy melancólico o triste y no puedo superarlo.
- Me siento tan triste o infeliz que no puedo resistirlo.

2.

- No soy particularmente pesimista y no me encuentro desalentado por el futuro.
- Me siento desaminado respecto al futuro.
- No tengo nada que esperar del futuro.
- No tengo ninguna esperanza en el futuro y creo que las cosas no pueden mejorar.

3.

- No me siento fracasado.
- Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
- Cuando miro hacia atrás en mi vida, todo lo que veo son un montón de fracasos.
- Creo que como persona soy un completo fracaso.

4.

- No estoy particularmente descontento.
- No disfruto las cosas como antes.
- No encuentro satisfacción en nada.
- Me siento descontento de todo.

5.

- No me siento particularmente culpable.
- Me siento malo o indigno muchas veces.
- Me siento culpable.
- Pienso que soy muy malo e indigno.

6.

- No me siento decepcionado conmigo mismo.
- Estoy decepcionado conmigo mismo.
- Estoy disgustado conmigo mismo.
- Me odio.

7.

- No tengo pensamientos de dañarme.
- Creo que estaría mejor muerto.
- Tengo planes precisos para suicidarme.
- Me mataría si tuviera ocasión

8.

- No he perdido el interés por los demás.
- Estoy menos interesado en los demás que antes.
- He perdido la mayor parte del interés por los demás y pienso poco en ellos.
- He perdido todo el interés por los demás y no me importa en absoluto.

9.

- Tomo mis decisiones con la misma facilidad que antes.
- Trato de no tener que tomar decisiones.
- Tengo grandes dificultades para tomar decisiones.
- Ya no puedo tomar decisiones.

10.

- No creo que mi aspecto haya empeorado.
- Estoy preocupado porque me veo viejo y poco atractivo.
- Creo que mi aspecto empeora constantemente quitándome atractivo.
- Siento que mi aspecto es feo y repulsivo.

<p>11.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Puedo trabajar igual de bien que antes. ○ Me cuesta un esfuerzo especial comenzar a hacer algo. ○ Debo esforzarme mucho para hacer cualquier cosa. ○ No puedo realizar ningún trabajo.
<p>12.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No me canso más que antes. ○ Me canso más fácilmente que antes. ○ Me canso por cualquier cosa. ○ Me canso demasiado por hacer cualquier cosa.
<p>13.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mi apetito es peor de lo normal. ○ Mi apetito no es tan bueno como antes. ○ Mi apetito es ahora mucho peor. ○ He perdido el apetito.

ANEXO 3. ESCALA DE ANSIEDAD DE BECK

<p>En el cuestionario hay una lista de síntomas más comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:</p>				
	Muy frecuentemente	Frecuentemente	Algunas veces	Casi nunca
1.Torpe o enmudecido.	4	3	2	1
2.Acalorado.	4	3	2	1
3.Con temblor en las piernas.	4	3	2	1
4.Incapaz de relajarse.	4	3	2	1
5.Con temor a que ocurra lo peor.	4	3	2	1

6. Mareado, o que se le va la cabeza.	4	3	2	1
7. Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	4	3	2	1
8. Inestable.	4	3	2	1
9. Atemorizado o asustado.	4	3	2	1
10. Nervioso.	4	3	2	1
11. Con sensación de bloqueo.	4	3	2	1
12. Con temblores en las manos.	4	3	2	1
13. Inquieto, inseguro.	4	3	2	1
14. Con miedo a perder el control.	4	3	2	1
15. Con sensación de ahogo.	4	3	2	1
16. Con temor a morir.	4	3	2	1
17. Con miedo.	4	3	2	1
18. Con problemas digestivos.	4	3	2	1
19. Con desvanecimientos.	4	3	2	1
20. Con rubor facial.	4	3	2	1
21. Con sudores, fríos o calientes.	4	3	2	1

ANEXO 4. MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT

ANEXO 5. CONFUSION ASSESSMENT METHOD (CAM)

	SI	NO
1. COMIENZO AGUDO Y CURSO FLUCTUANTE ¿Ha observado un cambio agudo en el estado mental? Si es NO, NO seguir con el test		
2. ALTERACION DE LA ATENCIÓN El paciente ¿Se distrae con facilidad y/o tiene dificultad para seguir una conversación?		
3. PENSAMIENTO DESORGANIZADO ¿El paciente manifiesta ideas o conversaciones incoherentes o confunde a las personas que le rodean?		
4. ALTERACION DEL NIVEL DE CONSCIENCIA ¿Está alterado el nivel de conciencia del paciente? (Nota: Nivel de conciencia: vigilante, letárgico, estuporoso)		
PARA EL DIAGNÓSTICO DE DELIRIUM SON NECESARIOS LOS DOS PRIMEROS CRITERIOSY POR LO MENOS UNO DE LOS DOS ÚLTIMOS		

ANEXO 6. ESCALA CALL SCORE

VARIABLE	PUNTOS
Comorbilidad:	
No	1
Si	4
Edad (años)	
<60 años	1
>60 años	3
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	
>1,0	1
<1,0	3
LDH sérico (U/L)	
<250	1
250-500	2
>500	3
Puntaje total	

ANEXO 7. COVID GRAM SCORE

Variable	Opciones
Anormalidad en Rayos X	SI/NO
Años	
Hemoptisis	SI/NO
Disnea	SI/NO
Inconsciente	SI/NO
Número de comorbilidades (Incluye EPOC, hipertensión, enfermedad coronaria, enfermedad cardíaca, enfermedad renal crónica, cáncer, enfermedad vascular cerebral, hepatitis B e inmunodeficiencia)	0-5
Historia de cáncer	SI/NO
Relación neutrófilos/linfocitos	(NLR)
Lactato deshidrogenasa	U/L
Bilirrubina directa	μmol/L
¿Es un paciente con COVID-19?	Positivo confirmado Sospechoso Improbable Negativo confirmado

ANEXO 8. CONSENTIMIENTO INFORMADO

	<p style="text-align: center;">Carta de consentimiento informado</p> <p style="text-align: center;">Título del proyecto de investigación “Prevalencia y caracterización clínica de las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes convalcientes por COVID 19”</p>	
---	--	---

Investigadores principales: Dra. Schajrit Esther Amscheridam Herrera, Dr. Diego Armando Coronel Manzo, Dr. Rogelio Zapata Arenas.

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Servicio de Medicina Interna/Neumología. Unidad 103, 108, 110, 503

Nombre del paciente: _____

Se le invita a participar en un proyecto de investigación médica. Antes de decidir si acepta participar en el estudio o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y desee participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. Justificación del estudio.

El estudio en que participara tiene como objetivo generar nueva información sobre el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes hospitalizados sobrevivientes al COVID-19 que se han identificado hasta en un 59%, de los cuales hasta un 26% incluyen síndrome neurocognitivo similar a demencia y en 17% trastornos afectivos. Hasta el momento, se desconoce en México la prevalencia de síntomas afectivos y la presencia de deterioro cognitivo en pacientes diagnosticados con COVID-19 durante su hospitalización. Los datos obtenidos en la información proporcionada servirán para calcular la prevalencia y describir potenciales factores de riesgo para la aparición de sintomatología psiquiátrica.

2. Objetivo del estudio.

Estimar la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad y deterioro cognitivo) y caracterizar clínica y bioquímicamente a pacientes convalcientes con COVID-19 durante su hospitalización.

3. Procedimiento del estudio.

En caso de aceptar participar, el investigador principal realizará preguntas acerca de sus características sociodemográficas y clínicas, específicamente sobre su edad, género, estado civil, ocupación, años de escolaridad, conocerse enfermo de alguna condición médica acompañante. Se recabarán los hallazgos de laboratorio en el expediente clínico. Así como se realizarán las siguientes escalas Clinimétricas con la



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 108
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
Ciudad de México 06726

T +52 (55) 2789 2000
E 1016



intención de detectar sintomatología afectiva o alteraciones cognitivas tales como: Inventarios de Depresión de Beck, Inventario de Ansiedad de Beck y Minimal Test de Folstein (MMSE). Se evitará el uso de lenguaje técnico al informar a los pacientes sobre la encuesta y se les informará del tiempo que se requerirá para su aplicación, el cual será en promedio de 30 minutos y a consideración de la condición clínica de los pacientes. Se realizarán dos evaluaciones psicométricas durante su hospitalización, los primeros cinco días a partir de su ingreso hospitalario y previo a su egreso hospitalario. En caso de que durante el seguimiento se detecte en el paciente síntomas compatibles con trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada o deterioro cognitivo clínicamente significativo será derivado al Servicio de Salud Mental ya sea del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" o del Instituto Nacional de Psiquiatría "Dr. Ramón de la Fuente Muñiz". Será contactado vía telefónica para corroborar su adecuado seguimiento posterior a la Hospitalización.

4. Beneficios del estudio.

Los resultados de este estudio nos permitirán obtener información amplia sobre la prevalencia de sintomatología psiquiátrica en pacientes Hospitalizados con COVID-19, así como dilucidar los posibles factores de riesgo que se relacionen con la presentación de dicha sintomatología.

5. Posibles riesgos asociados con el estudio.

El presente proyecto de investigación se considera de riesgo mínimo, ya que se realizará pruebas psicométricas en las que no se manipulará la conducta del sujeto de investigación para el curso o tratamiento de la enfermedad.

6. Participación o retiro.

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

En caso de que usted decida NO participar en el estudio, la atención médica que recibe en esta Institución seguirá siendo la misma y no habrá represalias ni consecuencias negativas para usted.

Usted es libre de retirarse de este estudio de investigación médica en el momento que usted lo desee, pudiendo informar o no los motivos de su decisión al investigador principal. La decisión de retirarse del estudio será respetada y en ningún momento se le solicitará que recapacite.

7. Privacidad y confidencialidad.

Toda la información que nos proporciones que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono o número de expediente) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Se resguardarán los datos sensibles de los pacientes por medio de un dispositivo magnético de almacenamiento de datos, al cual tendrán acceso únicamente los investigadores del estudio.



El equipo de investigadores, y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud, como monitores, comité de ética y autoridades regulatorias sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en su lugar de su nombre en nuestra base de datos.

8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Cualquier duda sobre el estudio usted puede contactar las 24 horas directamente a la Dra. Schajrit Esther Amscheridam Herrera, con teléfono celular (55) 43427286 o bien al Dr. Rogelio Zapata Arenas, con teléfono celular (55) 29119849.

Si usted tiene alguna duda sobre sus derechos como paciente en esta investigación, comunicarse con la Dra. Antonia Cervantes. Presidenta del comité de ética en investigación. Tel: 5527892000 Ext: 1147

9. Consideraciones éticas:

Con el fin de garantizar la seguridad de los participantes en el estudio, se realizará bajo las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (conforme a la declaración de Helsinki 1964, así como las actualizaciones de Edimburgo 2000, Washington 2002 y la última modificación de Tokio 2004) y su apego a la Ley General de Salud. Además, los procedimientos de este estudio han sido revisados y aprobados por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México.

El presente estudio incluye a los pacientes hospitalizados con serología positiva para SARS-CoV-2 que libremente acepten participar en él. El voluntario puede rehusar a continuar participando, sin que esto sea penalizado o presente pérdida de algún derecho o beneficio y conservará su derecho a los cuidados médicos necesarios. El investigador se compromete adicionalmente a proporcionar información actualizada, obtenida durante el estudio, sobre datos pronósticos y de evolución significativos sobre COVID-19 y Salud Mental, que podrán resultar relevantes para el tratamiento y la adherencia del paciente.

10. Declaraciones:

1. No recibirá ningún pago o beneficios económicos por su participación en el estudio.
2. Derivado de su participación en este estudio, usted no deberá realizar ningún pago adicional por la atención médica ni tendrá que hacer gastos adicionales a los que en este momento realiza.
3. Durante todo el estudio, usted tiene el derecho de solicitar información sobre el mismo, al investigador principal.





Título del proyecto de investigación: "Prevalencia y caracterización clínica de las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes convalcientes por COVID-19"



Finalmente:

Yo _____

He leído la información que me han proporcionado sobre este estudio de investigación, mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente y he comprendido el objetivo, los beneficios y los riesgos de participar en el estudio. También he sido informado y entiendo que los resultados de la investigación serán publicados y difundidos con fines científicos, pero que bajo ninguna circunstancia será revelada mi identidad como participante del mismo. Y que recibiré una copia informada y fechada de este documento de consentimiento informado. Por lo que:

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN.

_____ Nombre y firma del paciente Domicilio: Teléfono:	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del testigo 1 Domicilio: Teléfono:	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del testigo 2 Domicilio: Teléfono:	_____ Fecha

He explicado al Sr. (a): _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y firma de quien otorga el consentimiento _____



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA 108
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
Ciudad de México 06726

T +52 (55) 2789 2000
E 1016



2020
ELEGIÓ A VECES

ANEXO 9. CARTAS DE APROBACIÓN COMITÉS HGM

Ciudad de México a 9 de diciembre 2020

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MEDICINA INTERNA
Presente

Por medio de la presente hago de su conocimiento que el protocolo titulado: "PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN PACIENTES CONVALESCIENTES POR COVID 19" con clave de registro DV20/108/03/90, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación, Comité de Investigación y el Comité de Bioseguridad, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**, por lo que puede dar inicio a su investigación.

Sin más por el momento, quedo de usted.

Nota: Usted registro el proyecto con el tipo de financiamiento 03 (Recursos Existentes en el Hospital), por lo tanto, sólo podrá utilizar los recursos existentes dentro de su servicio, esto quiere decir que NO incluye el apoyo para estudios de laboratorio, gabinete, reactivos o insumos.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente

Director de Investigación


DR. JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUIZ



**DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN**
www.dgim.salud.gob.mx

Dr. Saldaña 129
Colonia Doctores
Cuauhtémoc, CDMX

T +52 (55) 984 9821
Cm +52 (55) 2764 2000



No. de Of. CE/563/20
Ciudad de México a 3 de diciembre 2020

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MEDICINA INTERNA
Presente

Hacemos de su conocimiento que el Comité de Ética en Investigación aprobó su Protocolo titulado:
**"PREVALENCIA Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN
PACIENTES CONVALESCIENTES POR COVID 19"**

Su versión ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de este Hospital el día 3 de diciembre del presente año, para la realización a su cargo en el Servicio de Medicina Interna.

Así mismo, el Consentimiento Informado ha sido revisado y aprobado por ser empleado en este ensayo.

De sufrir modificaciones el Protocolo original, éstos deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

Agradeciendo a usted renovar la autorización de su ensayo al año de emisión de este oficio; deberá presentar anexo a su solicitud, un resumen del desarrollo de la investigación a su cargo.

Una vez concluido el estudio, le solicitamos, de la manera más atenta envíe un resumen del informe final de los resultados obtenidos.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente



DRA. ANTONIA CERVANTES BARRIOS
Presidenta del Comité de Ética en Investigación



**DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN**
www.igic.salud.gob.mx

Dr. Balbino 141
Coberto Domínguez
Cuauhtémoc 06710

T +52 (55) 5644 2141
Cen +52 (55) 2764 2000



ANEXO 10. INFORME DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CEI INPRFM



Ciudad de México a 16 de agosto de 2021
Ref.: CEI/M072/2021

Dr. Diego Armando Coronel Manzo
Investigador principal
Presente

Por este medio me permito hacer de su conocimiento que este Comité se encuentra enterado que su tesis titulada: Prevalencia y progresión de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes convalcientes por COVID-19 en un Hospital de tercer nivel de atención en México, dirigida por la Dra. Mónica Flores Ramos, se realizará en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y forma parte del proyecto principal titulado: Prevalencia y caracterización clínica de las alteraciones neuropsiquiátricas en pacientes convalcientes por COVID-19, a cargo del cotutor Dr. Rogelio Zapata Arenas, el cual ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la citada institución, el 3 de diciembre del 2020, con el número de oficio CE/563/20 y clave de registro DI/20/108/03/90.

Sin otro particular le envío un cordial saludo.

Atentamente,

Dra. Liliana Mondragón Barrios
Presidente del Comité de Ética en Investigación

C.c.p. Dr. Héctor Senties Castellá, Coordinador Maestría y doctorado en Ciencia Médicas UNAM/INPRFM. - Presente

