



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**SECUELAS NEUROCOGNITIVAS Y NEUROPSIQUIÁTRICAS EN
CONVALECIENTES COVID-19 Y SU RELACIÓN CON
NIVELES CIRCULANTES DE LPS**

Tesis que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS

Presenta:

QFB. Zeltzin González Rosas

Tutora principal:

Dra. Graciela Agar Cárdenas Hernández
Facultad de Psicología, UNAM

Comité tutor:

Dra. Isabel Cristina Méndez Hernández
Instituto de Neurobiología, UNAM

Dr. Octavio César García González
Facultad de Psicología, UNAM

Ciudad de México, Marzo 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.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a:

Mi tutora, la Dra. Graciela Cárdenas, por su por su invaluable orientación, conocimiento y apoyo brindado durante mi formación académica. Agradezco su constante motivación que fue fundamental para el éxito de este trabajo.

A los miembros de mi comité tutorial, la Dra. Isabel Méndez y el Dr. Octavio García, por haber compartido conmigo su tiempo y experiencia. Sin duda, sus valiosas contribuciones han enriquecido esta tesis.

A la Dra. Gladis Fragoso y a la Dra. Edda Sciutto, por su generosidad y disposición para compartir su conocimiento.

A la Dra. Irma Portillo y a la Dra. Maricela Luna por su tiempo y dedicación en la revisión de mi tesis, sus comentarios y sugerencias fueron clave para mejorar la calidad y claridad de esta tesis.

A la Dra. Marisela Hernández, al Dr. Juan López Alvarenga, Psic. Hanna Martínez por brindarme orientación y claridad, resolviendo las dudas que me surgieron en el camino.

A Samantha, mi fiel compañera, quien estuvo a mi lado compartiendo cada momento, esfuerzo y desvelo. Su presencia, amor incondicional y su habilidad para desestresarme, me brindaron la calma que necesitaba en los momentos más difíciles.

A mi esposo, Daniel, quien me animó y apoyó a continuar con mis estudios.

A mis padres y abuelos, quienes siempre han creído en mí.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Índice de abreviaturas..... | 5 |
| RESUMEN..... | 8 |
| Abstract | 9 |
| 1. Introducción | 10 |
| 1.1 Factores de riesgo..... | 11 |
| 1.2 Disbiosis | 12 |
| 1.3 Lipopolisacárido | 13 |
| 2. Antecedentes | 16 |
| 2.1 SARS-COV-2..... | 16 |
| 2.2 COVID-19..... | 17 |
| 2.2.1 Manifestaciones clínicas | 17 |
| 2.2.2 Manifestaciones en sistema nervioso central | 17 |
| 2.3 Síndrome post-COVID..... | 18 |
| 2.3.1 Síndrome Post-covid en Sistema Nervioso | 19 |
| 2.4 Neurodegeneración en COVID-19 | 22 |
| 2.5 Fisiopatología de la Infección por SARS-CoV-2..... | 23 |
| 2.6 Inflamación y neuroinflamación | 25 |
| 2.6.1 Vía del triptófano-Quinurenina | 27 |
| 2.6.2 Interrelación de factores de inflamación/neuroinflamación..... | 28 |
| 3. Planteamiento del problema | 29 |
| 4. Pregunta de investigación..... | 30 |
| 5. Hipótesis..... | 30 |
| 6. Objetivos | 30 |
| 6.1 General | 30 |
| 6.2 Específicos | 30 |
| 7. Metodología | 31 |
| 7.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación | 31 |
| 7.3 Estrategia experimental | 32 |
| 8. Procedimientos | 33 |
| 8.1 Obtención de las muestras biológicas | 33 |
| 8.2 Evaluación clínica | 33 |
| 8.2.1 Evaluación clínica general | 33 |

| | |
|--|-----|
| 8.2.2 Evaluación clínica neurológica | 33 |
| 8.2.3 Evaluación neuropsicológica..... | 34 |
| 8.2.4 Evaluación neuropsiquiátrica: | 36 |
| 8.3 Evaluación de metabolitos | 36 |
| 8.4 Manejo de datos y análisis estadístico..... | 37 |
| 9. Resultados | 41 |
| 9.1 Evaluación clínica | 42 |
| 9.1.1 Evaluación clínica general | 42 |
| 9.1.2 Evaluación clínica neurológica | 50 |
| 9.2 Evaluación Neuropsicológica..... | 55 |
| 9.3 Evaluación Neuropsiquiátrica | 73 |
| 9.3.2 Inventario Neuropsiquiátrico..... | 73 |
| 9.3.3 Inventario Beck de Ansiedad y Depresión | 76 |
| 9.3.4 Cuestionario de Calidad de Vida de la OMS | 77 |
| 9.4 Metabolitos de interés | 77 |
| 9.4.1 Cuantificación de metabolitos de interés | 78 |
| 9.4.2 Relación entre lipopolisacárido y quinurenina..... | 85 |
| 9.4.3 Relación entre lipopolisacárido y ácido quinolínico | 86 |
| 9.4.4 Relación entre ácido quinolínico y quinurenina..... | 87 |
| 9.4.5 Tamaño del efecto de LPS, quinurenina y ácido quinolínico | 89 |
| 9.4.6 Correlación entre convalecientes cognitivamente normales | 90 |
| 9.4.6 Correlación entre convalecientes con deterioro cognitivo leve | 92 |
| 9.4.7 Correlación de analitos entre convalecientes cognitivamente sanos y con deterioro cognitivo leve | 93 |
| 9.5 Correlación de metabolitos de interés (LPS, quinurenina y ácido quinolínico) con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico en convalecientes | 94 |
| 9.6 Diferencia entre sexos | 97 |
| Diferencias entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica (leves vs severos)..... | 107 |
| 10. Discusión..... | 113 |
| 11. Limitaciones del estudio..... | 123 |
| 12. Conclusiones | 124 |
| 13. Índice de figuras | 125 |
| 14. Índice de cuadros..... | 125 |

| | |
|---|-----|
| 15. Índice de gráficas | 127 |
| 16. Referencias | 129 |
| 17. Anexos..... | 161 |
| Anexo 1: NEUROPSI..... | 161 |
| Orientación:..... | 161 |
| Atención y concentración:..... | 161 |
| Codificación: | 161 |
| Lenguaje:..... | 162 |
| Lectura, escritura y cálculo: | 163 |
| Funciones ejecutivas: | 164 |
| Anexo 2: Evaluación Neuropsiquiátrica | 173 |
| Cuestionario del Inventario Neuropsiquiátrico | 173 |
| BDI (Beck Depression Inventory)..... | 176 |
| BAI (Beck Anxiety Inventory)..... | 179 |
| WHOQOL (Cuestionario de Calidad de vida OMS) | 181 |
| Test de la torre de Hanoi | 185 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|--------------|---|
| ACE2 | Enzima convertidora de angiotensina 2 |
| ALT | Aspartato aminotransferasa |
| AST | Aspartato transaminasa |
| BAI | Inventario de ansiedad de Beck |
| BDI | Inventario de depresión de Beck |
| BHE | Barrera hematoencefálica |
| BMEC | Células endoteliales microvasculares cerebrales |
| CCL2 | Ligando 2 de quimiocina |
| CCL5 | Ligando 5 de quimiocina |
| CD-14 | “Cluster” o conjunto de diferenciación de linfocitos 14 |
| COVID-19 | Enfermedad coronavirus 19 |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| DMV | Vesícula de doble membrana |
| ELISA | Ensayo inmunológico ligado a enzimas |
| EVC | Enfermedad cerebro vascular |
| FABP2 | Proteína de unión de ácidos grasos intestinal 2 |
| GFAP | Proteína ácida fibrilar glial |
| GM-CSF | Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. |
| H1N1 | Virus de influenza tipo A, subtipo H1N1 |
| IDO-1 | Indolamina 2,3-dioxigenasa |
| IFN | Interferón |
| IFN γ | Interferón gamma |
| IL-10 | Interleucina 10 |
| IL-1 β | Interleucina-1-beta |
| IL-6 | Interleucina-6 |
| IP-10 | Interferón gamma proteína inducible 10 |
| KP | Vía de la quinurenina |
| KYNA | Ácido quinurénico |
| L-KYN | L-quinurenina |
| LPS | Lipopolisacárido |
| LPS-FITC | Análisis de la distribución de lipopolisacáridos marcados con isotiocianato de fluoresceína |

| | |
|------------------|--|
| MERS-CoV | Síndrome respiratorio de oriente medio |
| MI1P-1 β | Mioinositol 1-fosfato-1 beta |
| MMTV | Virus de tumor mamario de ratón |
| MoCA | Evaluación cognitiva de Montreal |
| NADPH | Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato |
| NF-kB | Factor nuclear kappa B |
| NfL | Neurofilamentos de cadena ligera |
| NK | Células asesinas naturales |
| NMDA | Receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato |
| NO | Óxido nítrico |
| NRP-1 | Neuropilina 1 |
| NPS | Proteína no estructural |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PRCV | Coronavirus respiratorio porcino |
| Proteína E | Proteína de envoltura |
| Proteína M | Proteína de membrana |
| Proteína N | Proteína de la nucleocápside |
| Proteína S | Proteína espiga |
| PRR | Receptor de reconocimiento de patrones |
| QUIN | Ácido quinolínico |
| RBD | Dominio de unión al receptor |
| RNA _m | Ácido ribonucleico mensajero |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno |
| SARS-COV | Síndrome respiratorio agudo severo de coronavirus |
| SARS-COV-2 | Síndrome respiratorio agudo severo de coronavirus tipo 2 |
| SNC | Sistema nervioso central |
| SNP | Sistema nervioso periférico |
| TH-1 | Linfocitos T cooperador 1 |
| TH-17 | Linfocitos T cooperador 17 |
| THP-1 | Línea celular monocítica humana |
| TLR | Receptor tipo toll |
| TLR-4 | Receptor tipo toll 4 |

| | |
|---------------|---|
| TMPRESS 2 | Enzima proteasa transmembrana de serina 2 |
| TNF- α | Factor de necrosis tumoral tipo alfa |
| Tregs | Células T reguladoras |
| UCI | Unidad de cuidados intensivos |

RESUMEN

La COVID-19, continúa afectando la salud mundial, con impacto multisistémico agudo y variadas secuelas, incluyendo neurológicas y neuropsiquiátricas. Diversos autores vinculan las secuelas con cuadros graves de COVID-19, que a su vez asocian con inflamación crónica de baja intensidad. Estos estados se relacionan con disbiosis e incrementos de lipopolisacárido (LPS), componente bacteriano que interactúa con la proteína S de SARS-CoV-2 potenciando el efecto inflamatorio. Además, se ha observado una disminución en los niveles de triptófano circulante, con elevación de hidroxiquinurena y ácido quinolínico, posiblemente conectado con procesos de neuroinflamación causados por la elevación de LPS. Estos factores pueden conducir a deterioro cognitivo y neurodegeneración.

En este proyecto de tesis estudiamos la relación entre los niveles circulantes de LPS, quinurena y ácido quinolínico con las secuelas neurocognitivas y neuropsiquiátricas en convalecientes COVID-19. Realizamos un estudio prospectivo, evaluando aspectos neurocognitivos y neuropsiquiátricos a 1,3, 6 y 12 meses, comparados con controles evaluados una vez.

Los resultados mostraron un efecto deletéreo persistentes en el tiempo, sobre la función olfativa, gustativa y en la memoria. En la sintomatología clínica se observó prevalencia de astenia, adinamia, debilidad muscular, alteración en la memoria, alteración en la sensibilidad, disnea, meteorismo, ansiedad y depresión. En la función cognitiva, se encontró afectación en atención y concentración, codificación y funciones de evocación. En relación con los metabolitos, el ácido quinolínico mostró una correlación moderada con la enfermedad periodontal que, a su vez, se relacionó con síntomas clínicos. También se observó una relación inversa entre los niveles de quinurena y el tiempo de convalecencia. El LPS exhibió una relación positiva con la quinurena en la prueba de MoCA en pacientes convalecientes con función cognitiva normal. Estos resultados resaltan la importancia de esta investigación, debido al posible papel que estos factores desempeñan en la predisposición al desarrollo de procesos de neurodegeneración.

Palabras clave: Ácido quinolínico, COVID-19, lipopolisacárido, SARS-CoV-2, secuelas.

ABSTRACT

COVID-19 continues to impact global health, with acute multisystemic impact and multiple sequels, including neurological and neuropsychiatric manifestations. Various authors link these sequels to severe COVID-19 cases, which are in turn associated with state of low-grade inflammation. These inflammatory states are related to dysbiosis and increases in the lipopolysaccharide (LPS), a bacterial component that interacts with the spike protein of SARS-CoV-2, amplifying the inflammatory response. Furthermore, a decrease in circulating tryptophan levels has been observed, along with an elevation of hydroxyquinurenine and quinolinic acid, possibly connected to neuroinflammation processes caused by the rise in LPS. These factors can lead to cognitive impairment and neurodegeneration.

Therefore, in this thesis, we investigate the relationship between circulating levels of LPS, quinolinic acid, and kynurenine with neurocognitive and neuropsychiatric sequels in COVID-19 convalescents. We conducted a prospective study evaluating clinical, neurological, neurocognitive, and neuropsychiatric aspects at 1, 3, 6, and 12 months, comparing them with controls evaluated once.

The results shown a persistent deleterious time-effect on olfactory, gustatory and memory function. Clinical symptoms showed prevalence of asthenia, adynamia, muscle weakness, memory alterations, sensitive disturbances, dyspnea, anxiety, and depression. Furthermore, cognitive function exhibited impairments in attention, concentration, encoding, and recall functions. Regarding metabolites, quinolinic acid demonstrated moderate correlation with periodontal disease, which in turn correlated with clinical symptoms. An inverse relationship was also observed between kynurenine levels and convalescence time. Lipopolysaccharide (LPS) exhibited a positive correlation with kynurenine in the MoCA test among convalescent patients with normal cognitive function. These findings underscore the significance of this research, particularly due to the potential role these factors play in predisposing individuals to the development of neurodegenerative processes.

Keywords: COVID-19, lipopolysaccharide, SARS-CoV-2, sequels, quinolinic acid.

1. INTRODUCCIÓN

La infección causada por el virus de SARS-CoV-2 (COVID-19) es actualmente un importante problema de salud pública. Hasta octubre de 2023 se han reportado 676,609,955 casos y 6,881,955 muertes (Coronavirus Resource Center. John Hopkins University), aunque cabe señalar que muchos países ya no notifican los casos, incluyendo México. En nuestro país, a partir de la declaratoria de emergencia sanitaria emitida por la OMS, se han identificados al menos cinco olas o brotes de COVID-19 (julio 2020, enero 2021, agosto 2021, enero 2022 y julio 2022), cuantificándose un total de 7,633,355 casos positivos con 334,336 defunciones, cifra reportada hasta junio del 2023, y no se descarta la presencia de más brotes (Gobierno de México, 16/10/2023. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>).

COVID-19 es una enfermedad que se relaciona con un amplio rango de manifestaciones clínicas, desde la forma asintomática, hasta cuadros clínicos severos con graves daños sistémicos que pueden culminar en la muerte del paciente. Adicional al daño que se produce durante la fase aguda de la enfermedad, se sabe que pueden desarrollarse múltiples secuelas en los sobrevivientes, incluso en los casos clínicos leves de COVID-19. Estas secuelas, al igual que durante la enfermedad (fase aguda), afectan diferentes sistemas incluidos el respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, musculoesquelético y neurológico (Crook et al., 2021; Morris et al., 2020; White-Dzuro et al., 2021; Yong et al., 2021).

A partir de la inmunización masiva, se ha visto una disminución en el número de contagios y muertes, sin embargo, el reporte secuelas continúa presentándose a nivel mundial, siendo el sistema nervioso central (SNC) una de las dianas más afectadas. Dentro de los de los trastornos neurológicos se reportan que más de un tercio de los pacientes con COVID-19 desarrollan alguna afectación, como disfunción del olfato y del gusto, mialgia, dolor de cabeza, encefalopatía y mareos, las cuales, persisten semanas o meses después de la infección aguda (Priori., 2021).

De forma análoga, en otras patologías respiratorias virales como la infección de H1N1, SARS-CoV y MERS-CoV se han informado secuelas neuropsiquiátricas crónicas incluidas la narcolepsia, convulsiones, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Parkinson y otras afecciones neuromusculares y desmielinizantes, (Krey et al., 2021; Troyer et al., 2020). En relación con COVID-19, diversos estudios han encontrado relación entre la infección y complicaciones neurológicas, por ejemplo, Correia y cols. (2020), realizaron una revisión

sistemática de 409 pacientes COVID-19, de los cuales 6 (1.4%) presentaron enfermedad cerebrovascular aguda. Otro estudio realizado por Whittaker et al. (2020), evaluando 2,504 pacientes, reportó que 11 (0.4%) casos correspondieron al síndrome de Guillain-Barré. Mientras que Panda y cols. (2020), en su estudio con 3,707 pacientes, reportaron que 42 (1%) presentaron alguna complicación neurológica, de los cuales, 12 (0.3%) mostraron convulsiones, además de secuelas neurológicas de severidad diversa (Camargo-Martínez et al., 2021). Con base en estos hallazgos, otros investigadores evaluaron diversos marcadores en muestras biológicas (plasmas) de pacientes COVID-19, encontrando niveles elevados de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP), ambos conocidos marcadores de lesiones en sistema nervioso central (Krey et al., 2021; Troyer et al., 2020).

Debido al alto número de contagios a nivel mundial, el desconocimiento de las complicaciones a largo plazo post-infección por SARS-COV-2, y la alta prevalencia de comorbilidades [(obesidad 69.95 %, diabetes 12.5% e hipertensión 15.4 %) Gobierno de México, 2021] en nuestra población, consideramos que es fundamental evaluar y comprender el desarrollo y la evolución clínica de los pacientes con alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas post-COVID-19.

1.1 Factores de riesgo

Desde el inicio de la pandemia se reportaron diversas enfermedades crónicas (concomitantes) como factor de riesgo para el desarrollo de formas graves de la COVID-19. En efecto, Zhou y cols. (2020), encontraron en un estudio de cohorte, que la mitad de los pacientes presentó alguna enfermedad crónica, siendo la principal la hipertensión arterial, seguida por diabetes y enfermedades cardiovasculares. En un metaanálisis chino, se reportó que los pacientes con diabetes o hipertensión tenían un aumento de dos veces de riesgo de enfermedad grave o del requerimiento de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Adicionalmente la edad también fue un factor importante, lo cual asociaron a la función defectuosa de las células T y B, y la producción excesiva de citocinas en la vejez que conduce a un control deficiente de la replicación viral y una respuesta proinflamatoria excesiva y prolongada que puede culminar en la muerte del paciente (Mehmood et al., 2021, Zhou, et al., 2020).

Diversos estados de inflamación crónica de baja intensidad (obesidad, diabetes, síndrome metabólico e hipertensión), están estrechamente relacionados con la presencia disbiosis (Alvares

Batista et al., 2019). La obesidad ha sido otro factor importante que conduce a una mayor susceptibilidad y gravedad. A su vez, suele acompañarse de complicaciones médicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedades cardiovasculares (Chee et al., 2020, Rubio et al., 2021).

Durante la disbiosis, el proceso de traslocación bacteriana induce daño en la mucosa de la barrera intestinal, las células epiteliales intestinales maduras liberan FABP2 (Proteína de unión de ácidos grasos intestinal 2), una proteína intracelular expresada específicamente en las células epiteliales intestinales. En un estudio realizado por Prasad y cols. (2021), se demostró que pacientes con COVID-19 presentaban disfunción de la barrera intestinal, evidenciando niveles altos de FABP2, así como lipopolisacárido (LPS), e incluso microorganismos en plasma. Con estos hallazgos, propusieron que un intestino dañado es una potencial fuente de bacteriemia, conduciendo a una elevación sistémica de LPS, por lo tanto, un intestino con dañado [con alteración de la permeabilidad y disbiosis (disminución de la variabilidad microbiana con incremento de cepas patogénicas)] podría contribuir al desarrollo de la tormenta de citocinas en pacientes COVID-19 gravemente enfermos (Prasad et al., 2021).

1.2 Disbiosis

La microbiota intestinal del humano consta de cerca de 100 trillones de microorganismos residentes que incluyen bacterias, arqueas, virus y hongos. Además, juega un papel clave en la salud a través de sus acciones protectoras, tróficas y metabólicas. La homeostasis del intestino está finamente equilibrada entre de las respuestas proinflamatorias, como Th17, y las células T reguladoras antiinflamatorias (Tregs), que en última instancia es controlada por los microorganismos comensales (Dhar et al, 2020).

Se ha demostrado que la microbiota intestinal tiene una relación bidireccional con pulmón, tanto microbiana como inmunológica. Las endotoxinas y los metabolitos microbianos presentes en el intestino pueden estimular la respuesta inmune en sitios distales, con la participación de las células inmunitarias que migran desde estos sitios inductores a los sitios efectores a través del sistema linfáticos. Este intercambio de información influye en la diferenciación y secreción de anticuerpos (Anand et al., 2018).

Así mismo, cuando se produce inflamación en el pulmón, también puede afectar a la microbiota intestinal. Por ejemplo, una alteración en la microbiota intestinal se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a enfermedades respiratorias, incluso alergias, mientras que personas con enfermedades gastrointestinales, tienen una mayor prevalencia de enfermedades pulmonares (Dang et al., 2019).

También existe una relación bidireccional en el eje intestino-cerebro. El sistema nervioso entérico está constituido por millones de nervios que terminan en la mucosa del tracto gastrointestinal, de este modo regula las funciones intestinales y se comunica con el cerebro a través del nervio vago. Además, la presencia de disbiosis provoca un daño en la permeabilidad intestinal, que puede conducir a una condición inflamatoria no limitada al intestino, debido a la diseminación vía torrente sanguíneo de citocinas proinflamatorias que pueden llegar al sistema nervioso central (SNC) (Luca et. al, 2019).

La disbiosis se caracteriza por un desequilibrio en la composición y diversidad de microorganismos. Este desequilibrio también se ha relacionado con una dieta alta en ácidos grasos, que provoca un aumento de LPS incluso en niveles plasmáticos. La circulación periférica de endotoxinas (endotoxemia), se relaciona con alteraciones en la permeabilidad y composición del intestino, lo cual a su vez, está estrechamente relacionado con la inflamación sistémica (Vodnar et.al., 2020; Dhar et., al, 2020; Luca et.,al, 2019; Yue et al., 2012).

Estudios en pacientes, muestran que la endotoxemia inducida por LPS provoca cambios conductuales desde un comportamiento de enfermedad, estado de ánimo deprimido, reducción de la motivación, hasta alteración la percepción del dolor. Dando lugar a la afectación la comunicación entre el sistema inmune y el cerebro (Millischer et al., 2021).

1.3 Lipopolisacárido

El lipopolisacárido (LPS) es el mayor componente de la membrana externa de las bacterias gram negativo, es un potente activador inmune a través de su reconocimiento en células inmunológicas por el TLR-4 lo que da lugar a la producción de diversos mediadores inflamatorios: citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva, entre otros, que dan lugar a la disrupción de las barreras mucosas, promoviendo la traslocación bacteriana e incremento del LPS circulante. Su incremento es capaz de irrumpir la barrera hematoencefálica (BHE) directamente (afectando su

permeabilidad y función) o indirectamente (mediante la activación de microglía, astrocitos y pericitos) lo que termina alterando su función y estructura. Una BHE dañada promueve la liberación de factores inflamatorios y neurotoxinas, promoviendo la neuroinflamación y estrés oxidativo (Peng et al., 2021; Yue et al., 2012).

Por medio de numerosos estudios en modelos animales, se ha demostrado que el LPS también es capaz de estimular desde la periferia la síntesis de citocinas proinflamatorias *in situ* a nivel del cerebro. La expresión de citocinas en los compartimentos del cerebro influye en la respuesta de la BHE a un estímulo inflamatorio y median los cambios en los procesos transporte molecular y celular a este nivel (Catorce et al., 2016). Un estudio realizado en un modelo murino demostró que la administración sistémica de dosis única vía intraperitoneal de LPS da como resultado la producción en la periferia del Factor de Necrosis Tumoral tipo α (TNF α), con un aumento de la producción de TNF α cerebral (RNAm y proteína), procesos que continúan durante varios meses, incluso después de que las concentraciones periféricas han disminuido (Qin et al., 2007).

Por otro lado, el desenlace de una infección viral depende de la interacción entre el virus, el huésped y el medio ambiente. Varios estudios han mostrado que los microorganismos presentes en el ambiente pueden afectar directa o indirectamente la evolución clínica de las infecciones virales, e interactuar directamente con partículas virales, promover la infección y aumentar las tasas de coinfección (Neu et al., 2020).

En muchos casos, la unión de los virus a las bacterias está mediada por los componentes de la envoltura de bacterias gram-negativo (LPS), que contiene cadenas largas de carbohidratos que interactúan con virus en determinados sitios de unión. Un ejemplo de ello se observó con el virus del tumor mamario de ratón (MMTV); cuando el LPS se une al MMTV, estimula la señalización del Receptor Tipo Toll 4 (TLR-4) en el huésped y crea un entorno inmunosupresor dependiente de la Interleucina 10 (IL-10) que parece favorecer la persistencia viral (Neu et al., 2020; Kruglikov et al., 2020).

Estas observaciones se han demostrado en diversos modelos de experimentación, por ejemplo, en cerdos infectados por el coronavirus respiratorio porcino (PRCV), que es un virus común en las poblaciones de cerdos y comparte varias características patogénicas con el SARS-CoV / CoV-2. En un estudio *in vivo* se observó que la combinación de la infección por PRCV con la administración de LPS, incrementa de manera efectiva la gravedad del síndrome respiratorio

agudo severo; mientras que los cerdos expuestos únicamente a PRCV o a la administración de LPS fueron asintomáticos o mostraron solo síntomas leves, la combinación de PRCV y de LPS indujo un síndrome respiratorio agudo severo en la mayoría de los animales. La interacción sinérgica generó una hipercitocinemia, aumentando hasta 60 veces la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α e Interleucina 6 (IL-6) en el líquido de lavado bronquial (Kruglikov et al.,2020).

Efectos similares se reportaron en modelos murinos de infección por influenza (pH1N1), tales interacciones resultaron en un efecto sinérgico, con incremento en los niveles de TNF- α , Interleucina 1 β (IL-1 β) e IL-6 en tejido pulmonar, promoviendo una hipercitocinemia (Koch et al., 2018; Kruglikov et al.,2020). Recientemente, Petruk y cols. (2020), relacionaron niveles elevados de LPS en sangre en pacientes con COVID-19 con una predisposición a padecer formas graves de la enfermedad. Mediante una electroforesis nativa demostraron que la proteína S de SARS-COV-2 se une al LPS, lo cual fue corroborado mediante un modelado computacional, en efecto observaron que la proteína S al estar en contacto con niveles bajos de LPS, promueve la activación del factor nuclear kB (NF-kB) en células monocíticas THP-1, respuesta que se comprobó *in vivo* en ratones. En efecto, mediante dispersión dinámica de luz, microscopía de transmisión de electrones y análisis LPS-FITC, se demostró que la proteína S es capaz de modular el estado de agregación de LPS, por lo cual los autores concluyeron que existe una interacción entre la proteína S de SARS-CoV-2 y el LPS, lo que lleva a un aumento de las acciones proinflamatorias tanto *in vitro* como *in vivo*, por acción potenciada del factor nuclear NF-kB (Petruk et al., 2020). Posteriormente Teixeira y cols. (2021), evaluaron la relación entre marcadores de traslocación bacteriana e inflamación sistémica en pacientes COVID-19 al ingreso y en las últimas 72 horas de hospitalización. Se observó altos niveles de LPS y Cluster 14 (CD-14) soluble durante la admisión, adicionalmente; en aquellos que fallecieron se encontraron no solo niveles altos de LPS, sino de las citocinas IL6, TNF α , Ligando 2 de quimiocinas (CCL2) y Ligando 5 de quimiocina (CCL5) (Teixeira et al., 2021). Aunque estos datos resaltan la importancia de la monitorización los niveles de LPS durante la fase aguda de la COVID-19, es menester mencionar que también los estados de inflamación crónica de baja intensidad (incluyendo diabetes, hipertensión, obesidad y enfermedad periodontal) son de gran relevancia debido a su asociación con niveles elevados de LPS, lo que puede promover o relacionarse con procesos de neuroinflamación y potencialmente de neurodegeneración (Alvares Batista et al., 2019; Catorce et al., 2016; Prasad et al., 2021).

2. ANTECEDENTES

2.1 SARS-COV-2

El coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es un nuevo beta coronavirus que se describió a finales de 2019 en la provincia de Hubei en China. Debido a su rápida transmisión, fue declarado pandémico por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (Awadasseid et al., 2021).

La estructura de este virus se caracteriza por cuatro proteínas; la proteína de la nucleocápside (N) que conforma la cápside helicoidal y funciona para acomodar su genoma, la proteína “spike” o espiga (S) que forma parte de la membrana lipídica que rodea la estructura, la proteína de envoltura (E) y la de membrana (M) (Figura 1). La membrana y las proteínas de envoltura son necesarias para el ensamblaje del virus y la proteína S para la entrada del virus y el reconocimiento de la célula huésped (Yesudhas et al., 2021).

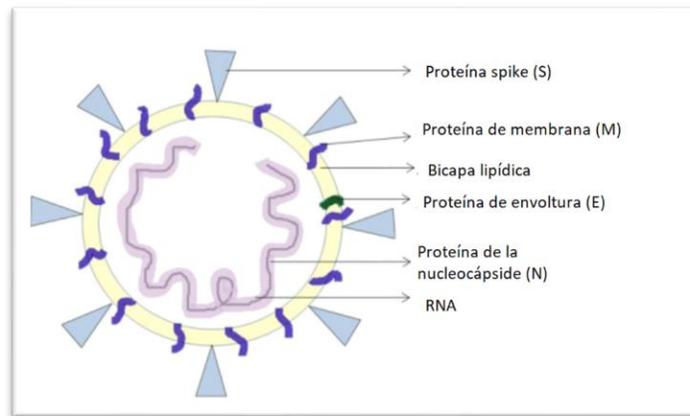


Figura 1. Estructura del virus SARS-COV-2. Figura modificada a partir del artículo Rawat, K. et al., *Eur J Pharmacol.* 2021 Feb 5; 892:173751.

La proteína S se compone de dos subunidades funcionales S1 y S2, siendo S1 la responsable de la interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) del huésped a través del dominio de unión al receptor (RBD), para mediar la unión, fusión y entrada viral a la célula del hospedero. A pesar de la baja frecuencia de RBD en la posición abierta, la afinidad del motivo de unión al receptor ACE2 (RBM) es alta. Antes de la unión del RBM S1 a la célula del hospedero, las subunidades S1 y S2 no están covalentemente unidas. Sin embargo, después de la

unión a receptor del hospedero, estas proteínas son disociadas bajo la influencia de la proteasa 2 transmembranal serina (TMPRSS2), catepsina proteasa endosomal y otras enzimas que ceban la subunidad S2 para la fusión viral. (Rawat et al.,2021; Singh et al.,2021). De igual forma se ha propuesto que la escisión de la furina durante el empaquetamiento viral puede pre-activar la proteína para la fusión de membrana independientemente de la unión al receptor ACE2 o proteasas lo que llevaría a la espontánea disociación de S1 en viriones maduros (Cai et al.,2020).

Se ha reportado que la expresión de ACE2 en células humanas es ubicua, incluyendo en Sistema Nervioso Central (SNC) a neuronas y células gliales de varias estructuras cerebrales, incluidas la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el área hipotalámica posterior, la sustancia negra y el tronco encefálico (Li et al., 2020).

2.2 COVID-19

2.2.1 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 ocurren en un amplio rango de gravedad, que va desde asintomático o poco sintomático hasta grave con alto riesgo de mortalidad. En casos leves los síntomas se parecen a un resfriado común, presentando fiebre, tos y dificultad para respirar, sin embargo, antes del uso de la vacuna, se estimaba que aproximadamente entre el 5% y el 14% de los infectados desarrollaban formas graves de la enfermedad, donde se pueden presentar daños a diferentes sistemas tanto respiratorio, como cardiovascular, gastrointestinal, hepatobiliar, renal y nervioso central (White et al., 2021; Kumar et al., 2020; Lai et al., 2020).

2.2.2 Manifestaciones en sistema nervioso central

Diferentes estudios han reportado afecciones neurológicas con un porcentaje de incidencia variable entre el 36.4% y el 80%. En Wuhan, China, en un estudio sistemático con 214 pacientes COVID-19, se reportó que el 36.4% de la población presentó alguna manifestación neurológica. Los síntomas más comunes fueron cefalea, mareos y alteración del gusto y del olfato. También se reportó que el 14.8% de los pacientes experimentaron alteración del estado de conciencia, el 5.7% enfermedad cerebral aguda y el 19.3% presentó lesión del músculo esquelético. Aproximadamente

en el 20% de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por COVID-19, se informaron complicaciones neurológicas, adicionalmente aquellos con problemas neurológicos presentaron una mayor tasa de mortalidad (Amruta et al., 2021; Azhideh, 2020; Dewanjee et al., 2021; Helms et al., 2020; Krishnan et al.,2021; Mao et al., 2020).

Dentro de los posibles mecanismos para la afección neurológica en COVID-19 se encuentran: 1) complicaciones no específicas de la enfermedad sistémica debido a la privación de oxígeno, sepsis o hiperpirexia, 2) daño viral directo a las células del SNC debido al neurotropismo de SARS-CoV-2 y 3) daño indirecto al sistema nervioso debido a una infección desencadenada y activación excesiva y perjudicial del sistema inmune. Estos mecanismos no son excluyentes y pueden coexistir en un mismo paciente (Ellul et al., 2020, Heming et al., 2021).

Es importante recalcar que las manifestaciones neurológicas ocurren en pacientes con COVID-19 con y sin condiciones neurológicas subyacentes, por lo que están siendo cada vez más reconocidas como un aspecto importante de esta enfermedad (Amruta et al., 2021).

2.3 Síndrome post-COVID

A partir del uso de la vacuna contra COVID-19, se redujo dramáticamente el número de contagios, sin embargo, continúan los reportes de diversas secuelas en convalecientes COVID-19. En este aspecto, un estudio realizado en Italia encontró que en el 87% de las personas recuperadas de COVID-19, presentaron persistencia de al menos un síntoma, incluso a los 60 días post-infección (postegreso) (Raveendran et al., 2021).

Diversos autores han asignado términos como: COVID crónico, COVID prolongado, long COVID, entre otros. La OMS ha definido como “condición posterior al COVID-19” a la afección que ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-COV-2 probable o confirmada, que generalmente se presentan de 2 a 3 meses desde el inicio de los síntomas y no son asociados a otro diagnóstico. Los síntomas pueden fluctuar o presentar una recaída durante un tiempo extraordinario (Soriano et al.,2021).

2.3.1 Síndrome Post-COVID en Sistema Nervioso

Se reportan en diferentes series de casos afecciones neurológicas en COVID-19 del 35% al 80%, particularmente en los enfermos que desarrollan formas severas de la enfermedad (Azhideh et al., 2020; Mao et al 2020; Helms et al., 2020). El espectro de manifestaciones neurológicas asociadas puede agruparse en 3 principales categorías (Mao et al., 2020; Sheraton et al., 2020):

- 1) Afección del SNC: mareos, cefalea, alteración del estado mental, confusión, agitación, encefalitis, enfermedad cerebrovascular, ataxia, convulsiones y síndrome disejecutivo (Mao et al 2020; Helms et al., 2020; Rodríguez-Morales et al 2020; Niazkar et al 2020, Chen et al., 2020; Filatov et al., 2020; Leonardi et al 2020).
- 2) Afección de sistema nervioso periférico (SNP): alteraciones olfatorias (anosmia/hiposmia), alteraciones del gusto (disgeusia), alteraciones visuales, dolor neuropático, síndrome de Guillain-Barré.
- 3) Afección musculoesquelética: miopatía, mialgias, fatiga, atonía.

2.3.1.1 Daños en el SNC

Las afecciones mencionadas se sostienen en el tiempo aún después del alta hospitalaria. Los convalecientes, principalmente adultos mayores, también son mucho más susceptibles a desarrollar enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica o hemorrágica (Jin et al., 2020). Sharifi-Razavi y cols. (2020), reportaron un caso, una mujer de 79 años sin antecedentes de hipertensión, quien desarrolló neumonía por COVID-19, incluyendo afección de SNC por la presencia de hemorragia cerebral extensa de forma concurrente con la infección pulmonar (Sharifi-Razavi et al., 2020). Por otra parte, la EVC isquémica también parece frecuentemente asociarse a COVID-19. Morassi y cols. (2020), describieron una serie de 6 pacientes que desarrollaron fallas multiorgánicas de los cuales 5 desarrollaron EVC (Morassi et al., 2020).

Otra manifestación clínica de afección de SNC, son las convulsiones tónico-clónico generalizadas recurrentes (de novo) con frecuencia variable (Mao et al., 2020; Lu et al., 2020). Dentro de las hipótesis que se han sugerido para explicar las convulsiones en COVID-19 se incluyen síndrome de liberación de citocinas, dando lugar a incremento de estas moléculas proinflamatorias que pueden inducir hiperexcitabilidad neuronal a través de la activación de

receptores de glutamato (ILAE 2020) (<https://www.ilae.org/patient-care/covid-19-and-epilepsy/>), aunque también podría asociarse a la encefalitis inducida por la neuroinvasividad del virus o incluso como efecto adverso de algunos fármacos (incluyendo lopinavir/ritonavir y ribavirina). Otras manifestaciones menos frecuentes son ataxia (Baig et al., 2020), encefalomiелitis aguda diseminada (McAbee et al., 2020) y encefalopatía necrotizante aguda (Poyiadji et al., 2020).

2.3.1.2 Secuelas asociadas a daños en el SNC

Se ha reportado que una tercera parte de los pacientes, al momento del egreso hospitalario, presentan algún grado de alteración cognitiva y motora (Helms et al., 2020), lo cual es más acentuado en personas de la tercera edad con cuadros severos COVID-19 (Chen et al., 2020).

En este contexto, es importante el reporte de los estudios que describen que los pacientes críticos admitidos en UCI con falla respiratoria o shock (de cualquier causa), a su egreso presentan una mediana de score cognitivo global (Batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico) de 1.5 DE por debajo de la mediana poblacional ajustada por edad, es decir, un desempeño similar a pacientes con deterioro cognitivo leve (Pandharipande et al., 2013). En estos pacientes, el 26% tuvo 2 DE por debajo del promedio de la población (score cognitivo), es decir, un desempeño similar a pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderado; cuando se repitió esta evaluación a los 12 meses, no se observaron cambios, independientemente de la edad de los pacientes (Herridge et al., 2016).

Se ha descrito que altos niveles de citocinas pueden predecir el desarrollo de atrofia hipocampal en pacientes críticos con sepsis severa (Lindlau et al., 2015). También se sabe que en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (como presentación habitual de COVID-19) y ventilación mecánica, presentan deterioro cognitivo, disfunción ejecutiva y disminución de la calidad de vida, que puede persistir en el tiempo después del egreso hospitalario (Girard et al., 2018; Sasannejad et al., 2019).

En diversas condiciones de neuroinflamación, incluyendo enfermedad cerebrovascular (una forma frecuente de afección neurológica en COVID-19), el daño de pequeños vasos se asocia a deterioro cognitivo. Particularmente en eventos isquémicos subcorticales, la expresión de algunas metaloproteinasas (MMP2, 3 y 9) se relacionen directamente con pérdida de la integridad de la BHE lo cual puede contribuir al deterioro cognitivo (Candelario-Halil et al., 2011).

A nivel psicológico, las secuelas en pacientes críticos con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda tratados en la UCI muestran un importante impacto neurológico (Herridge et al., 2016). En efecto, después de dos años, son prevalentes: síndrome de estrés postraumático (22-24%), depresión (26-33%) y ansiedad generalizada (38-44%), mismas patologías que han sido reportadas en casos post-COVID (Vitacca et al., 2020).

Al igual que en COVID-19 agudo, en la condición posterior a la COVID-19 (síndrome post-COVID), se presentan alteraciones en diversos sistemas, incluido el sistema nervioso, así como complicaciones neurológicas duraderas. Los efectos parecen ocurrir independientemente de la gravedad inicial de la infección. Diversos estudios han revelado secuelas en casos leves a moderados, incluso en adultos jóvenes que no requirieron asistencia mecánica ventilatoria, hospitalización o cuidados intensivos. También se ha informado de alteraciones metabólicas y anomalías estructurales cerebrales entre los sobrevivientes de COVID-19 incluso en casos leves. Datos que correlacionaron con síntomas neurológicos como la pérdida de memoria, anosmia y fatiga (Raveendran et al., 2021; Soriano et al., 2021; Yong et al., 2021).

Algunos de los síntomas reportados con mayor frecuencia en el síndrome post-COVID son la pérdida del olfato y el gusto, mientras que algunas personas también pueden sufrir cefalea, fatiga debilitante y la llamada “niebla cerebral” (<https://directorsblog.nih.gov/tag/post-covid-syndrome/>). En la “niebla cerebral” los síntomas son diversos y pueden incluir afectación de la memoria a corto y largo plazo, falta de la capacidad para la concentración, alteración del lenguaje receptivo, dificultad con la función ejecutiva, insomnio, migraña, síntomas neuropáticos, entre otros (Bombón et al., 2021).

En un estudio con registro de 236 379 sobrevivientes de COVID-19, aproximadamente un tercio recibió un diagnóstico neuropsiquiátrico (por ejemplo, demencia, insomnio, EVC y trastornos de ansiedad y del estado de ánimo) dentro de los 6 meses posteriores al inicio de los primeros síntomas. Si bien, se reportó mayor incidencia en aquellos que requirieron ingreso a UCI, la incidencia y el riesgo relativo de diagnóstico neurológico y psiquiátricos también incrementó en pacientes que no requirieron hospitalización (Taquet et al., 2021; Yong et al., 2021).

Existen evaluaciones que permiten identificar alteraciones de las funciones neurocognitivas y servir como base para el tratamiento de personas afectadas. Frecuentemente las alteraciones y fluctuaciones en el funcionamiento mental son los primeros síntomas observables en diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, aún en condiciones médicas generales asociadas a

enfermedades sistémicas como hipertensión, diabetes o trastornos renales, independientemente de la edad de los sujetos. Pruebas como Montreal cognitive assessment (MoCA) y NEUROPSI, se basan en una serie de preguntas que evalúan funciones como orientación, atención, memoria, gnosias, praxia, lenguaje expresivo, impreso y escrito (Ostrosky-Solís, et al., 2006; Tirapu Ustárrroz 2022).

Basándose en pruebas neuropsiquiátricas, Woo y cols. (2020), examinaron a un grupo de convalecientes COVID-19 que presentaban entre 20 y 105 días después de la recuperación de la enfermedad (leve a moderada), observaron menor rendimiento en comparación con los controles sanos, especialmente en tareas de memoria a corto plazo, atención, concentración y lenguaje. En cuanto a síntomas autoinformados, se reportó déficit de atención (50%), déficit de concentración (44.4%), déficit de memoria a corto plazo (44.4%) problemas para encontrar palabras (27.8%), fatiga (16%) y cambios de humor severos (11.1%). Al evaluar la relación entre los déficits neurocognitivos con el sexo, edad o gravedad de la enfermedad, reportaron que todos ellos se comportaron independientes (Woo et al., 2020).

De igual forma, Blackmon y cols. (2022), estudiaron un total de 102 pacientes (76 ambulatorios y 26 hospitalizados), a quienes evaluaron mediante una prueba cognitiva computarizada a los 22, 23 o 24 días después de un resultado positivo a SARS-CoV-2. Observaron una tasa de deterioro cognitivo entre el 27 y el 40%, el cual fue más acentuado en pacientes hospitalizados. Sin embargo, las afecciones neurológicas autoinformadas presentaron la misma incidencia en ambos grupos. Además, en el caso de los pacientes ambulatorios, observaron una relación entre el rendimiento de la prueba cognitiva con ansiedad, depresión, fatiga y dolor (Blackmon et al., 2022).

2.4 Neurodegeneración en COVID-19

A partir de la pandemia causada por la gripe española, se planteó la posibilidad de que las infecciones virales pueden promover la neurodegeneración. Estudios epidemiológicos muestran una relación entre diferentes infecciones virales con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson. La hipótesis es que la proteína α -sinucleína podría ser parte del mecanismo fisiológico para la defensa contra infecciones, atrapando partículas virales (Beatman et al., 2015). Esto, podría conducir a su agregación con subsecuentes afectos patológicos. Por otro lado, se sabe que los virus cuentan con diferentes estrategias para controlar las funciones celulares del huésped, entre ellas,

deteriorar la autofagia y las propiedades mitocondriales o lisosomales, cuya disfunción se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas (Krey et al., 2021).

Otro factor de riesgo para la neuroinflamación es la tormenta de citocinas cuyos efectos sobre el SNC pueden verse reflejados después de un tiempo. Como ya es sabido, múltiples enfermedades neurológicas incluyen entre sus mecanismos patogénicos la neuroinflamación. Boroujeni y cols. (2021), observaron que pacientes que sufrían de COVID-19 grave presentaban una reducción en los números de neuronas y una elevación en el número de células microgliales activadas y astrocitos, así como niveles altos de citocinas proinflamatorias. Por otro lado, estudios realizados en plasma de pacientes diagnosticados con COVID-19 revelan niveles elevados de neurofilamentos de cadena ligera (NfL) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP), los cuales son conocidos marcadores de lesiones en SNC (Krey et al., 2021).

En otro trabajo, Sun y cols. (2021), investigaron la carga de vesículas extracelulares (vesículas que se desprenden de las células en condiciones normales y patológicas, su contenido refleja el estado de la célula proveniente, ya sea liberando desechos tóxicos, señalando el daño celular o actuando como mecanismo de protección) o exosomas de origen neuronal. En el estudio se analizaron muestras biológicas (plasma) de voluntarios post-COVID-19 de 30 y hasta 103 días del diagnóstico de la enfermedad, reportándose niveles incrementados de NfL, proteína β amiloide, tau y tau fosforilada lo que implica un posible proceso neurodegenerativo (Krey et al., 2021; Sun et al., 2021).

2.5 Fisiopatología de la Infección por SARS-CoV-2

La infección de SARS-CoV-2 en las células se inicia con la unión de la proteína S1 en su dominio de unión al receptor (RBD) con el receptor ACE2. Posteriormente la enzima proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS 2) realiza un corte entre S1 y S2, lo que expone un área hidrofóbica y facilita la fusión de S2 con la membrana del huésped (Figura 2). Se ha descrito que además de TMPRSS2, que el virus puede hacer uso de las catepsinas y realizar una entrada endosomal, sin embargo, esta vía no es tan efectiva (Scudellari M, et al., 2021). También se ha evaluado el papel de la neuropilina 1 (NRP-1) como receptor, se ha demostrado que promueve la entrada del virus a las células, favoreciendo una unión más fuerte con la superficie celular del huésped (Gudowska-Sawczuk et al., 2021).

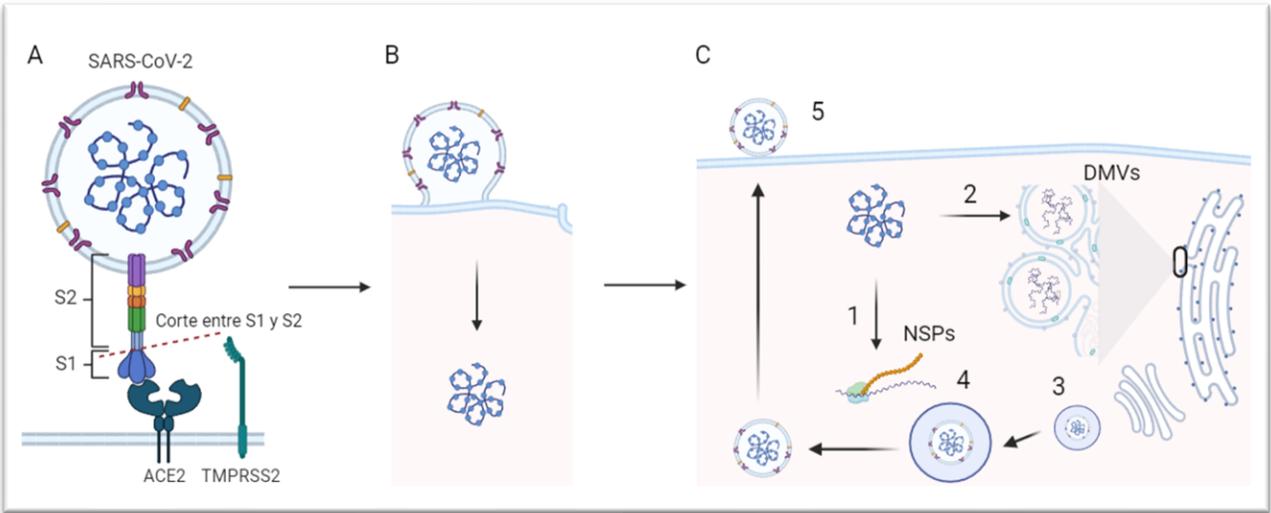


Figura 2. Mecanismo de infección de SARS-CoV-2. (A) El ciclo de infección inicia con la unión de la proteína S1 en su dominio RBD con el receptor ACE2. Posteriormente la proteína TMPRSS2 realiza un corte entre S1 y S2, (B) lo que expone una región hidrofóbica de S2 y facilita su fusión con la membrana del huésped. Tras la fusión, se libera el RNA viral. (C1) Las proteínas no estructurales (NPSs) son de las primeras proteínas virales en ser traducidas y unas de sus funciones son suprimir la traducción de los RNA mensajeros del hospedero y favorecer al RNA mensajero del virus; también es capaz de bloquear físicamente el canal de entrada de los ribosomas, la poca cantidad que entra queda destinada al RNA mensajero del virus. (C2) El virus transforma el retículo endoplásmico en vesículas de doble membrana (DMVs) para poder replicarse y traducirse, evitando a la inmunidad innata. (C3) La molécula recién formada es liberada por el Aparato de Golgi o a través de lisosomas. (C4) Por último la Furina realiza un corte en un sitio de cinco aminoácidos de la proteína S, lo que prepara al virus para infectar a otra célula. (C5) Finalmente el virus es liberado. (Scudellari M, et al., 2021).

Actualmente, se sabe que tanto ACE2, como TMPRSS2 y NRP-1 se expresan en el SNC en condiciones fisiológicas en neuronas, astrocitos, microglía y oligodendrocitos, lo que hace del cerebro un sitio altamente vulnerable a la infección por SARS-CoV-2 (Chen et al., 2021; Gudowska-Sawczuk et al., 2021).

Se han propuesto diferentes vías de entrada del virus al SNC. Una de ellas es la vía transcripcional que implica la infección del epitelio olfatorio y su posterior transmisión a través de la lámina cribosa al espacio subaracnoideo, una ruta plausible para el SARS-COV-2, especialmente dado los casos de anosmia en COVID-19. También se plantea el transporte axonal y la transferencia transináptica que incluyen la infección de varias terminales nerviosas (periféricas) y una diseminación a lo largo de las neuronas, como el bulbo olfatorio, el nervio trigémino o el nervio vago en el tracto respiratorio o gastrointestinal, respectivamente. Otra ruta que se plantea es a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático. La migración a través del endotelio cerebral podría

lograrse mediante la infección directa de las células endoteliales microvasculares cerebrales (BMEC) y la liberación del virus en el parénquima del SNC, o por endocitosis, a través de leucocitos infectados por virus o por una BHE dañada. El SARS CoV-2 puede infectar y causar directamente daño a las células endoteliales, aumentar la permeabilidad de la BHE lo que condiciona la aparición de edema (Figura 3) (Ellul et al., 2020, Kempuraj et al., 2020; Bombón et al., 2021; Chen et al., 2021; Vega-Fernández et al., 2021).

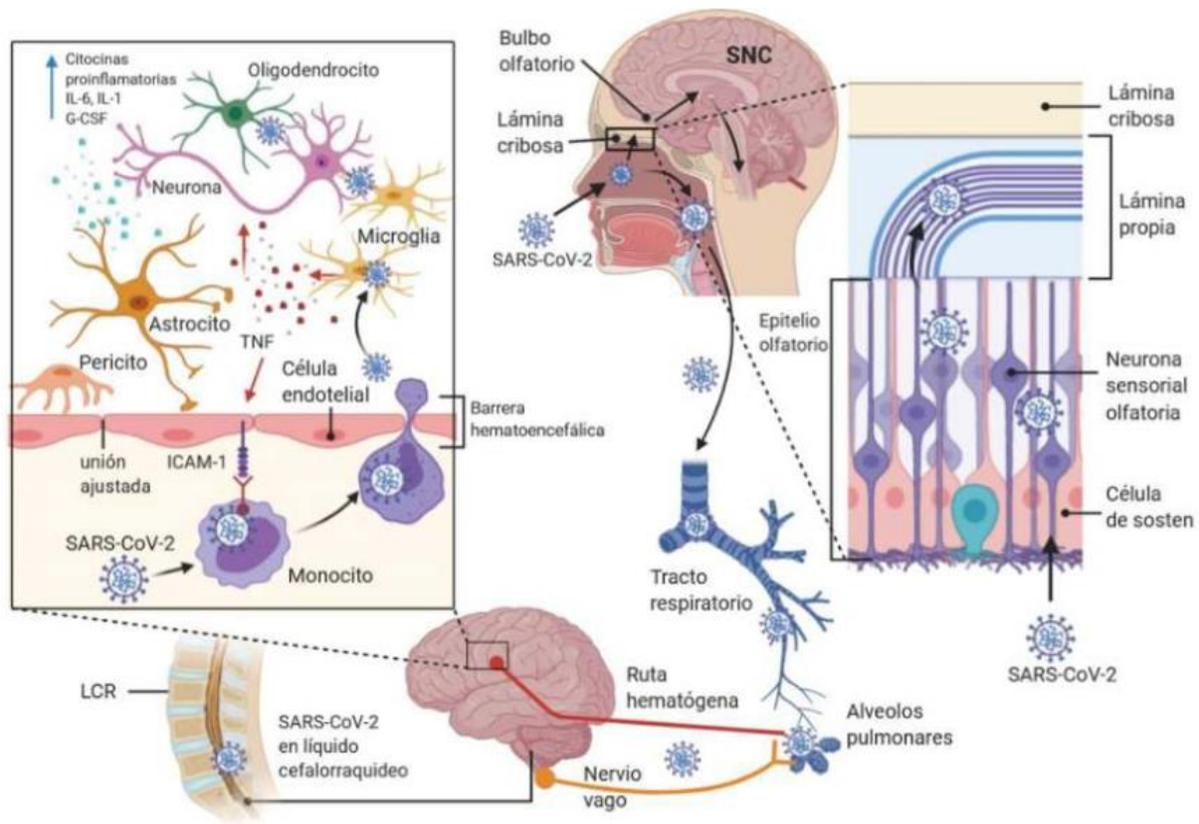


Figura 3. Potenciales rutas de infección neurológica utilizadas por SARS-COV-2. Imagen tomada del artículo Vega Fernández, J et al., Rev. Fac. Med. Hum. 2021 Abr; 21 (2):387-398

2.6 Inflamación y neuroinflamación

Como se comentó anteriormente, el daño ocasionado en el huésped en diversos órganos y sistemas puede ser resultado directo de la infección del virus o derivado de la respuesta excesiva de la inmunidad innata y/o adaptativa dando lugar a la llamada tormenta de citocinas, caracterizada por una producción elevada de citocinas proinflamatorias, acompañada de una respuesta débil del interferón (IFN) (Thepmankorn et al., 2021; Ur., et al 2020).

En particular, el SARS-CoV-2 puede activar rápidamente a las células TH-1 para secretar citocinas proinflamatorias, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e interleucina-6 (IL-6). El GM-CSF promueve la activación de monocitos inflamatorios CD14+ CD16+ para producir mayores cantidades de IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras citocinas. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), contribuyen a la respuesta inflamatoria desequilibrada y a la inducción débil de IFN- γ , amplificando aún más, la producción de citocinas (Hu et al., 2021, Kempuraj et al., 2020).

Estudios previos han demostrado que la respuesta inmune y la inflamación periférica pueden causar y exacerbar la neuroinflamación, si bien, algunos autores indican que las citocinas liberadas en la periferia no se difunden a través de la BHE, estas pueden transferir la señalización cerebral e incluso favorecer la permeabilidad de la BHE, logrando la activación de mastocitos, neuronas, astrocitos, microglía y células endoteliales provocando un aumento en los niveles de citocinas y quimiocinas inflamatorias en el SNC (Kempuraj et al., 2020; Lara-Espinosa et al., 2021).

A su vez, la activación de PRRs y la producción de citocinas proinflamatorias son un factor importante para el desarrollo de estrés oxidativo. Se sabe que la señalización de TLR es un mecanismo que promueve el ensamblaje de NADPH-oxidasa, un complejo enzimático que reduce el oxígeno a superóxido, acelerando la producción de ROS. Además, se ha encontrado que pacientes con infección por SARS-CoV-2, presentan niveles elevados de trampas extracelulares de neutrófilos, indicativo de activación de neutrófilos, una de las principales células productoras de ROS. El aumento en la producción de ROS conduce a estrés oxidativo, que se ha identificado en la patología pulmonar ocasionada por la COVID-19 (Kozlov et al., 2021, Suhail et al., 2020).

El estado de estrés oxidativo puede tener un efecto destructivo directo sobre las células del huésped, debido a la degradación de proteínas como el sistema ubiquitina y el proteosoma, la ausencia de estas vías contribuye al acúmulo de proteínas perjudiciales, favoreciendo la pérdida neuronal. También se ha documentado falla mitocondrial, que ocasiona un aumento en los iones calcio y apoptosis neuronal (Kempuraj et al., 2020; Lara-Espinosa et al., 2021).

Todos estos daños eventualmente causan una mayor producción de intermediarios proinflamatorios dentro del SNC, contribuyendo a la neuroinflamación, la cual, de forma crónica se han asociado con la fisiopatogenia de algunas enfermedades neurodegenerativas tales como la

esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington (Lara-Espinosa et al., 2021; Serrano-Castro et al., 2020).

2.6.1 Vía del triptófano-quinurenina

El triptófano es un aminoácido esencial que es degradado principalmente (95%) por la vía de las quinureninas. Sus metabolitos desempeñan un papel crucial en la excitabilidad neuronal y el comienzo de la tolerancia inmunológica, lo que ha llevado a su asociación con trastornos neurodegenerativos (Vécsei et al., 2013).

Diversos estudios han demostrado alteración de vía del triptófano-quinurenina en pacientes con la COVID-19. Entre ellos tenemos a Lawler y cols. (2021), quienes reportaron un aumento en los niveles séricos de ácido quinolínico y 3-hidroxiquinurenina en pacientes infectados con SARS-CoV-2, además, este aumento no se observó en pacientes con sospecha de infección y prueba negativa a SARS-CoV-2. Por otra parte, Thomas y cols. (2020), analizaron los niveles séricos de triptófano y L-quinurenina, encontrando niveles elevados de L-quinurenina y disminuidos de triptófano, resultados que correlacionaron con marcadores séricos de inflamación como IL-6 y proteína C reactiva. En otro estudio realizado por Fraser y cols. (2020), reportaron niveles elevados de ácido quinurénico y ácido quinolínico, sugiriendo a la quinurenina como posible biomarcador de diagnóstico y pronóstico para COVID-19 (Fraser et al., 2020; Lawler et al., 2021; Thomas et al., 2020; Vyavahare et al., 2021).

El ácido quinolínico es considerado una excitotoxina neuronal, que actúa como agonista de los receptores de glutamato excitando a las neuronas. La estimulación exagerada conduce a un daño neuronal, mientras que la 3-hidroxiquinurenina ejerce neurotoxicidad a través de la formación de radicales libres. Ambos compuestos se correlacionan con la quimiocina MCP1/CCL2, un mediador de la atracción de leucocitos y neuroinflamación. Estudios han demostrado concentraciones elevadas de MIIP-1 β en pacientes SARS-CoV-2 positivos, otro mediador inmunitario quimioatrayente. Con la información anterior, Lawler y cols. (2021), reportaron la relación del ácido quinolínico y la 3-hidroxiquinurenina con la respuesta sistémica del huésped ante la infección por SARS-CoV-2 (Lawler et al., 2021; Vyavahare et al., 2021).

El estrés oxidativo también ejerce su participación en esta vía. Se sabe que la relación quinurenina/triptófano es una medida de la actividad de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO-1) una enzima encargada de la regulación de las respuestas inmunitarias en la inflamación, la cual es

potenciada por el superóxido y el óxido nítrico (NO). Un aumento de la actividad deIDO-1 junto con la inflamación, conduce aún más a la inmunosupresión, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares y fragilidad (Lawler et al., 2021; Thomas et al., 2020).

2.6.2 Interrelación de factores de inflamación/neuroinflamación

En un estudio *in vivo* en ratones tratados con LPS vía intraperitoneal, se observó una desregulación en el metabolismo del triptófano tanto a nivel periférico como central. La activación constante con LPS incrementó los niveles de ácido quinolínico en cerebro. Como ya se había mencionado, el ácido quinolínico aumentó el disparo neuronal, observándose resultados neurotóxicos (Heyes, M. P et al., 1988; 1989).

A su vez, se ha relacionado al LPS con la activación deIDO, afectando negativamente la neurotransmisión serotoninérgica al disminuir la biodisponibilidad del triptófano y aumentando sus metabolitos neurotóxicos, lo cual podría ser responsable de trastornos depresivos asociados a la inflamación, con base al aumento de concentraciones periféricas de quinurenina.

Millischer y cols. (2021), observaron efectos similares al evaluar los metabolitos de la quinurenina en sujetos sanos tras la administración intravenosa de LPS. El tratamiento con LPS condujo a la inducción de la vía de la quinurenina mediada por el aumento en la relación quinurenina/triptófano. Además, reportan una asociación entre la proporción de metabolitos y los niveles de marcadores inflamatorios. (Millischer et al., 2021).

En infecciones virales como encefalitis y meningitis se ha reportado un desbalance en los metabolitos del triptófano que genera un potencial neurotóxico en el huésped. Lo anterior se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Huntington (Lawler et al., 2021).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la fase aguda de la COVID-19, los pacientes severamente afectados experimentan un proceso inflamatorio intenso, caracterizado por la liberación de altos niveles de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, TNF- α , IL-1 β , IP-10, MCP-1, entre otras, cuya sobreexpresión se asocia directamente tanto a la severidad como al desenlace fatal de la enfermedad. (Lu et al., 2021; Qin et al., 2020). En casos leves de COVID-19 se ha observado una disminución en los niveles de células blanco, tales como las células NK y los monocitos. Dichas células comienzan a aumentar cuando la enfermedad se categoriza como moderada, además se observa una ligera desregulación del interferón (IFN), la cual se vuelve más marcada en los casos severos de COVID-19 (Su et al., 2020).

Los principales factores de riesgo para desarrollar formas severas de COVID-19 son edad (>60 años), hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedades crónicas. Varios de estos factores constituyen *per se*, estados de inflamación crónica de baja intensidad que se relacionan con procesos de disbiosis, que es un importante activador de la neuroinflamación (Batista et al., 2019; Neu et al., 2020; Kruglikov et al., 2020; Neu et al., 2020). La potente activación del sistema inmunoinflamatorio por LPS afecta directamente la permeabilidad de la BHE, induciendo disfunción neuronal, particularmente durante procesos de endotoxemia (Banks et al., 2015; Chen et al., 2012; Jiang et al., 2021; Yue et al., 2012). Además, se ha demostrado la existencia de la unión de LPS con múltiples sitios hidrofóbicos de las subunidades S1 y S2 de la proteína S de SARS-CoV-2. Estos estudios plantean la unión como un factor para la activación de la cascada inflamatoria vía TLR4, que no se observa activa con la sola presencia de la proteína S, como resultado se observa un incremento en la respuesta proinflamatoria tanto *in vivo* como *in vitro*, al parecer por acción potenciada del factor de transcripción nuclear NF-kB (Petruk et al., 2020; Ouyang et al., 2021; Samsudin et al., 2021). Se sabe que la inflamación periférica exacerbada modifica la permeabilidad de la BHE, lo que permite el acceso al SNC de células linfoides activadas y diversos mediadores solubles de inflamación, que se suman a los fenómenos inflamatorios localmente inducidos y posibles daños a diferentes niveles del SNC, por lo que es factible que esto pueda resultar en deterioro cognitivo y neurodegeneración (Azhideh, 2020).

En este contexto y ante la evidencia en diversos reportes de la afección neurocognitiva en al menos un tercio de la población afectada por COVID-19 al egreso hospitalario, la presente tesis

tiene como objetivo analizar de forma prospectiva las secuelas neurocognitivas y neuropsiquiátricas en convalecientes COVID-19, así como su relación con los niveles de LPS y metabolitos del triptófano.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la severidad de las secuelas neurocognitivas y neuropsiquiátricas de los convalecientes de COVID-19 con los niveles de LPS y los metabolitos del triptófano?

5. HIPÓTESIS

Las secuelas neurocognitivas y neuropsiquiátricas en convalecientes post-COVID-19 tienen una relación directa con el aumento en los niveles circulantes de LPS, ácido quinolínico y quinurenina.

6. OBJETIVOS

6.1 General

Estudiar la relación entre los niveles circulantes de LPS y los metabolitos del triptófano con la severidad de las secuelas neurocognitivas y neuropsiquiátricas.

6.2 Específicos

1. Cuantificar los niveles séricos de LPS en convalecientes COVID-19 y controles.
2. Cuantificar los niveles séricos de metabolitos del triptófano (quinurenina y ácido quinolínico) en convalecientes COVID-19 y controles.
3. Evaluar la relación de los niveles séricos de metabolitos de triptófano (quinurenina y ácido quinolínico) con los niveles de LPS sérico.
4. Evaluar el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los participantes.
5. Comparar la evolución neurológica, neurocognitiva y neuropsiquiátrica en el tiempo (1, 3, 6 y 12 meses) en convalecientes COVID-19.
6. Comparar la relación de los niveles de LPS, quinurenina y ácido quinolínico sérico con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los participantes.

7. METODOLOGÍA

Descripción de la población de estudio

En el presente prospectivo, analítico y longitudinal, se incluyeron sujetos adultos convalecientes post-COVID-19. Se calculó una muestra de 200 participantes, considerando que la desviación estándar de la población esperada sea 10 y empleando la distribución t para estimar el tamaño de la muestra, nuestro estudio requeriría para estimar una media con un 95% de confianza y una precisión de 1.5 (Dhand & Khatkar 2014). Statulator: An online statistical calculator. Sample Size Calculator for Estimating a Single Mean. Accessed 16 November 2020 at <http://statulator.com/SampleSize/ss1M.html>). De esta estimación se lograron reclutar 67 participantes para el estudio.

A los participantes post-COVID se le realizaron evaluaciones clínicas (neurológica y neuropsicológica) en los siguientes tiempos: 1 (T1), 3 (T3), 6 (T6) y 12 (T12) meses post-infección. En cada tiempo se tomaron muestras de biológicas para su posterior procesamiento.

El grupo control se conformó por 20 voluntarios sanos (relación H:M, 1:1), sin antecedentes (probable o confirmado) de COVID-19. Ellos fueron valorados en solo un tiempo.

En cuanto la edad de los participantes se optó por estudiar un rango amplio, considerando a la población adulta. La elección se fundamentó, dada la limitada información sobre las secuelas a finales del año 2020, cuando se estableció el protocolo.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a su inclusión.

7.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

| Inclusión |
|---|
| Convalecientes post-COVID-19 de ambos sexos, de 18 a 85 años. |
| Firma del protocolo de consentimiento informado. |

| Exclusión |
|---|
| No tener comorbilidad neurológica o psiquiátrica conocida (previo a padecer COVID). |
| Rechazo por parte del paciente o familiares para participar en el estudio. |
| Mujeres embarazadas. |

| Eliminación |
|--|
| La solicitud por escrito del paciente o sus familiares indicando la eliminación de sus muestras. |
| Ausencia de consentimiento informado. |
| Retiro voluntario o agravamiento de la enfermedad. |

7.3 Estrategia experimental

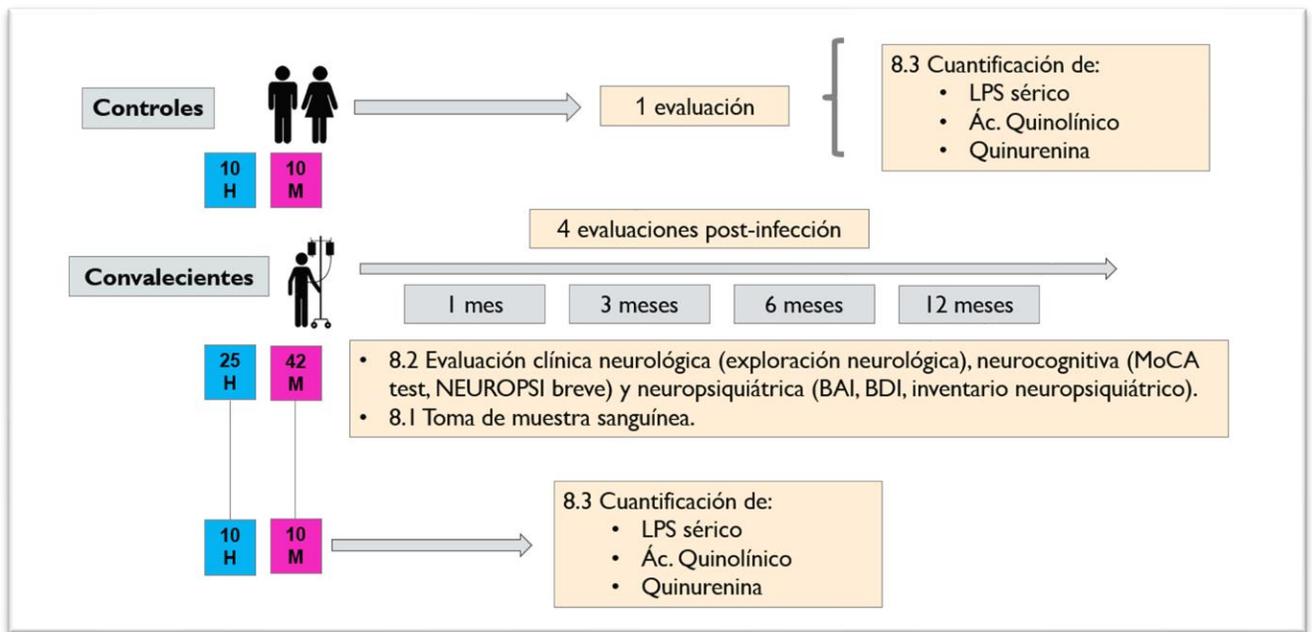


Figura 4. Estrategia experimental

8. PROCEDIMIENTOS

8.1 Obtención de las muestras biológicas

Se tomaron muestras de sangre periférica a los participantes pacientes en estado de ayuno de 8 horas, para la cuantificación de LPS, quinurenina y ácido quinolínico (Figura 4).

8.2 Evaluación clínica

8.2.1 Evaluación clínica general

La evaluación clínica general fue realizada por un médico y constó de una evaluación médica y una exploración clínica general.

- 1) Evaluación médica: Se realizó una evaluación médica estructurada en dos partes, 1) Anamnesis o historia clínica, donde se investigaron los síntomas de los convalecientes post-COVID y se aplicó un cuestionario de 4 dominios (síntomas generales, neurológicos, cardio-respiratorios y gastrointestinales) presentados en los últimos 15-20 días de la evaluación.
- 2) Exploración clínica general: Durante este procedimiento se realizó la medición de algunos parámetros morfométricos como índice de masa corporal (IMC), índice cintura-estatura (IEC), peso y talla. Adicionalmente en la exploración general, se hizo una valoración exhaustiva de la cavidad oral en búsqueda de manifestaciones de enfermedad periodontal: sangrado, movilidad dental, recesión gingival, formación de bolsa periodontal, disfunción masticatoria y pérdida dental. Adicionalmente se incluyó una evaluación cardiopulmonar y abdominal: Se realizó auscultación en pulmones, corazón e intestinos, evaluando los sonidos corporales.

8.2.2 Evaluación clínica neurológica

Esta evaluación fue realizada por un médico neurólogo y consta de los siguientes apartados:

1. Evaluación de nervios craneales. Se evaluaron los 12 nervios craneales (olfatorio, óptico, oculomotores, trigémino, facial, cocleovestibular, glossofaríngeo, vago, accesorio e hipogloso). La evaluación olfatoria se realizó de forma cualitativa con el uso de 4 aromas

básicos: tabaco, menta, anís y romero. Se documentó si el sujeto evaluado percibía los olores y si adicionalmente los identificaba en cada fosa nasal. Para considerarse normal debería percibir e identificar correctamente los 4 olores (4 de 4).

La evaluación de la función gustativa, también se hizo de forma cualitativa con el uso de 4 sabores: dulce, salado, amargo y ácido. Se documentó si el sujeto evaluado percibía los sabores y si adicionalmente los identificaba. Para considerarse normal debería percibir e identificar correctamente los 4 sabores (4 de 4).

2. Evaluación del sistema motor: Se evaluó la fuerza, masa y tono muscular, velocidad del movimiento, movimientos anormales y se identifica debilidad o diferencias entre ambos lados, izquierdo y derecho.
3. Evaluación del sistema sensitivo: Se realizó con el fin de identificar la pérdida sensorial. Se solicitó al individuo que se levantara con los pies juntos y con los ojos cerrados, si el individuo perdía el equilibrio, se consideraba una anomalía.
4. Evaluación de la coordinación motora: Para ello, se le solicitó al paciente que moviera un dedo hacia adelante (tocando un punto específico) y hacia atrás (a la altura de la nariz), estirando el brazo por completo y realizando movimientos alternados rápidos.
5. Marcha: Se evaluó la actividad motora voluntaria de la marcha, con la aplicación de las pruebas de marcha cinética (tándem), postura y desaferentación visual.
6. Reflejos patológicos: Consistió en una serie de reflejos simples que se presentan en condiciones de lesión frontal, como son el reflejo glabellar, chupeteo, búsqueda y presión.

8.2.3 Evaluación neuropsicológica

Esta sección fue realizada por un psicólogo y un neuropsicólogo y constó de 3 secciones:

1. Evaluación de funciones mentales: Se incluyó nivel de consciencia, atención, memoria, lenguaje, escritura, gnosias y praxias. Adicionalmente, se incluyó una prueba de cribaje cognitivo, la prueba MoCA, (Montreal Cognitive Assessment) que evalúa funciones como memoria, capacidad visoespacial, función ejecutiva, atención, memoria de trabajo, lenguaje, abstracción y orientación. Los valores de referencia para adultos fluctúan entre los 26 y 30 puntos.

2. En esta sección se empleó el instrumento de NEUROPSI: Evaluación Neuropsicológica Breve en español (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999). Es un instrumento de evaluación neuropsicológica objetivo, confiable, estandarizado en población hispanohablante sana y cuenta con baremos normalizados para dicha población con un rango de edad comprendido entre los 16 a 85 años con diversos niveles educativos. Los perfiles de calificación se dividen en distintos rangos de edad: de 16 a 30 años, 31 a 50 años, 51 a 65 años y 66 a 85 años; con cuatro niveles educativos para cada rango de edad: cero años, 1 a 4 años, 5 a 9, y más de 10 años de escolaridad.

La confiabilidad test-retest es de 0.96 por lo que las respuestas de los evaluados son estables y no existe efecto de la práctica o de deterioro en población sana. La confiabilidad entre examinadores es de 0.89 a 0.95. La de 92.8%. Consta de 29 subpruebas. Las cuales evalúan las siguientes funciones cognitivas: sensibilidad para alteraciones cognitivas es de 87.5% y la especificidad atención y concentración (atención selectiva, sostenida, control atencional), memoria a corto y largo plazo para modalidad audio-verbal y visoespacial, memoria de trabajo, lectura, escritura, cálculo, funcionamiento ejecutivo (control inhibitorio, categorización, flexibilidad cognitiva y programación motora), (Anexo 1).

Al finalizar se obtuvo un perfil de ejecución del evaluado que señala fortalezas y dificultades. Adicionalmente, las puntuaciones normalizadas posibilitaron obtener niveles de alteración en las funciones evaluadas, clasificándolas en: 1) normal-alto (puntuación normalizada de 2 a 3), 2) normal (puntuación normalizada de -1 a 1), 3) alteraciones moderadas (puntuación normalizada de -2), 4) y alteraciones severas (puntuación normalizada de -3), (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli,1999).

3. Test de la torre de Hanoi: Se aplicaron dos pruebas, una con tres discos y la segunda con cuatro discos. Se proporcionaron las instrucciones al evaluado y se verificó y confirmó que no presentara dudas. En ambas pruebas se registró el tiempo que tardaron en la resolución, el número de movimientos realizados y la cantidad de errores (no manipular más de un disco a la vez, no colocar un disco de mayor tamaño sobre uno de menor tamaño).

8.2.4 Evaluación neuropsiquiátrica:

Instrumentos utilizados:

Cuestionario del Inventario Neuropsiquiátrico: Es un cuestionario auto aplicado que responde una persona allegada o el cuidador del paciente, en el que se indaga la presencia y severidad de síntomas neuropsiquiátricos del paciente y la angustia que producen en su cuidador/informante. Este cuestionario usa un tiempo de referencia de cuatro semanas previas (Anexo 2).

BDI (Beck Depression Inventory): Es un cuestionario auto aplicable, con 21 preguntas de opción múltiple, que indaga síntomas relacionados con depresión. Al final se obtiene un puntaje que permite clasificar la depresión como mínima (de 0 a 9 puntos), leve (de 10 a 16 puntos), moderada (de 17 a 29 puntos) y severa (más de 30 puntos).

BAI (Beck Anxiety Inventory): Es un cuestionario auto aplicable, con 21 preguntas de opción múltiple, que indaga síntomas relacionados con ansiedad. Al final se obtiene un puntaje que permite clasificar la depresión como mínima (de 0 a 7 puntos), leve (de 8 a 15 puntos), moderada (de 16 a 25 puntos) y severa (más de 25 puntos).

WHOQOL (Cuestionario de Calidad de vida OMS): Es un cuestionario auto aplicable de 26 preguntas, que considera la percepción del sujeto sobre su capacidad física, psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales y ambiente. Al final se obtiene un puntaje para comparar el grupo control contra convalecientes. No cuenta no valores de referencia.

8.3 Evaluación de metabolitos

Evaluación de los niveles de quinurenina y ácido quinolínico

La determinación de quinurenina (L-quinurenina, L-KYN) y ácido quinolínico (QUIN) fue obtenida por el método de ELISA (ImmunoSmol ELISA kit). A través de la degradación de L-triptófano, la vía quinurenina (QP) genera una serie de catabolitos conocidos colectivamente como quinureninas que pueden ejercer propiedades inmunomoduladores y/o neuroactivas. Los ácidos quinurénico (KYNA) y quinolínico (QUIN), conocidos por albergar respectivamente funciones neuroprotectoras y neurotóxicas, se encuentran regulados en varios trastornos neuroinflamatorios incluyendo Parkinson y enfermedad de Alzheimer, así como, esclerosis lateral amiotrófica y

esclerosis múltiple. La medición de KYN en muestras biológicas se ha presentado como un posible biomarcador en varias enfermedades, incluyendo trastornos neurológicos o psiquiátrico.

La quinurenina (KYN) y ácido quinolínico (QUIN) se titularon por ELISA (Immumol ELISA kit). Ensayo competitivo. Sensibilidad 45.7 ng/mL (KYN) y 6 ng/mL (QUIN). Valores de referencia 237.4 – 754.2 ng/ml (L-KYN).

Evaluación de niveles circulantes de LPS

Los niveles séricos de LPS se cuantificaron por medio de un ensayo cromogénico de lisado de amebocitos Hycult LPS (Biotech, Uden, the Netherlands), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las muestras fueron diluidas 1:2 con agua estéril libre de endotoxinas. El kit tiene un límite de detección de 0.04 EU/mL.

La base de la prueba es que la endotoxina provoca una opacidad y gelificación en Limulus Amebocyte Lysate, LAL, este proceso se basa en una reacción enzimática. En presencia de un sustrato incoloro, la reacción enzimática hará que se desarrolle un color amarillo tras la escisión del cromóforo, p-nitroanilina (pNA). La reacción se detiene mediante la adición de ácido acético y se mide la absorbancia a 405 nm con un espectrofotómetro. La concentración de endotoxinas de muestras con concentraciones desconocidas, que se analizan simultáneamente con los estándares, se puede determinar a partir de una curva estándar. El kit tiene un límite de detección de 0.04 EU/mL. Valores de referencia 0.32 ± 0.06 EU/ml (LPS) (Pastor et al., 2007). 1 EU es igual a 0.1 ng/mL (<https://helpcenter.genscript.com>).

Ensayo de lisado de amebocitos, este lisado en contacto con el LPS produce una reacción enzimática que causa opacidad, y con la adición de un cromóforo. Se detiene con ácido acético.

8.4 Manejo de datos y análisis estadístico

Se construyó una base de datos en el programa Excel para almacenar los datos recopilados en el estudio y se realizó un análisis estadístico utilizando el software SPSS Statistics versión 29 (IBM Inc., Armonk, NY) a excepción de las regresiones lineales que se realizaron en el programa Prism versión 8 (GraphPad Software, Inc).

Primero se realizó el análisis del comportamiento de los datos (normales o no normales) mediante la prueba de Shapiro-Wilk, con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$).

Para caracterización general de la muestra se empleó la prueba de Mann Whitney para los datos cuantitativos. Las comorbilidades fueron evaluadas con la prueba Ji cuadrada de Pearson. Ambas pruebas se realizaron con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$).

En relación con la evaluación clínica general, se calculó el porcentaje de prevalencia de cada síntoma y se evaluó la asociación entre los síntomas y la condición de los convalecientes y controles utilizando la prueba de Ji cuadrada de Pearson, un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). Inicialmente, esta prueba se aplicó al conjunto completo de datos para determinar la presencia de diferencias significativas. A continuación, se compararon los resultados significativos en cada tiempo (1, 3, 6 y 12 meses) en relación con el grupo de control, un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). Se realizó una regresión lineal únicamente en aquellos síntomas que mostraron diferencias significativas en la comparación global de datos, con el fin de analizar los cambios a lo largo del tiempo.

En la evaluación clínica neurológica inicialmente se aplicó la prueba de Ji cuadrada de Pearson, un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). En el caso de la percepción e identificación del olfato y gusto, se realizó una regresión de Poisson, evaluando la cantidad de aciertos en cada punto de tiempo frente al grupo control, con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). Adicionalmente se realizó una regresión lineal, con el mismo nivel de confianza, para observar el comportamiento en el tiempo.

Los resultados de la prueba de MoCA fueron analizados utilizando la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). Esta prueba permitió evaluar diferencias significativas en el desempeño cognitivo de los participantes.

En el caso de la prueba de NEUROPSI, se asignó un valor categórico a cada resultado, clasificándolos en categorías como "Normal alto", "Normal", "Afección moderada" y "Afección severa". Para las subpruebas que evaluaron la presencia o ausencia de síntomas y se calculó el porcentaje de prevalencia en cada grupo. Los datos obtenidos fueron analizados mediante la prueba

de Ji cuadrada de Pearson un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$), para evaluar las diferencias entre todos los grupos. Posteriormente, se realizó una comparación de cada punto de tiempo con respecto al grupo de control, únicamente en aquellos casos donde se encontraron diferencias significativas en la prueba global.

El inventario neuropsiquiátrico se evaluó mediante el cálculo del porcentaje de prevalencia. Para evaluar las diferencias entre todos los puntos de tiempo, se utilizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). Además, se aplicó la misma prueba a los resultados significativos obtenidos en la prueba global para evaluar las diferencias en cada punto de tiempo en comparación con el grupo de control.

En cuanto al inventario de Beck de ansiedad y depresión, se cuantificaron los puntos obtenidos y se asignó una categoría (mínimo, leve, moderado y severo), basada en el puntaje. Se utilizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$), para evaluar las diferencias entre todos los puntos de tiempo. De manera similar, se aplicó la misma prueba a los resultados significativos obtenidos en la prueba global para evaluar las diferencias en cada punto de tiempo en comparación con el grupo de control.

El cuestionario de calidad de vida de la OMS se calificó asignando un valor máximo de 5 puntos a cada dominio. Para evaluar las diferencias, se utilizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$).

En el análisis de los metabolitos de interés, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar el comportamiento de los datos. La diferencia de medias y la comparación con respecto al grupo de control se realizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Además, se aplicó una regresión lineal para observar la relación entre dos metabolitos. La prueba D de Cohen con corrección Hedges también se utilizó para evaluar la magnitud de las diferencias. Todas las pruebas se realizaron un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$).

Se realizó un análisis adicional en el que se separaron a los convalecientes que obtuvieron un resultado normal en la prueba de MoCA de los que presentaron un deterioro cognitivo leve en la misma prueba. En cada grupo, se repitieron los análisis de correlación entre los niveles de LPS y quinurenina, así como entre LPS y ácido quinolínico. Además, en el caso de la correlación entre

LPS y quinurenina en el grupo de convalecientes con un resultado normal en la prueba de MoCA, se llevó a cabo una regresión lineal que incluyó los resultados de los convalecientes evaluados a 1, 3, 6 y 12 meses. Todas las pruebas se realizaron un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$).

Se realizó una correlación entre los niveles de LPS, quinurenina y ácido quinolínico contra el estado neurocognitivo, neuropsiquiátrico y sintomatología de los convalecientes. Para ello, se utilizó la prueba de correlación de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$), para determinar la presencia de correlaciones entre una variable cualitativa con una cuantitativa y cuantificar la magnitud de dichas correlaciones. La correlación entre la enfermedad periodontal y el sobrepeso contra el estado neurocognitivo, neuropsiquiátrico y sintomatología, se realizó con la prueba de Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$). Adicionalmente se calculó la razón de probabilidad (Razón de momios u OR).

Para investigar las diferencias entre los sexos, se realizó un análisis por separado para hombres y mujeres. Se empleó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$), para evaluar la presencia de diferencias significativas. Aquellas pruebas que arrojaron resultados significativos fueron sometidas a un análisis adicional para comparar los datos de cada punto de tiempo (1, 3, 6 y 12 meses) entre hombres y mujeres. Se realizaron comparaciones directas entre los grupos en cada periodo de tiempo, permitiendo identificar y analizar posibles diferencias en la muestra.

Por último, se llevó a cabo una evaluación para determinar las diferencias entre los convalecientes con antecedentes de enfermedad severa y aquellos con enfermedad leve. En primer lugar, se realizó un análisis utilizando la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95% (variables significativas $p \leq 0.05$), para investigar diferencias entre los grupos clasificados como leves y severos. Para aquellos grupos que presentaron una diferencia significativa, se procedió con un análisis adicional. En este análisis, se volvió a aplicar la prueba de Ji cuadrada con el mismo nivel de confianza y criterios, centrándose específicamente en los casos clasificados como leves y comparándolos con el grupo de control. El objetivo principal fue examinar si la alteración

cognitiva persistía únicamente en los casos clasificados como leves, en comparación con el grupo de control.

9. RESULTADOS

Durante el periodo marzo 2021 a marzo 2023 se reclutaron 67 (34% de la muestra calculada) convalecientes post- COVID de los cuales el 62% fueron mujeres (42), además 20 controles pareados (H:M- 1:1). No se lograron incluir suficientes sujetos control para parear por edad y género con respecto del grupo de convalecientes COVID-19. Se realizaron evaluaciones a 1, 3, 6 y 12 meses, no obstante, no todos los participantes completaron los 4 tiempos, teniendo el primer mes (T1) 31 convalecientes, en el mes 3 (T3) 46, en el mes 6 (T6) 56 y 48 en el mes 12 (T12). En el cuadro 1 se resumen las características de la muestra.

Cuadro 1. Características de la muestra.

| | Control (N=20) | Convalecientes (N=67) | P |
|--|----------------|-----------------------|-------------------|
| Edad (años) | 45 ± 19 | 45 ± 14 | 0.6979 |
| Peso (kg) | 67 ± 14 | 72 ± 17 | 0.2328 |
| Índice de masa corporal | 24.1 ± 3.2 | 27.6 ± 5.5 | 0.015 |
| Índice estatura-cintura | 0.50 ± 0.04 | 0.57 ± 0.08 | < 0.001 |
| Escolaridad (años) | 17.9 ± 5 | 15.8 ± 3.8 | 0.18 |
| Comorbilidades | 11 (55%) | 42 (62.7%) | 0.536 |
| Factores de riesgo: | | | |
| • Diabetes | 0 (0%) | 7 (10.4%) | 0.132 |
| • Hipertensión | 4 (20%) | 16 (23.9%) | 0.717 |
| • Síndrome metabólico/ obesidad | 6 (30%) | 23 (34.3 %) | 0.719 |
| • Enfermedad periodontal | 6 (30%) | 50 (74.6 %) | < 0.001 |
| • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica | 0 (0%) | 3 (4.5%) | 0.336 |

Se muestran las variables cuantitativas muestran la media y desviación estándar se analizaron con la prueba de Mann Whitney con un nivel de confianza del 95%. En las comorbilidades se coloca la N de cada grupo y entre paréntesis el porcentaje de prevalencia. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%

9.1 Evaluación clínica

9.1.1 Evaluación clínica general

Como se comentó en la estrategia experimental, se realizó un cuestionario de síntomas y exploraciones clínicas. En los siguientes cuadros (2 a 5), se resumen los principales datos del cuestionario sintomático. En el cuestionario clínico, se evaluaron:

- Síntomas generales: Astenia y fatiga.
- Neurológicos: Convulsiones, alteraciones de la sensibilidad, del olfato, memoria, concentración, irritabilidad o cambios del ánimo, irritabilidad, trastornos del sueño y cefalea.
- Síntomas cardio-respiratorios: Disnea, tos y alteraciones del ritmo cardiaco.
- Síntomas gastrointestinales: Pérdida de apetito, dolor abdominal, estreñimiento y meteorismo.

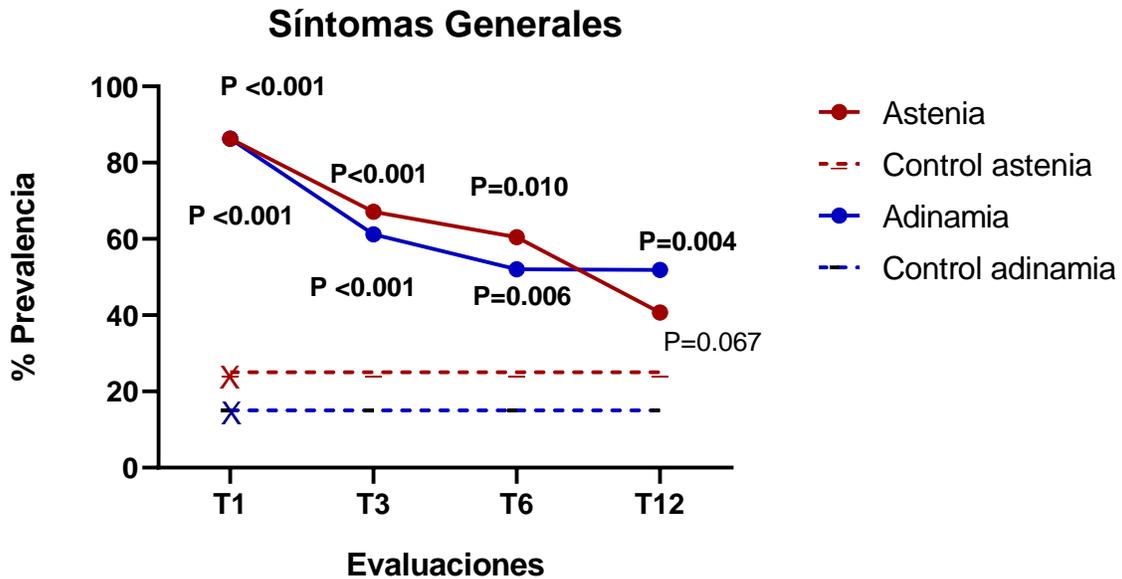
Los síntomas generales, la astenia fue prevalente fue prevalente y con diferencia significativa con respecto al control en los primeros tres tiempos, mientras que la adinamia lo fue en todos los tiempos (cuadro 2).

Cuadro 2. Cuestionario clínico: Síntomas generales.

| Sintomatología | %T1 (P) | %T3 (P) | %T6 (P) | %T12 (P) | % Control (P) |
|----------------|--------------|-------------|------------|------------|---------------|
| Astenia | 86 (< 0.001) | 67 (<0.001) | 58 (0.010) | 49 (0.067) | 25 (< 0.001) |
| Adinamia | 86 (< 0.001) | 61 (<0.001) | 52 (0.006) | 52 (0.014) | 15 (< 0.001) |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Los mismos datos se representan en la gráfica 1, para una mejor visualización. El porcentaje de afectación en la evaluación del T1 fue de más del 80%, disminuyendo a cerca del 50% a los 12 meses.



Gráfica 1. Cuestionario clínico: Síntomas generales: Astenia y adinamia. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

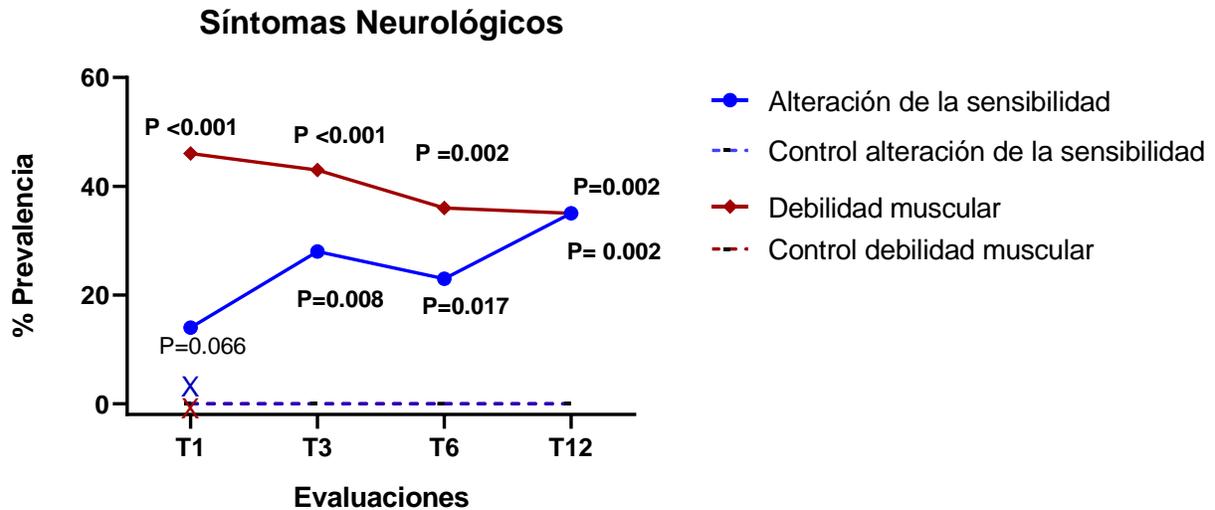
Los síntomas neurológicos del cuestionario clínico que mostraron prevalencia significativa con respecto al control durante todo el seguimiento fueron la cefalea, debilidad muscular, alteración del olfato, gusto y memoria. Interesantemente, a partir del T3, fue significativa la presencia de alteraciones de la sensibilidad en casi un tercio de los convalecientes, lo cual se mantuvo durante todo el seguimiento (Cuadro 3). También se analizaron síntomas como convulsiones, alteración en la concentración, irritabilidad y trastornos del sueño, las cuales no presentaron variación significativa.

Cuadro 3. Cuestionario clínico: Síntomas neurológicos.

| Sintomatología | %T1 (P) | %T3 (P) | %T6 (P) | %T12 (P) | Control % (P) |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------------|
| Alteración de la sensibilidad | 14 (0.066) | 28 (0.008) | 23 (0.017) | 35 (0.002) | 0 (0.010) |
| Alteración del olfato | 83 (<0.001) | 76 (<0.001) | 73 (<0.001) | 62 (<0.001) | 10 (<0.001) |
| Alteración del gusto | 79 (<0.001) | 52 (<0.001) | 58 (<0.001) | 41 (0.003) | 0 (<0.001) |
| Alteración de la memoria | 65 (0.040) | 83 (0.001) | 73 (0.007) | 80 (0.001) | 40 (0.007) |
| Debilidad muscular | 46 (<0.001) | 43 (<0.001) | 36 (0.002) | 35 (0.002) | 0 (0.005) |
| Cefalea | 64 (0.035) | 37 (0.022) | 40 (0.013) | 51 (0.002) | 10 (0.030) |

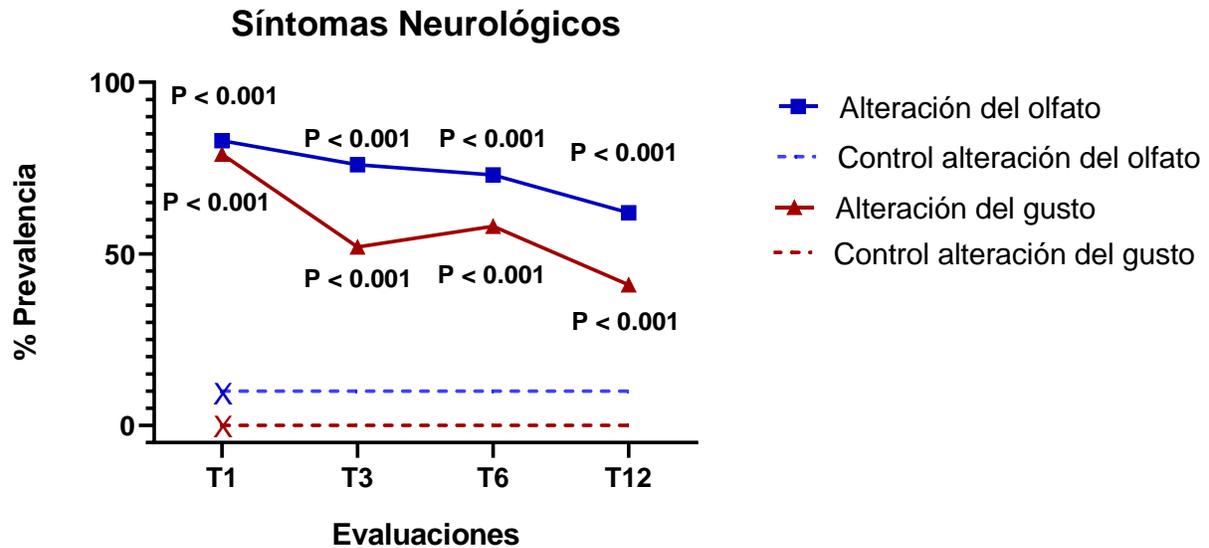
Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 2, se representa el porcentaje de prevalencia de la alteración de la sensibilidad y debilidad muscular con respecto al tiempo. Los síntomas no se presentaron en el grupo control, lo que sí sucedió en las evaluaciones de los convalecientes del T1 al T12 con porcentaje variable de afectación. La alteración de la sensibilidad presenta un aumento en cada tiempo, mientras que la debilidad muscular disminuye, sin poder llegar a los valores de su control.



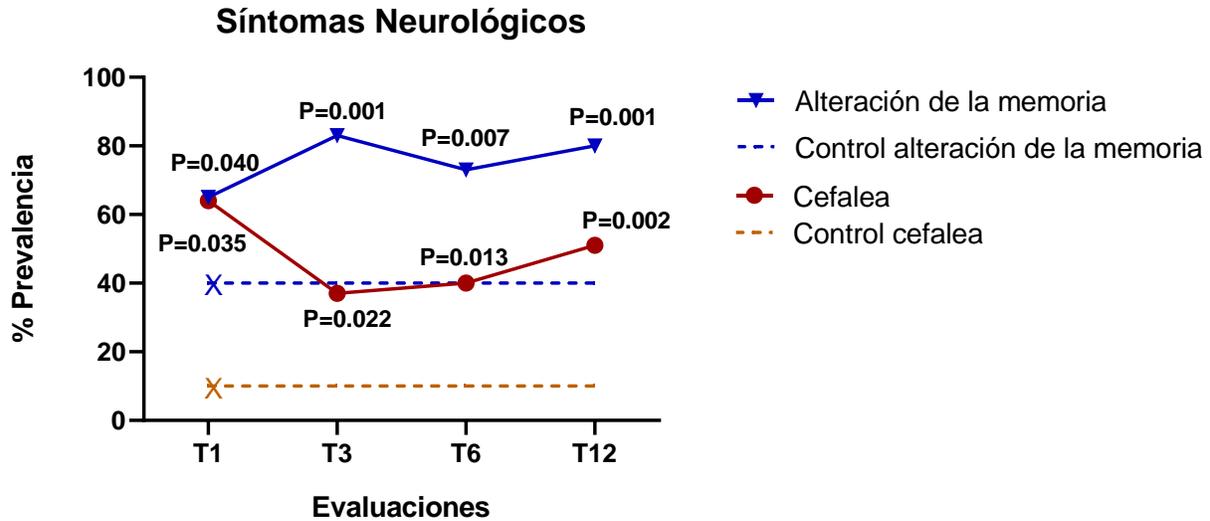
Gráfica 2. Cuestionario clínico: Síntomas neurológicos: Alteración en la sensibilidad y debilidad muscular. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Un comportamiento similar se observó en las alteraciones del olfato y del gusto (Gráfica 3), ambas están aumentadas en su tiempo 1 y van disminuyendo conforme se acercan al T12, sin embargo, no logran alcanzar el valor basal del grupo control. Al analizar la diferencia de cada tiempo con respecto a su control, observamos que todos los tiempos muestran valores estadísticamente significativos.



Gráfica 3. Cuestionario clínico: Síntomas generales: Alteración del olfato y gusto. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Respecto a las alteraciones de la memoria y cefalea (Gráfico 4), observamos diferencia significativa en cada tiempo con respecto al grupo control. El porcentaje de prevalencia de la alteración en la memoria en el grupo convaleciente es variable con respecto al tiempo de seguimiento, sin embargo, al T12 el porcentaje se incrementa. La cefalea presenta el mayor porcentaje de afectación en el T1, con un comportamiento fluctuante, que vuelve a aumentar en el T12.



Gráfica 4. Cuestionario clínico: Síntomas generales: Alteración de la memoria y cefalea. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

De los síntomas cardio-respiratorios (Cuadro 4) se evaluaron: arritmias, disnea y tos; siendo las dos últimas las que presentaron porcentajes de afectación en los convalecientes. La disnea fue estadísticamente diferente en todos los tiempos respecto al grupo control, mientras que la tos fue diferente en el T1 y T12.

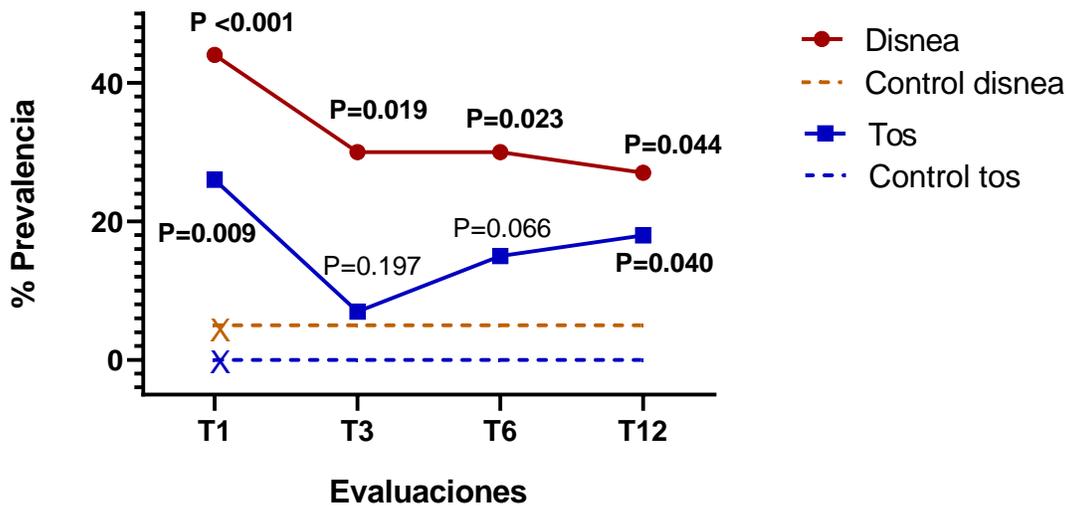
Cuadro 4. Cuestionario clínico: Síntomas Cardio-respiratorios.

| Sintomatología | %T1 (P) | %T3 (P) | %T6 (P) | %T12 (P) | %Control (P) |
|----------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|
| Disnea | 44 (<0.001) | 30 (0.019) | 30 (0.023) | 27 (0.044) | 5 (0.013) |
| Tos | 26 (0.009) | 7 (0.197) | 15 (0.066) | 18 (0.040) | 0 (0.010) |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

La disnea y la tos iniciaron con un porcentaje de prevalencia aumentado, el cual fue disminuyendo al llegar al T12, pero sin alcanzar los niveles del grupo control (Gráfico 5).

Síntomas Cardio/respiratorios



Gráfica 5. Cuestionario Clínico: Síntomas cardio-respiratorios: Disnea y tos. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

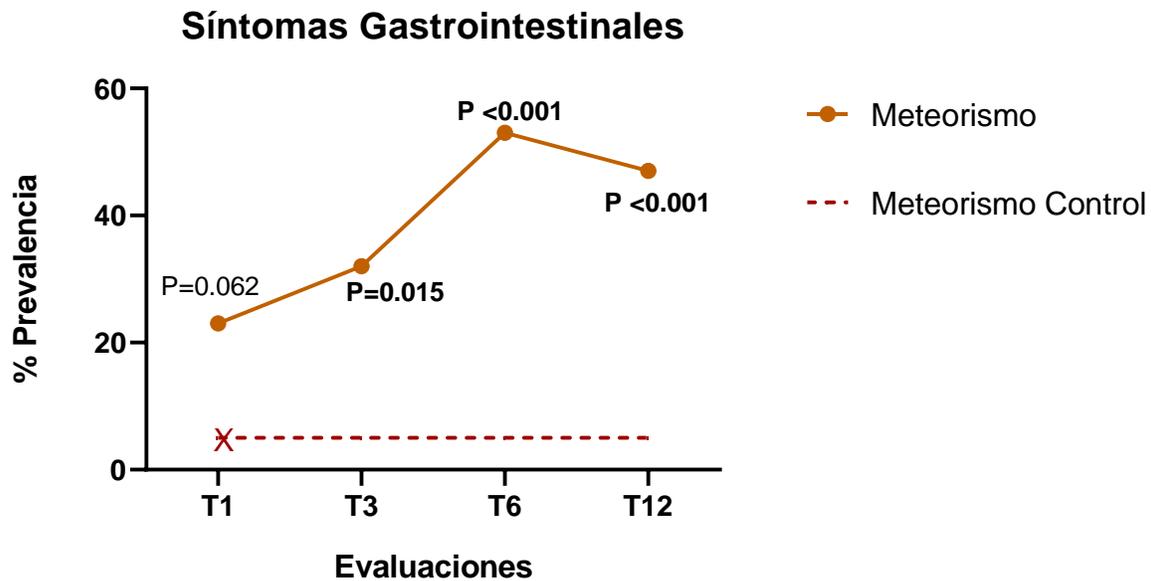
Los síntomas gastrointestinales (Cuadro 5) evaluados fueron la pérdida de apetito, dolor abdominal, estreñimiento y meteorismo, siendo este último el que presentó prevalencia significativa con respecto al grupo. Al evaluar cada tiempo con respecto al control, encontramos que la diferencia es significativa a partir del T3.

Cuadro 5. Cuestionario clínico: Síntomas Gastrointestinales

| Sintomatología | %T1 (P) | %T3 (P) | %T6 (P) | %T12 (P) | %Control (P) |
|----------------|------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| Meteorismo | 23 (0.062) | 32 (0.015) | 53 (<0.001) | 47 (<0.001) | 5 (<0.001) |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Respecto del síntoma meteorismo, de forma inicial los convalecientes presentaron un comportamiento similar al grupo control (T1), sin diferencias estadísticas. Sin embargo, a partir del T3, el porcentaje de prevalencia se incrementó en el grupo de convalecientes (Gráfico 6).



Gráfica 6. Cuestionario clínico: Síntomas gastrointestinales: Meteorismo. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Se realizó una regresión lineal de las sintomatologías, de las cuales, solo la alteración del olfato obtuvo una pendiente significativamente diferente de cero (Cuadro 6).

Cuadro 6. Cuestionario clínico: Sintomatologías: Regresión lineal.

| Afectación | Ecuación de la recta | R ² | P |
|-------------------------------|-------------------------|----------------|---------------|
| Astenia | $Y = -3.000X + 81.50$ | 0.8280 | 0.0901 |
| Adinamia | $Y = -2.543*X + 76.74$ | 0.5762 | 0.2409 |
| Alteración en la sensibilidad | $Y = 1.471*X + 17.16$ | 0.7018 | 0.1623 |
| Alteración del olfato | $Y = -1.797*X + 83.38$ | 0.9731 | 0.0135 |
| Alteración del gusto | $Y = -2.754*X + 72.64$ | 0.6839 | 0.1730 |
| Alteración de la memoria | $Y = 0.8188*X + 70.75$ | 0.2400 | 0.5101 |
| Debilidad muscular | $Y = -1.000*X + 45.50$ | 0.8023 | 0.1043 |
| Cefalea | $Y = -0.4203*X + 50.31$ | 0.02709 | 0.8354 |
| Disnea | $Y = -1.196*X + 39.33$ | 0.5645 | 0.2487 |
| Tos | $Y = -0.1449*X + 17.30$ | 0.007834 | 0.9115 |
| Meteorismo | $Y = 2.152*X + 26.91$ | 0.5659 | 0.2477 |

Se presentan los resultados de la regresión lineal del porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes con respecto a los meses de seguimiento (1, 3, 6 y 12 meses) para cada sintomatología. En la presentación se incluye la ecuación de la recta de regresión, el valor de R cuadrado y el valor de P, con un nivel de confianza del 95%

9.1.2 Evaluación clínica neurológica

Nervios Craneales

En la evaluación neurológica de los nervios craneales, los nervios: óptico (II), oculomotor (III), troclear (IV), trigémino (V), motor ocular externo (VI), auditivo (VIII), vago (X), espinal (XI), hipogloso (XII); no se vieron afectados.

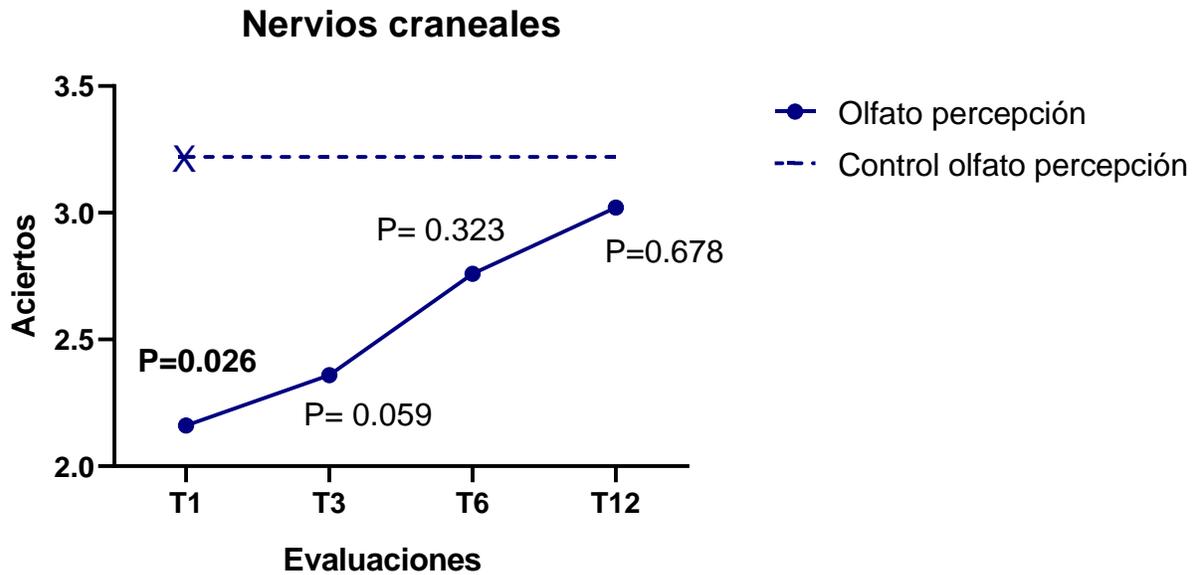
En los que sí encontramos variación fue en relación con los nervios (I, VII y IX) que corresponden a los sensorios de olfato y gusto respectivamente para los porcentajes de percepción e identificación (discriminación del estímulo evaluado). Como puede observarse en el cuadro 7, ambos sensorios estuvieron afectados en el grupo convaleciente. Aunque hubo recuperación en el tiempo, solo la percepción del gusto pudo llegar a los valores basales (grupo control). Los tres restantes, mostraron persistente afección de la capacidad, predominando la discriminación olfatoria.

Cuadro 7. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Olfato y gusto

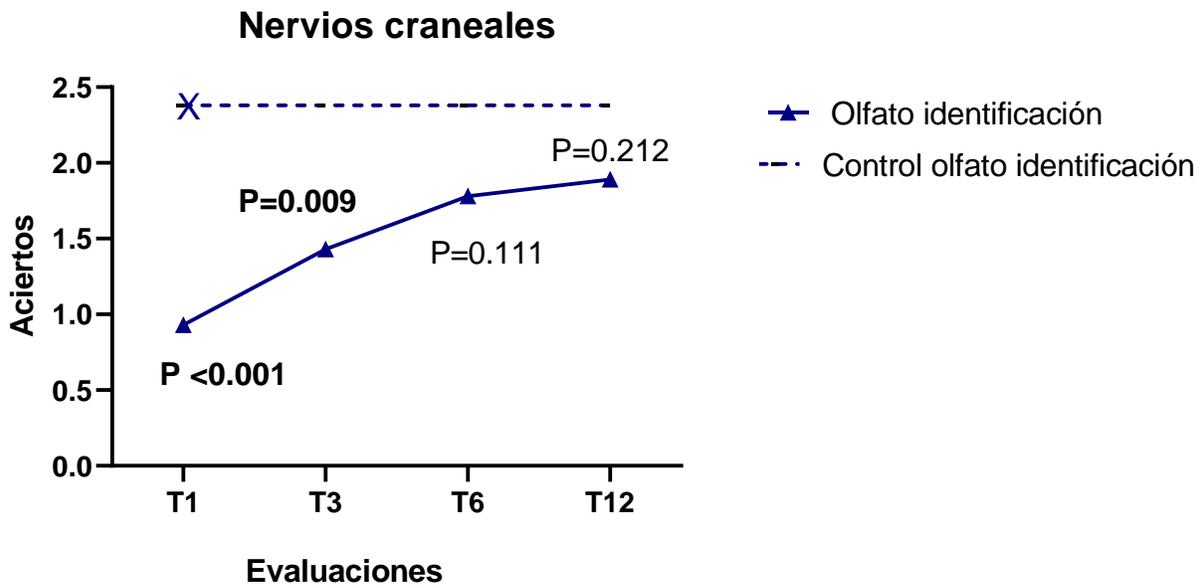
| Nervios craneales | Aciertos T1 (P) | Aciertos T3 (P) | Aciertos T6 (P) | Aciertos T12 (P) | Aciertos Control (P) |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Olfato percepción | 2.2 (0.026) | 2.4 (0.059) | 2.8 (0.323) | 3.0 (0.678) | 3.2 |
| Olfato identificación | 0.9 (0.000) | 1.4 (0.009) | 1.8 (0.111) | 1.9 (0.212) | 2.4 |
| Gusto percepción | 2.2 (0.058) | 2.6 (0.192) | 2.7 (0.363) | 3.2 (0.966) | 3.2 |
| Gusto identificación | 1.8 (0.004) | 2.3 (0.080) | 2.3 (0.067) | 2.7 (0.439) | 3.1 |

Se muestra el promedio de aciertos en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Se realizó una regresión de Poisson con un nivel de confianza del 95%.

Con el transcurso de los meses, se evidenció una mejora en la capacidad de percepción olfativa en el grupo de convalecientes, siendo el T1 el único afectado significativamente. Mientras que la capacidad de identificación (discriminación) presentó mayor afectación, con diferencia significativa con respecto al control los tiempos 1 y 3 meses. Sin embargo, ni la percepción ni la identificación lograron alcanzar los valores del grupo control (Gráficos 7 y 8).

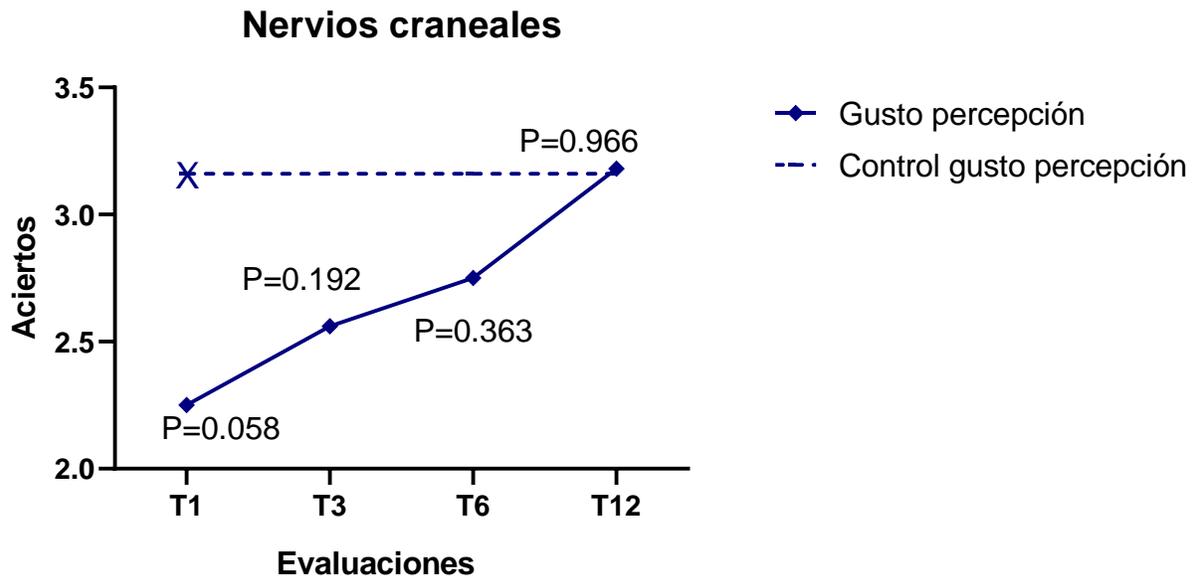


Gráfica 7. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Olfato percepción. Se representa el promedio de respuestas correctas en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó una regresión de Poisson evaluando cada tiempo respecto al control con un nivel de confianza del 95%.



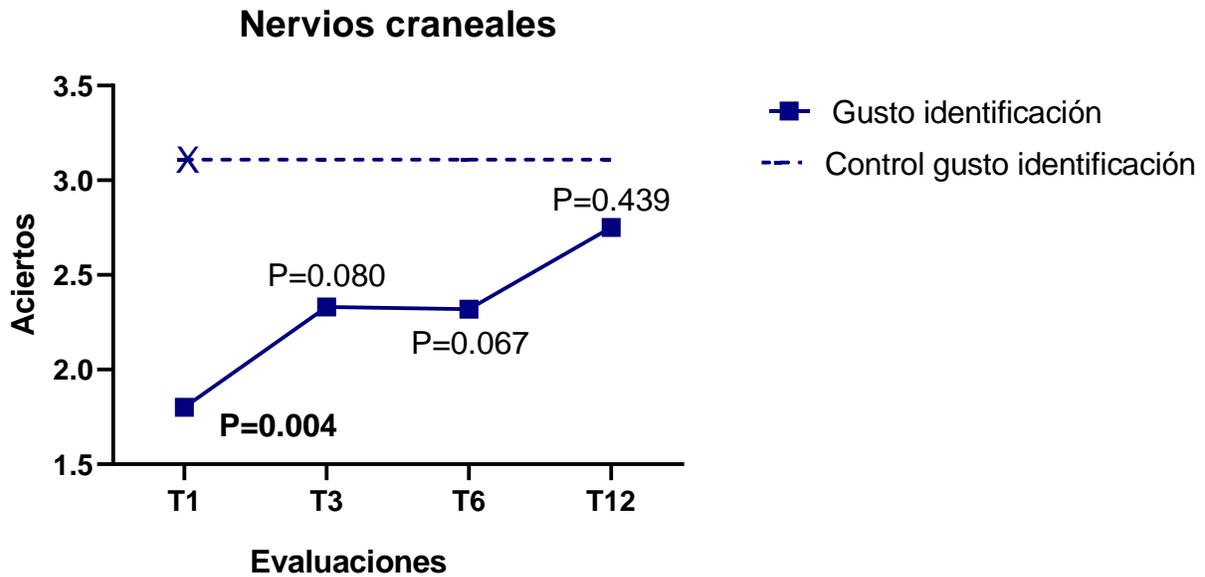
Gráfica 8. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Olfato identificación. Se representa el promedio de respuestas correctas en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó una regresión de Poisson evaluando cada tiempo respecto al control con un nivel de confianza del 95%.

En la Gráfica 9 tenemos la representación de la percepción del gusto, la cual observa más baja en los convalecientes la cual va aumentando hasta alcanzar al grupo control. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas (Gráfica 9).



Gráfica 9. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Gusto percepción. Se representa el promedio de respuestas correctas en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó una regresión de Poisson evaluando cada tiempo respecto al control con un nivel de confianza del 95%.

En la identificación gustativa se observó una disminución significativa en la función en el T1. Esta disminución se va atenuando en el tiempo, y aunque no alcanza valores significativamente afectados, no logra igualar los valores del grupo control (Gráfico 10).



Gráfica 10. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Gusto identificación. Se representa el promedio de respuestas correctas en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó una regresión de Poisson evaluando cada tiempo respecto al control con un nivel de confianza del 95%.

Se realizó una regresión lineal del porcentaje de percepción e identificación de olfato y gusto (considerando 4 aciertos el 100%) en convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses, donde los cuatro obtuvieron una pendiente significativamente diferente de cero (Cuadro 8).

Cuadro 8. Nervios craneales: Percepción e identificación de olfato y gusto: Regresión lineal

| Afectación | Ecuación de la recta | R² | P |
|--|-----------------------------|----------------------|----------|
| Porcentaje de percepción de olfato | $Y = 1.895X + 54.43$ | 0.09851 | <0.0001 |
| Porcentaje de identificación de olfato | $Y = 1.808X + 28.71$ | 0.09896 | <0.0001 |
| Porcentaje de percepción de gusto | $Y = 1.951X + 56.72$ | 0.09913 | <0.0001 |
| Porcentaje de identificación de gusto | $Y = 1.733X + 48.38$ | 0.06541 | 0.0005 |

Se muestra el resultado de la regresión lineal del porcentaje percepción e identificación de olfato y gusto en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, se muestra la ecuación de la recta, el resultado de r cuadrada y el valor de P con un nivel de confianza del 95%.

Evaluación del sistema motor, sensitivo, cerebelo, marcha y misceláneos

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación con la evaluación del sistema motor, sistema sensitivo, cerebelo y marcha. Sin embargo, algunos convalecientes mostraron alteraciones tales como debilidad motora (1), disminución de la agudeza visual (1) y dificultad para la marcha en tándem (1) en el tiempo 1, edema en las extremidades (1) dolor articular (1), diaforesis nocturna (1) temblor distal en manos (1), parálisis VII (1), hipoestesia exteroceptiva (1), inestabilidad marcha (1), al T6 inestabilidad en la marcha (2) y reflejos atáxicos (2) efluvio telogénico (3) y finalmente al T12, discreta inestabilidad en tándem (2) sarcopenia (2), reflejos atáxicos (1) y dolor articular (1).

9.2 Evaluación Neuropsicológica

Evaluación cognitiva a través de la prueba de MoCA

La evaluación de tamizaje de las funciones cognitivas por medio del MoCA Test (Cuadro 9), no mostraron diferencia significativa entre grupos ($P=0.404$), sin embargo, observamos en el grupo de convalecientes, que el porcentaje de participantes con resultado normal fue disminuyendo

en el tiempo del 46 al 26%. En contraste, en el grupo control solo el 30% obtuvo un resultado normal.

Cuadro 9. Evaluación cognitiva a través de la prueba de MoCA

| P= 0.404 | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|--------------|------------------|
| Normal | 46 | 30 | 38 | 26 | 30 |
| Deterioro leve | 54 | 70 | 62 | 74 | 70 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; que obtuvieron un resultado normal o deterioro cognitivo leve en la prueba de MoCA. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 10. Evaluación cognitiva: Clasificación en MoCA test

| Puntaje | Clasificación |
|----------------|--------------------------|
| 26 – 30 | Normal |
| 15 – 25 | Deterioro cognitivo leve |
| < 15 | Probable demencia |

Se muestra la clasificación de la prueba MoCA con base en el puntaje. Sumar un punto si el sujeto tiene menos de 12 años de escolaridad.

Evaluación a través de la prueba de NEUROPSI breve

En la evaluación del NEUROPSI breve completo, no hubo diferencias significativas en los resultados globales de esta evaluación (Cuadros del 11 al 17).

Cuadro 11. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Orientación.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------|------------------------|-----------|
| Orientación en tiempo (0.419) | 100 % N | 94 % N 6 % S | 93% N 7% S | 88% N 10% M 2% S | 100 % N |
| Orientación en Lugar (0.535) | 100% N | 100% N | 100% N | 98% N 2% M | 100% N |
| Orientación en persona (0.630) | 97% N 3% M | 98% N 2% M | 98% N 2% S | 100 % N | 100% N |

Se muestran los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 12. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Atención y concentración.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | %Control |
|-------------------------|--|--------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| Cálculo 20-3 (0.303) | 90 (N) 3.3 (M) 3.3 (S) 3.3 (NA) | 86 (N) 7 (M) 7 (S) | 80 (N) 15 (M) 5 (S) | 88 (N) 10 (M) 2 (S) | 100 (N) |

Se muestran los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 13. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Codificación.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|--|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Memoria codificación de palabra (0.137) | 97 (N) 3 (M) | 100 (N) | 98 (N) 2 (M) | 100 (N) | 100 (N) |
| Codificación de figura semicompleja (0.217) | 50 (N) 7 (M) 43 (S) | 30 (N) 25 (M) 45 (S) | 43 (N) 20 (M) 37 (S) | 49 (N) 22 (M) 29 (S) | 50 (N) 30 (M) 20 (S) |

Se muestran los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 14. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Lenguaje.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Lenguaje denominación (0.668) | 97 (N) 3 (S) | 100 (N) | 96 (N) 4 (S) | 98 (N) 2 (S) | 100 (N) |
| Lenguaje repetición (0.639) | 100 (N) | 93 (N) 7 (S) | 95 (N) 5 (S) | 92 (N) 8 (S) | 95 (N) 5 (S) |
| Lenguaje, comprensión (0.418) | 89 (N) 4 (M) 7 (S) | 93.3 (N) 3.3 (M) 3.3 (S) | 82 (N) 4 (M) 14 (S) | 76 (N) 18 (M) 5 (S) | 80 (N) 5 (M) 15 (S) |
| Fluidez semántica (0.551) | 83.3 (N) 13.3 (NA) 3.3 (M) | 89 (N) 9 (NA) 2 (M) | 89 (N) 4 (NA) 7 (M) | 96 (N) 4 (NA) | 85 (N) 10 (NA) 5 (S) |
| Fluidez fonológica (0.871) | 83 (N) 10 (NA) 7 (M) | 87 (N) 2 (NA) 6 (M) 4 (S) | 79 (N) 9 (NA) 7 (M) 5 (S) | 80 (N) 12 (NA) 8 (M) | 95 (N) 5 (NA) |

Se presentan los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 15. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Lectura, escritura y cálculo.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|-------------------------------------|---------|--------|--------|--------|-----------|
| Lectura clasificación (0.258) | 80 (N) | 81 (N) | 73 (N) | 86 (N) | 65 (N) |
| | 10 (M) | 10 (M) | 14 (M) | 12 (M) | 25 (M) |
| | 10 (S) | 10 (S) | 13 (S) | 2 (S) | 10 (S) |
| Dictado (0.810) | 97 (N) | 98 (N) | 95 (N) | 96 (N) | 100 (N) |
| | 3 (S) | 2 (S) | 5 (S) | 4 (S) | |
| Copiado (0.237) | 100 (N) | 89 (N) | 95 (N) | 94 (N) | 100 (N) |
| | | 11 (S) | 5 (S) | 6 (S) | |

Se muestran los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 16. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Funciones ejecutivas.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|
| Semejanzas (0.200) | 93 (N) 7 (M) | 96 (N) 4 (M) | 100 (N) | 100 (N) | 95 (N) 5 (M) |
| Secuenciación (0.106) | 93 (N) 7 (S) | 74 (N) 26 (S) | 87 (N) 13 (S) | 80 (N) 2 (M) 18 (S) | 100% N |
| Posición mano derecha (0.111) | 73 (N) 20 (M) 3 (S) | 89 (N) 7 (M) 4 (S) | 67 (N) 31 (M) 2 (S) | 81 (N) 15 (M) 4(S) | 90 (N) 10 (M) |
| Posición mano izquierda (0.626) | 93 (N) 3.3 (M) 3.3 (S) | 98 (N) 2 (M) | 89 (N) 9 (M) 2 (S) | 94 (N) 6 (M) 2 (S) | 95 (N) 5% S |
| Movimientos alternos (0.789) | 83.3 (N) 13.3 (N) 3.3 (S) | 83 (N) 13 (M) 4 (S) | 82 (N) 13 (M) 4 (S) | 69 (N) 24 (M) 6 (S) | 85(N) 15 (M) |
| Reacción opuesta (0.720) | 70 (N) 23 (M) 7 (S) | 68 (N) 28 (M) 4 (S) | 69 (N) 22 (M) 9 (S) | 55 (N) 37 (M) 8 (S) | 75 (N) 25 (M) |

Se muestran los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 17. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Funciones de evocación.

| Subdominio (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| Evocación verbal espontánea (0.768) | 70 (N) 20 (M) 10 (S) | 70 (N) 21 (M) 9 (S) | 70 (N) 23 (M) 7 (S) | 80 (N) 10 (M) 10 (S) | 60 (N) 25 (M) 15 (S) |
| Evocación verbal por clasificación (0.466) | 70 (N) 20 (M) 10 (S) | 85 (N) 9 (M) 6 (S) | 80 (N) 14 (M) 5 (S) | 88 (N) 8 (M) 2 (S) 2 (NA) | 74 (N) 11 (M) 16 (S) |
| Evocación verbal por reconocimiento (0.727) | 97 (N) 3 (M) | 98 (N) 2 (M) | 98 (N) 2 (M) | 100 (N) | 100 (N) |
| Evocación de figura (0.766) | 70 (N) 20 (M) 10 (S) | 64 (N) 26 (M) 11 (S) | 73 (N) 15 (M) 13 (S) | 76 (N) 14 (M) 10 (S) | 85 (N) 10 (M) 5 (S) |

Se muestran los subdominios analizados de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En el subanálisis por subdominios, se observaron diferencias significativas en las siguientes pruebas: dígitos en regresión, detección visual, proceso visoespacial, memoria visoespacial y memoria verbal.

En la de dígitos en regresión, donde también se evalúa la memoria de trabajo, el grupo control obtuvo un desempeño normal y normal alto. Durante el tiempo de convalecencia observamos una disminución en el porcentaje de desempeño normal alto. Siendo el T6 el que se vio más afectado con la presencia de un 5% de afectación moderada (Cuadro 18).

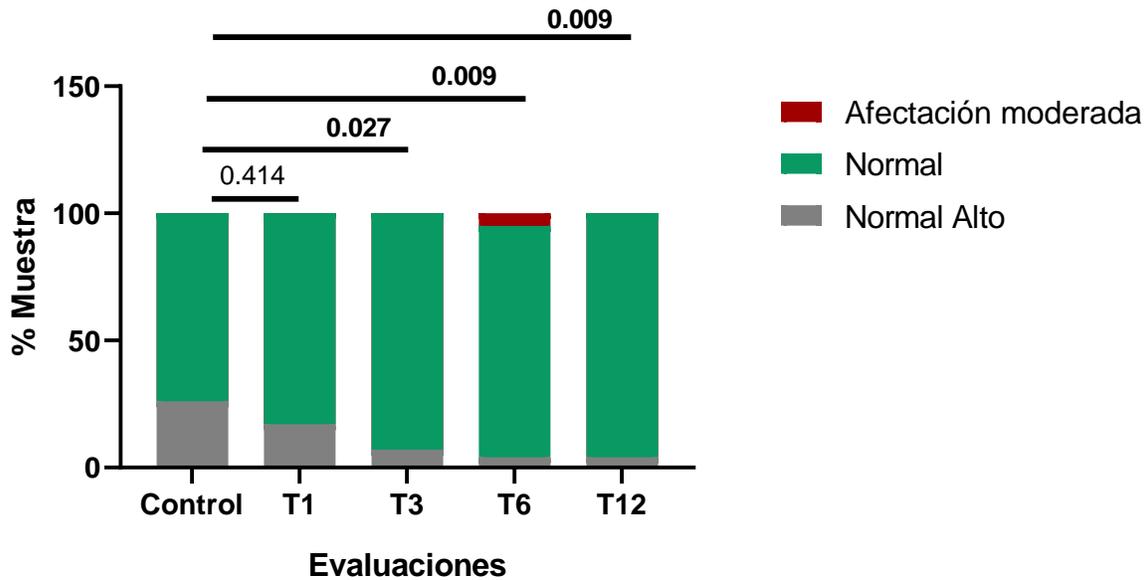
Cuadro 18. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Memoria de trabajo, Dígitos en regresión.

| Subdominio | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|------------|----------|----------|----------|-----------|---------------|
| Dígitos en | 83 (N) | 93 (N) | 91(N) | 96 (N) | 74 (N) |
| regresión | 17 (NA) | 7 (NA) | 4 (NA) | 4 (NA) | 26 (NA) |
| (0.007) | 0 (M) | 0 (M) | 5 (M) | 0 (M) | 0 (M) |
| | (0.414) | (0.027) | (0.009) | (0.009) | (0.007) |

Se muestran el subdominio analizado de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 11 se representa el porcentaje de muestra con un resultado normal, normal alto y afectación moderada en el grupo control y tiempos 1, 3, 6 y 12 meses del grupo de los convalecientes.

Dígitos en regresión



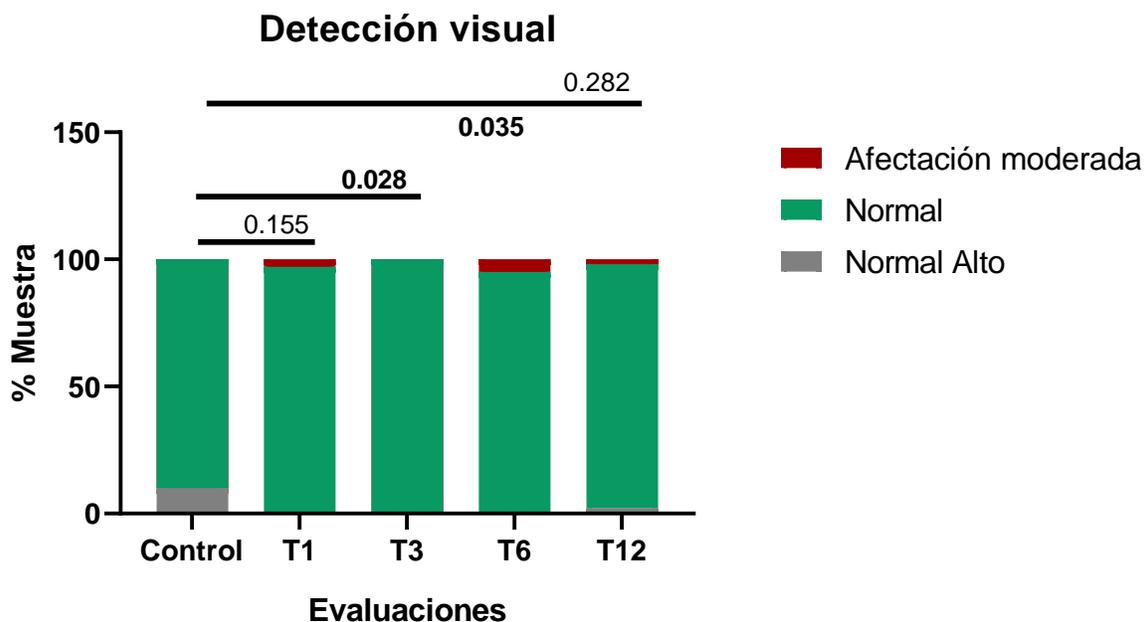
Gráfica 11. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Memoria de trabajo, Dígitos en regresión. Se representa el porcentaje de sujetos con un desempeño normal, normal alto y afectación moderada en la subprueba de dígitos en regresión a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Para la prueba de detección visual, en el grupo control observamos un desempeño normal y normal alto, presentando diferencia significativa contra los tiempos 3 y 6 meses del grupo de los convalecientes (Cuadro 19 y Gráfica 12).

Cuadro 19. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Detección visual.

| Subdominio | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|------------------|----------|----------|----------|-----------|---------------|
| Detección visual | 97 (N) | 100 (N) | 95 (N) | 96 (N) | 90 (N) |
| (0.047) | 0 (NA) | 0 (NA) | 0 (NA) | 2 (NA) | 10 (NA) |
| | 3 M | 0 M | 5 M | 2 M | 0 M |
| | (0.414) | (0.027) | (0.009) | (0.009) | (0.007) |

Se muestra el subdominio analizado de la prueba de NEUROPSI con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.



Gráfica 12. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Detección visual. Se representa el porcentaje de sujetos con un desempeño normal, normal alto y afectación moderada en la subprueba de detección visual a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la prueba visoespacial de copiado de una figura compleja (Cuadro 13), no se obtuvieron diferencias entre grupos ($P=0.137$), tampoco en la evocación de la figura ($P=0.766$). Sin embargo, se encontraron anomalías puntuales como fragmentación de la figura, micrografía,

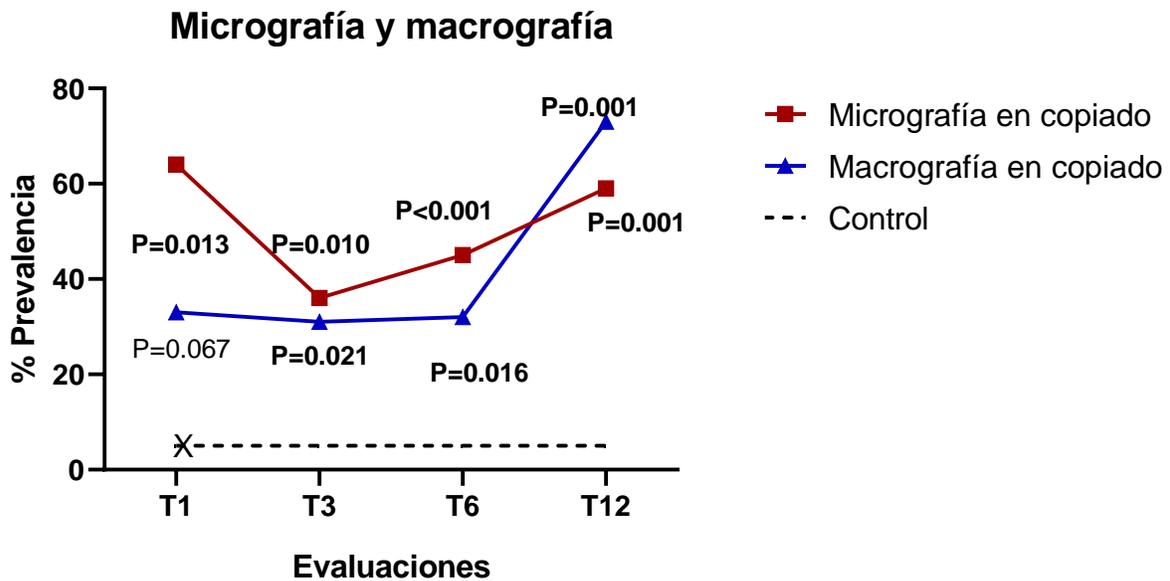
macrografía en copiado y macrografía en la evocación, que predominaron en los convalecientes y se mantuvieron en el tiempo (Cuadro 20).

Cuadro 20. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Proceso visoespacial, copiado de figura semicompleja.

| Subdominio | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|--------------------------|------------|------------|-------------|-------------|---------------|
| Fragmentación en copiado | 21 (0.574) | 22 (0.502) | 20 (0.646) | 71 (<0.001) | 15 (< 0.001) |
| Micrografía en copiado | 64 (0.013) | 36 (0.010) | 46 (<0.001) | 59 (0.001) | 5 (0.001) |
| Macrografía en copiado | 33 (0.067) | 31 (0.021) | 32 (0.016) | 73 (<0.001) | 5 (<0.001) |
| Macrografía en evocación | 39 (0.024) | 22 (0.241) | 40 (0.014) | 26 (0.175) | 10 (0.046) |

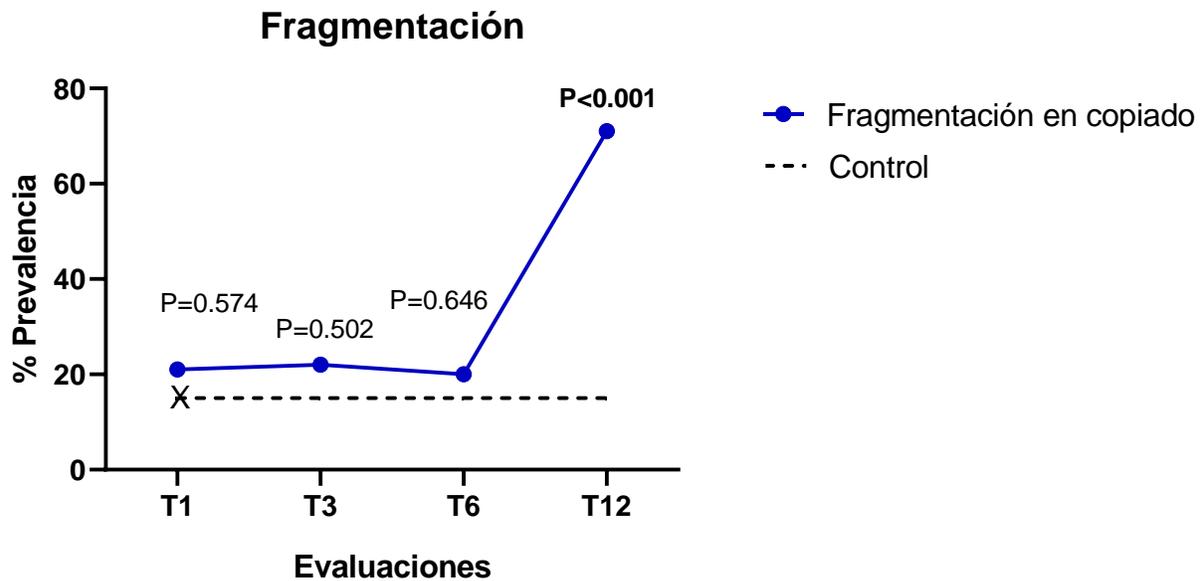
Se muestran los resultados asociados a la prueba de proceso visoespacial en el copiado de figura semicompleja. Se representa el porcentaje de sujetos que realizaron fragmentación, micrografía en copiado, macrografía en copiado y macrografía en evocación en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 13 podemos observar que el 5% de los controles realizaron micrografía y macrografía en copiado, mientras que el grupo de convalecientes se presentó un aumento significativo con respecto al control en los últimos 3 tiempos, siendo el T12 el que mayor prevalencia presentó.



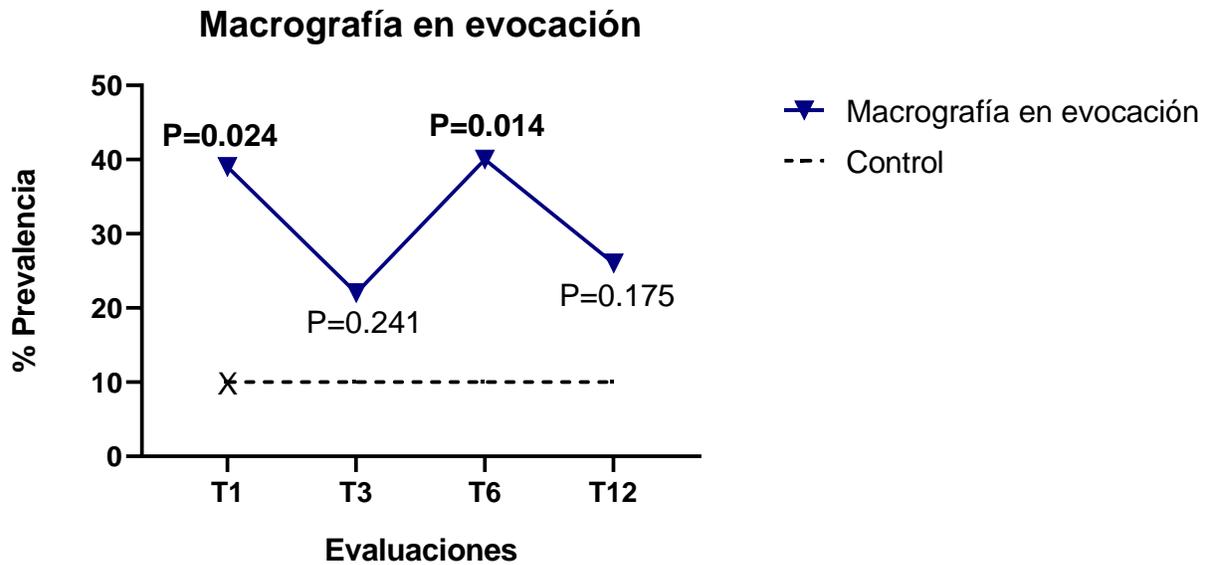
Gráfica 13. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Proceso visoespacial: Macrografía y micrografía. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En el caso de la fragmentación durante el copiado de la figura semicompleja, se obtuvo diferencia significativa con respecto al control en el T12, presentándose en un 71% de los convalecientes (Gráfica 14).



Gráfica 14. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Proceso visoespacial: Fragmentación. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Durante la evocación de la figura semicompleja, la macrografía presentó un comportamiento fluctuante, con un aumento significativo en el tiempo 1 y 3 (Gráfica 15).



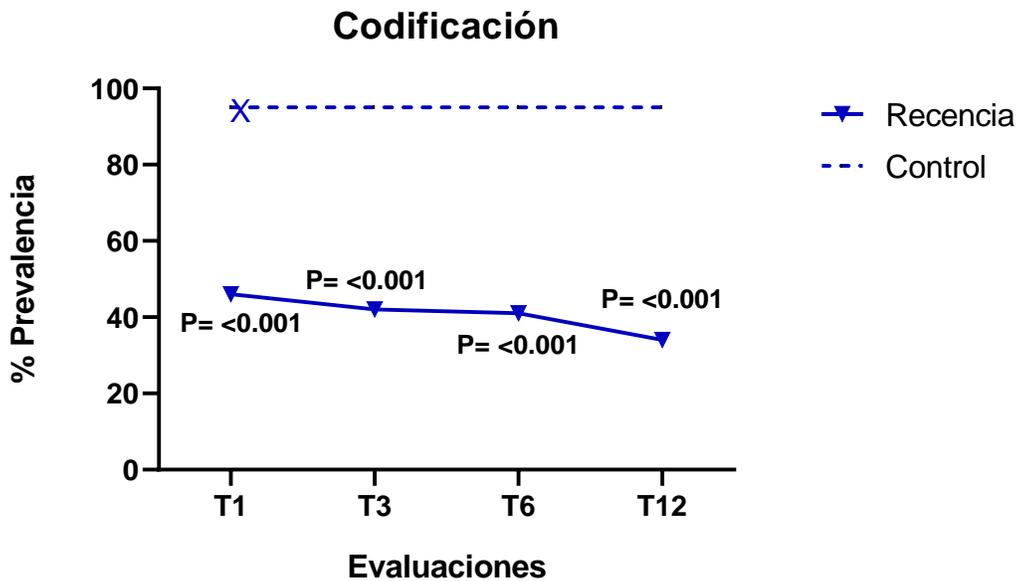
Gráfica 15. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Memoria visoespacial: Macrografía en evocación. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Un resultado similar ocurrió en la prueba de evocación verbal espontánea (cuadro 17), la cual no presentó diferencia significativa con respecto al control ($P=0.768$). Sin embargo, al analizar la recencia, se observó una mayor prevalencia en el grupo de convalecientes, siendo significativa en los 4 tiempos (Cuadro 21, Gráfica 16).

Cuadro 21. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Codificación: Memoria: Evocación espontánea: Recencia.

| Subdominio | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| Recencia | 46 (<0.001) | 42 (<0.001) | 41 (<0.001) | 34 (<0.001) | 95 (<0.001) |

Se muestra el resultado asociado a la prueba de evocación espontánea. Se indica el porcentaje de sujetos que presentaron recencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.



Gráfica 16. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Codificación: Memoria: Evocación espontánea: Recencia. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Evaluación a través de la prueba de Torre de Hanoi

La prueba de Torre de Hanoi de 3 y 4 discos no presentó diferencias significativas en cuanto al tiempo de resolución ni el número de movimientos (Cuadro 22).

Cuadro 22. Evaluación neuropsicológica: Torre de Hanoi.

| Prueba (P) | % T1 | % T3 | % T6 | % T12 | % Control |
|---|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Torre 3 discos movimientos (P= 0.144) | N: 96 M: 4 S:0 | N:80 M:12 S:8 | N:86 M:10 S:4 | N:91 M:6 S:3 | N:84 M:16 S:0 |
| Torre 3 discos tiempo (P=0.555) | N: 93 M: 0 S:7 | NA: 5 N:90 M: 2.5 S:2.5 | NA: 3 N: 84 M: 5 S:8 | N: 98 M: 2 S:0 | N:90 M: 5 S: 5 |
| Torre 4 discos movimientos (P=0.438) | NA:6.5 N:70 M:17 S:6.5 | NA:7.5 N:74 M:11 S:7.5 | NA:10 N:78 M:2 S:10 | NA:8 N:64 M:20 S:8 | NA:0 N:75 M:10 S:15 |
| Torre 4 discos tiempo C (P=0.075) | NA:0 N:73 M:10 S:17 | NA:2 N:80 M:7 S:11 | NA:11 N:70 M:14 S:5 | NA:10 N: 73 M:8.5 S:8.5 | NA:10 N:80 M:0 S:10 |

Se muestran los resultados de la prueba de Torre de Hanoi de 3 y 4 discos con el porcentaje de sujetos con un resultado normal (N), normal alto (NA), afectación moderada (M) y afectación severa (S) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

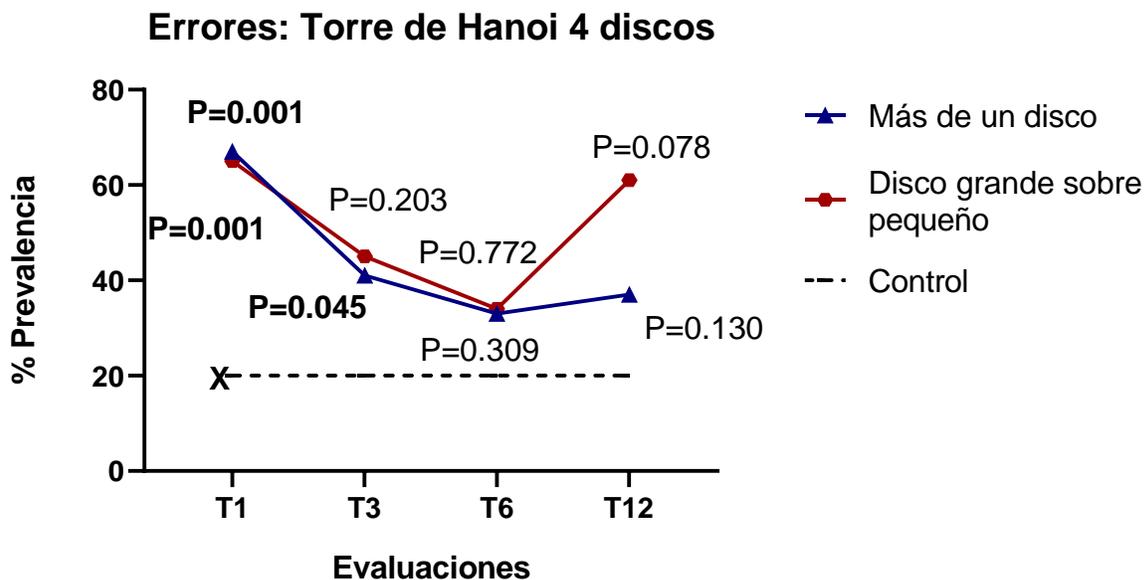
Sin embargo, sí se encontraron afectaciones en el seguimiento de instrucciones, cometiendo mayor cantidad de errores en el grupo de los convalecientes en las instrucciones de no mover más de un disco a la vez y no colocar un disco grande sobre un disco pequeño (Cuadro 23).

Cuadro 23. Evaluación neuropsicológica: Torre de Hanoi: Errores.

| Error | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|--|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Más de un disco en torre de 4 | 67 (<0.001) | 41 (0.045) | 33 (0.309) | 37 (0.130) | 20 (0.002) |
| Disco grande sobre pequeño en torre de 4 | 65 (0.001) | 45 (0.203) | 34 (0.772) | 61 (0.078) | 20 (0.004) |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la gráfica 17 podemos observar que el 20 % del grupo control cometió ambos errores, mientras que el error de más de un disco presentó diferencia significativa, con respecto al control, en el tiempo 1 y el error de disco grande sobre pequeño fue significativo en el tiempo 1 y 3.



Gráfica 17. Evaluación neuropsicológica: Torre de Hanoi 4 discos: Errores. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

9.3 Evaluación Neuropsiquiátrica

9.3.2 Inventario Neuropsiquiátrico

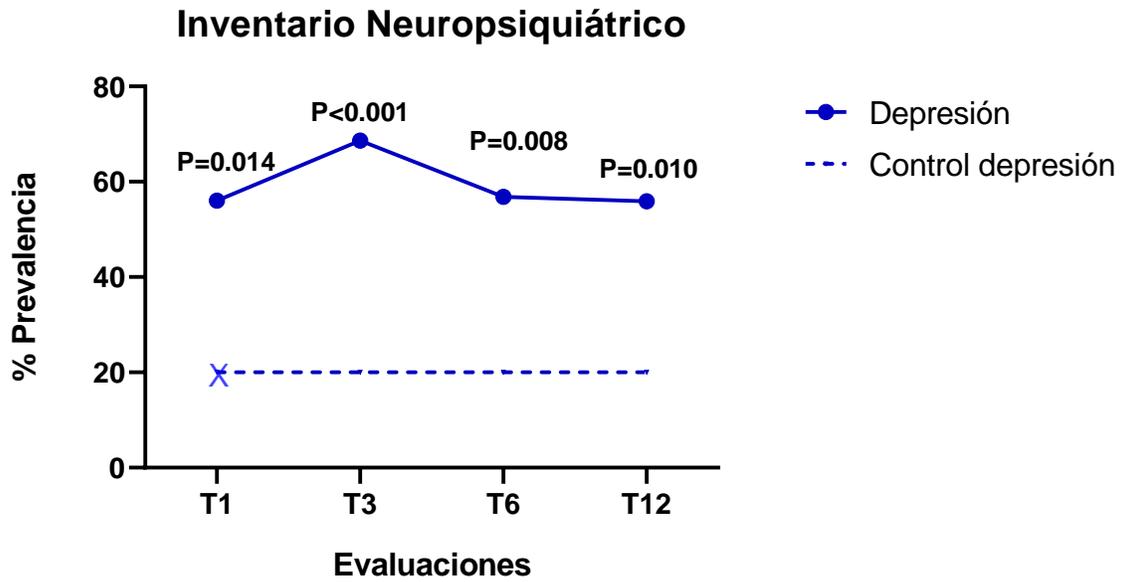
En el inventario neuropsiquiátrico se evaluaron delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, elación, apatía, desinhibición, irritabilidad, alteraciones motoras, conducta nocturna y apetito. Entre ellas, las que presentaron un aumento significativo en la prevalencia fueron los síntomas relacionados con depresión y ansiedad (Cuadro 24).

Cuadro 24. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico.

| Síntoma | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|-----------|------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| Depresión | 56 (0.014) | 68.6 (<0.001) | 56.8 (0.008) | 55.9 (0.010) | 20 (0.014) |
| Ansiedad | 48 (0.006) | 51.4 (0.002) | 37.8 (0.026) | 32.4 (0.064) | 10 (0.028) |

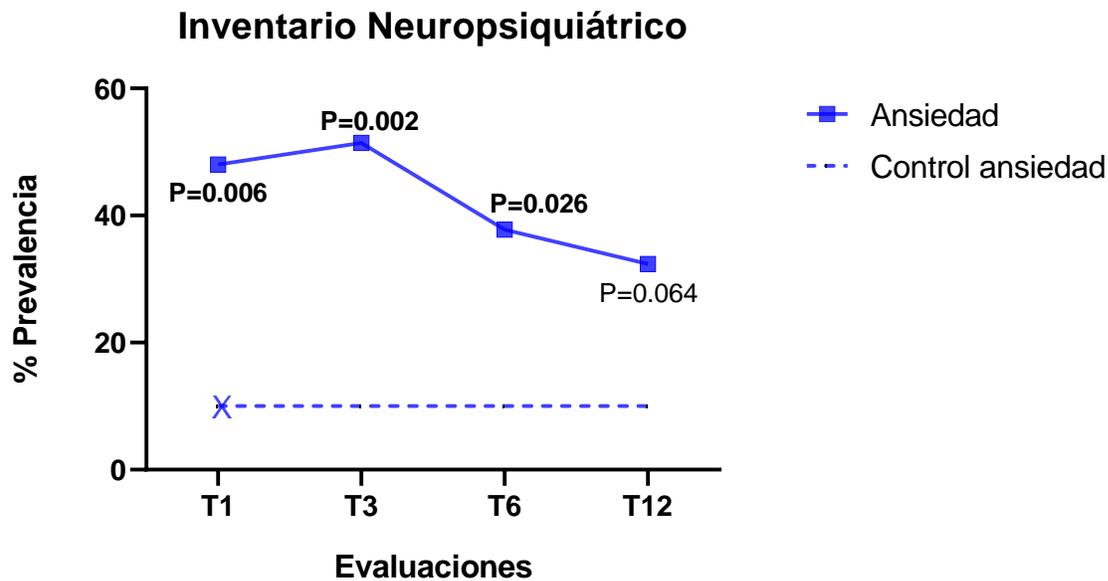
Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la siguiente gráfica, podemos observar que la depresión fue significativamente mayor en el grupo de convalecientes respecto al control en durante el seguimiento (Gráfica 18).



Gráfica 18. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico: Depresión. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En cuanto a la ansiedad, se observa un aumento significativo con respecto al control en el grupo de convalecientes en los tiempos 1, 3 y 6. En el tiempo 12 no hubo diferencias significativas, aunque se observó este síntoma en más del 32% de los secuestrados (Gráfica 19).



Gráfica 19. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico, ansiedad. Se representa el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Adicionalmente, se realizaron regresiones lineales del porcentaje de prevalencia de ansiedad y depresión, las cuales, no obtuvieron una pendiente significativamente diferente de cero (Cuadro 25).

Cuadro 25. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico: Regresiones.

| Afectación | Ecuación de la recta | R ² | P |
|------------|------------------------|----------------|--------|
| Depresión | $Y = 0.8116X + 45.04$ | 0.09945 | 0.6846 |
| Ansiedad | $Y = -0.2754X + 38.01$ | 0.02305 | 0.8482 |

Se muestra el resultado de la regresión lineal del porcentaje de prevalencia de depresión y ansiedad en el grupo de convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, se muestra la ecuación de la recta, el resultado de r cuadrada y el valor de P con un nivel de confianza del 95%.

9.3.3 Inventario Beck de Ansiedad y Depresión

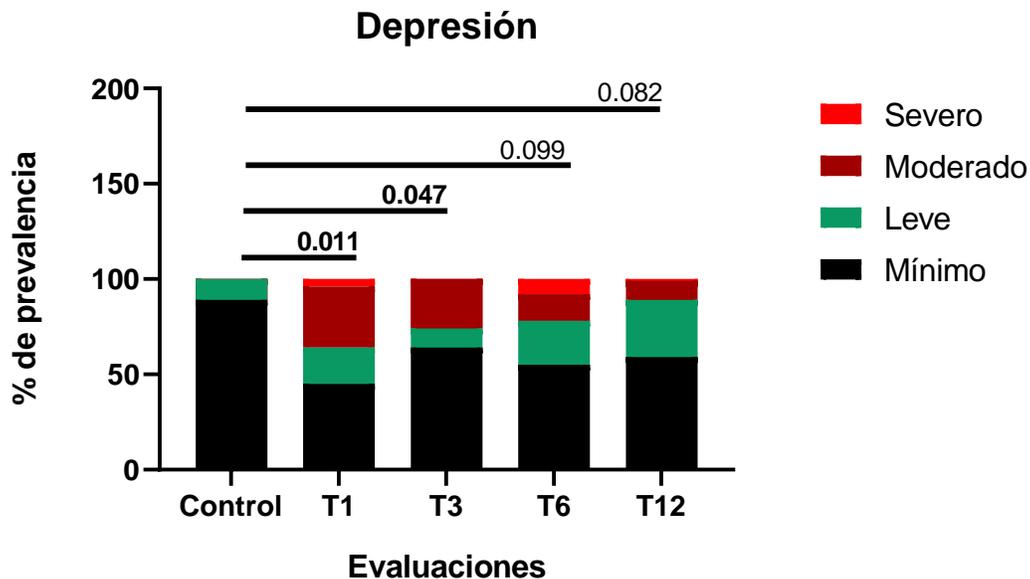
En el inventario de Beck la depresión presentó un aumento significativo con respecto al control, a diferencia de la ansiedad, que no se afectó significativamente. Sin embargo, se observa mayor prevalencia de ansiedad en el grupo de los convalecientes (Cuadro 26).

Cuadro 26. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario de Beck: Depresión y Ansiedad.

| Prueba | % T1 (P) | % T3 (P) | % T6 (P) | % T12 (P) | % Control (P) |
|-----------|--|--|--|--|---|
| Depresión | Min:45 L:19 Mod:32 Sev: 4 (0.011) | Min:64 L:10 Mod:26 Sev: 0 (0.047) | Min:55 L:23 Mod:14 Sev: 8 (0.099) | Min:5 L:30 Mod:10 Sev: 1 (0.082) | Min:89 L:11 Mod:0 Sev: 0 (0.039) |
| Ansiedad | Min:29 L:16 Mod:32 Sev: 23 (0.041) | Min:38 L:25 Mod:14 Sev: 23 (0.262) | Min:46 L:20 Mod:16 Sev: 18 (0.423) | Min:37 L:32 Mod:18 Sev: 13 (0.334) | Min:60 L:25 Mod:10 Sev: 5 (0.277) |

Se muestra el porcentaje de sujetos con una clasificación de ansiedad y depresión mínima (Min), leve (L), moderada (Mod) y severa (Sev) en el grupo de convalecientes a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En cuanto a la depresión del grupo de los convalecientes, podemos observar una disminución en el tiempo de convalecencia de la depresión de moderada a severa y un aumento en el comportamiento mínimo y leve, lo que evidencia una mejoría (Gráfica 20).



Gráfica 20. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario de Beck: Depresión. Se representa el porcentaje de sujetos con un grado de depresión mínimo, leve, moderado y severo en el grupo control y en los convalecientes en los tiempos 1, 3, 6 y 12 meses. Se realizó la comparación de cada tiempo respecto al control con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

9.3.4 Cuestionario de Calidad de Vida de la OMS

En el cuestionario de calidad de vida de la OMS se evaluaron los dominios físicos, psicológico, de relaciones sociales y ambientales. Los resultados no presentaron diferencias significativas respecto al grupo control.

9.4 Metabolitos de interés

Para la evaluación de LPS y metabolitos del triptófano, se incluyeron únicamente 40 participantes, 20 controles y 20 convalecientes, sin embargo, los 20 convalecientes, no completaron el total de sus visitas, por lo que la n de cada grupo y metabolito es variable.

9.4.1 Cuantificación de metabolitos de interés

9.4.1.1 Lipopolisacárido

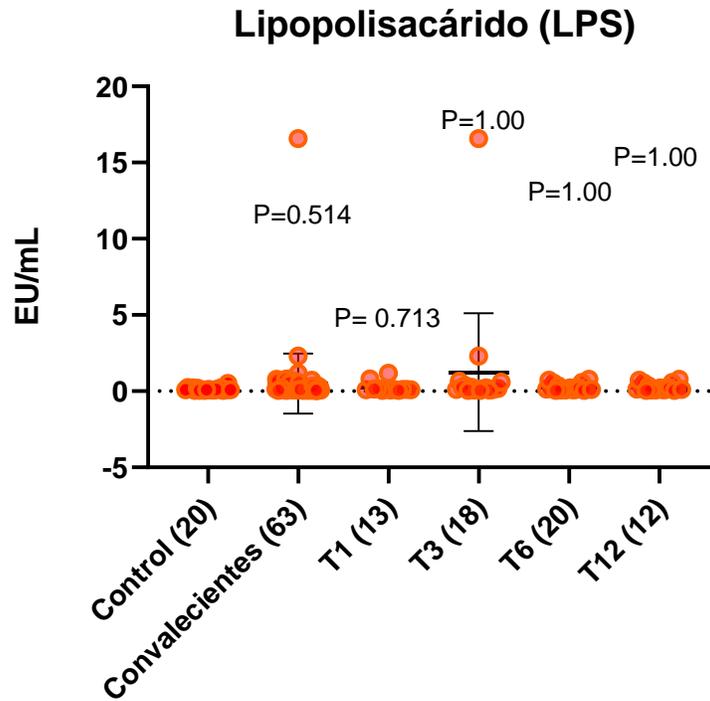
En la prueba de Shapiro Wilk, los datos de LPS no cumplen con el criterio de normalidad, por lo que se procedió a realizar estadística no paramétrica. No se encontraron diferencias entre grupos ni en la comparación de los tiempos con respecto al control, sin embargo, como se puede observar el grupo control presenta una menor desviación estándar, mientras que en el T3 se presenta una media mayor con una desviación estándar mayor (Cuadro 27).

Cuadro 27. Cuantificación de metabolitos: Lipopolisacárido (LPS).

| | Control | T1 (0.713) | T3 (1.00) | T6 (1.00) | T12 (1.00) |
|--------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| N | 20 | 13 | 18 | 20 | 12 |
| Media (EU/mL) | 0.135 | 0.241 | 1.243 | 0.250 | 0.293 |
| SD | 0.10 | 0.34 | 3.8 | 0.23 | 0.24 |

Se muestra la N de cada grupo, la distribución de datos y medias de la concentración de LPS con la desviación estándar del grupo control y los tiempos 1,3,6 y 12 meses. Entre paréntesis se coloca el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

En el siguiente gráfico se representa la distribución de los datos (Gráfica 21).



Gráfica 21. Cuantificación de metabolitos: Lipopolisacárido (LPS). Se representa la distribución de datos y medias de la concentración de LPS. Se evaluó el grupo control, el grupo de convalecientes y el seguimiento a 1,3,6 y 12 meses. Entre paréntesis, de coloca la n de cada grupo. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

9.4.1.2 Quinurenina

Para la evaluación de quinurenina se aplicó la prueba de Shapiro Wilk sin mostrar una distribución normal de los datos, por lo cual se empleó estadística no paramétrica en el análisis de ambos metabolitos.

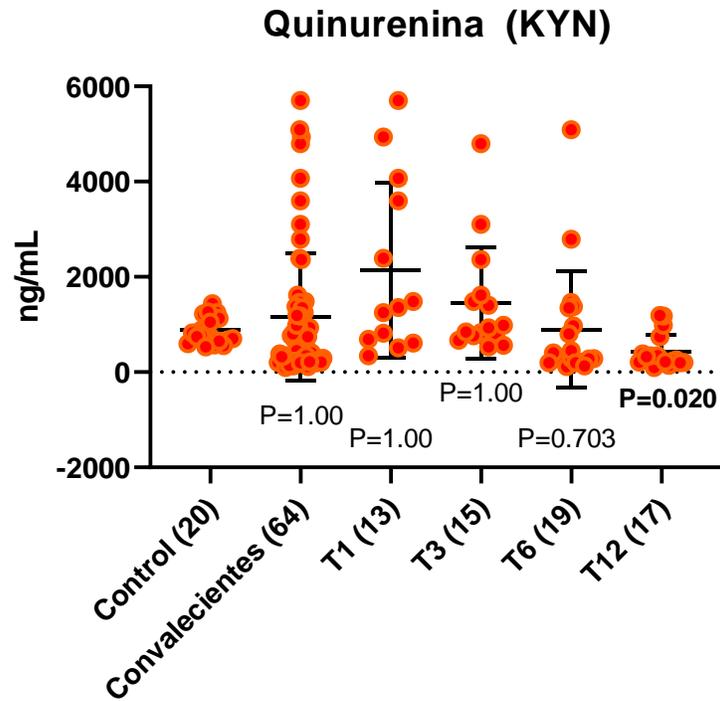
En el siguiente cuadro se enlista la N de cada grupo, la media y la desviación estándar de los valores de quinurenina (Cuadro 28).

Cuadro 28. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN).

| | Control | T1 (1.00) | T3 (1.00) | T6 (0.703) | T12 (0.020) |
|--------------------------|----------------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| N | 20 | 13 | 15 | 19 | 17 |
| Media (ng/mL) | 881 | 2135 | 1445 | 894 | 425 |
| SD | 275 | 1834 | 1170 | 1223 | 361 |

Se muestra la N de cada grupo, la distribución de datos y medias de la concentración de quinurenina con la desviación estándar del grupo control y los tiempos 1,3,6 y 12 meses. Entre paréntesis se coloca el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

En el siguiente gráfico observamos la distribución de los datos con una tendencia a la baja en el tiempo de convalecencia. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis encontrando diferencia significativa en entre el T12 y el grupo control (Gráfica 22).



Gráfica 22. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN). Se representa la distribución de datos y medias de la concentración de quinurenina. Se evaluó el grupo control, el grupo de convalecientes y el seguimiento a 1,3,6 y 12 meses. Entre paréntesis, de coloca la n de cada grupo. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

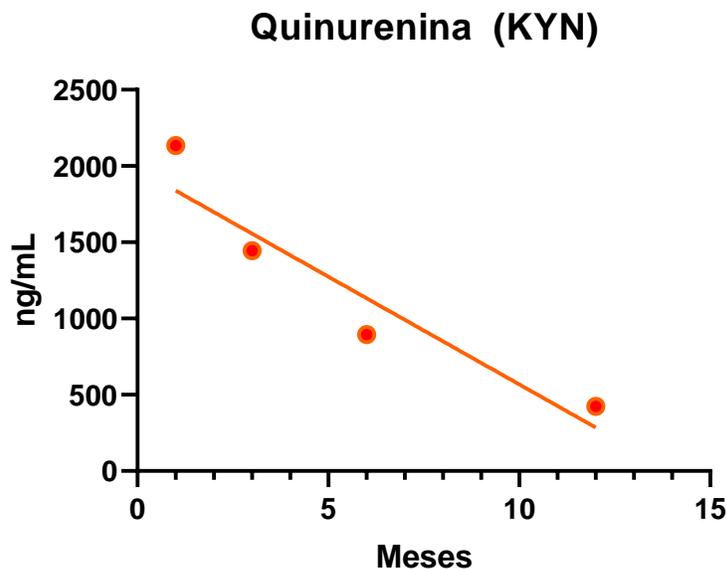
Como podemos observar, a pesar de no obtener diferencias significativas en el tiempo 1, 3 y 6 muestran una desviación estándar mayor. Al realizar la comparación entre grupos con la prueba de Kruskal-Wallis se encontraron diferencias significativas entre el tiempo T1 -T6, T1 -T12, T3 -T6; y T3 -T12. (Cuadro 29).

Cuadro 29. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN): Comparación entre grupos.

| Comparación | P |
|-------------|---------|
| T1 – T6 | 0.003 |
| T1 – T12 | < 0.001 |
| T3 – T6 | 0.007 |
| T1 – T12 | < 0.001 |

Se muestra los resultados de la comparación entre tiempos con el valor de P. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

Se realizó una regresión lineal con los resultados contra el tiempo, donde si bien se obtuvo un R cuadrado baja, se obtiene una pendiente significativa con un valor de $P < 0.001$ (Gráfica 23, Cuadro 30)



Gráfica 23. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN): Regresión lineal. Se representa el resultado de la regresión lineal de la variación de la concentración de quinurenina en el tiempo a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento en convalecientes.

Cuadro 30. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN): Regresión lineal.

| Ecuación de la recta | R ² | P |
|----------------------|----------------|--------|
| Y = -141.2 X + 1980 | 0.1896 | <0.001 |

Se muestra el resultado de la regresión lineal de la variación de la concentración de quinurenina en el tiempo a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento en convalecientes. Se incluye información de la ecuación de la recta, el resultado de r cuadrada y el valor de P con un nivel de confianza del 95%.

9.4.1.3 Ácido Quinolínico

El comportamiento del ácido quinolínico reflejó datos no normales, por lo que se analizó mediante la prueba Kruskal-Wallis. Los resultados reflejan una diferencia significativa del T3 con respecto al control, presentando concentraciones menores. De igual forma se compararon todos los grupos mediante la misma prueba, observando que el tiempo T3 presentó diferencia significativa con respecto a todos los grupos (Cuadro 31 y 32).

Cuadro 31. Cuantificación de metabolitos: Ácido quinolínico (QUIN).

| | Control | T1 (0.077) | T3 (0.022) | T6 (0.780) | T12 (0.498) |
|--------------|---------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| N | 20 | 12 | 12 | 15 | 15 |
| Media | 45 | 55 | 30 | 49 | 50 |
| SD | 15.6 | 11.6 | 11.2 | 25.1 | 18.1 |

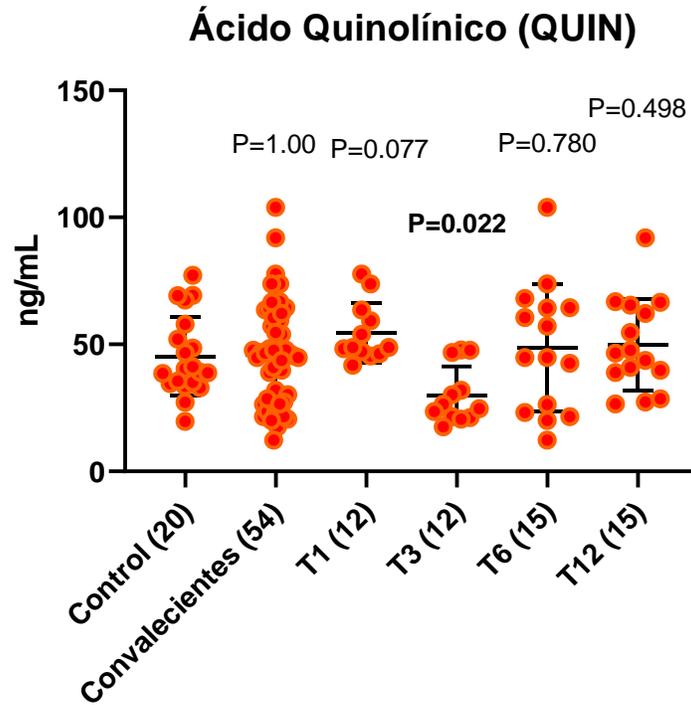
Se muestra la N de cada grupo, la distribución de datos y medias de la concentración de ácido quinolínico con la desviación estándar del grupo control y los tiempos 1,3,6 y 12 meses. Entre paréntesis se coloca el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 32. Cuantificación de metabolitos: Ácido quinolínico (QUIN): Comparación entre grupos.

| Comparación | P |
|-------------|---------|
| T3 –T6 | 0.016 |
| T3 – T12 | 0.006 |
| T1 – T3 | < 0.001 |

Se muestran los resultados de la comparación entre tiempos con el valor de P. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis-

En el siguiente gráfico observamos la distribución de los datos, en donde se obtiene una menor concentración en el tiempo 3 con respecto al control. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis encontrando diferencia significativa en entre el T12 y el grupo control (Gráfica 24).



Gráfica 24. Cuantificación de metabolitos: Ácido quinolínico (QUIN). Se representa la distribución de datos y medias de la concentración de ácido quinolínico. Se evaluó el grupo control, el grupo de convalecientes y el seguimiento a 1,3,6 y 12 meses. Entre paréntesis, de coloca la n de cada grupo. Se realizó la prueba de Kruskal-Wallis con un nivel de confianza del 95%.

9.4.2 Relación entre lipopolisacárido y quinurenina

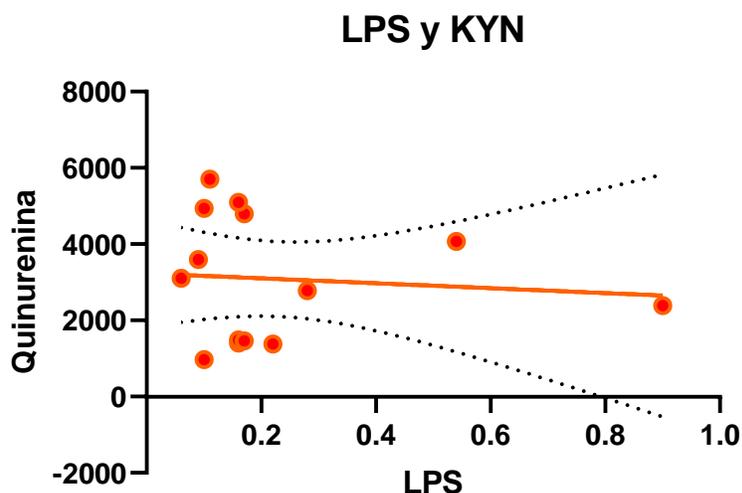
Al evaluar la relación entre los niveles séricos de LPS y quinurenina mediante un modelo de regresión se observa que no hay una relación lineal entre los niveles de ambos metabolitos en convalecientes en los meses 1,3,6 y 12 meses post-infección (Cuadro 33).

Cuadro 33. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y quinurenina.

| Regresión lineal | LPS vs KYN |
|------------------|------------|
| r ² | 0.008 |
| P | 0.76 |

Se muestra el valor de r² y de P de la regresión lineal entre lipopolisacárido y quinurenina en convalecientes en los meses 1,3,6 y 12 post-infección.

En el siguiente gráfico se representan los resultados, confirmando que no se observa una relación lineal entre ambos metabolitos (Gráfico 25).



Gráfica 25. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y quinurenina. Se representa la relación entre lipopolisacárido y quinurenina mediante el modelo de regresión lineal con los datos de los convalecientes en los meses 1, 3, 6 y 12 post-infección.

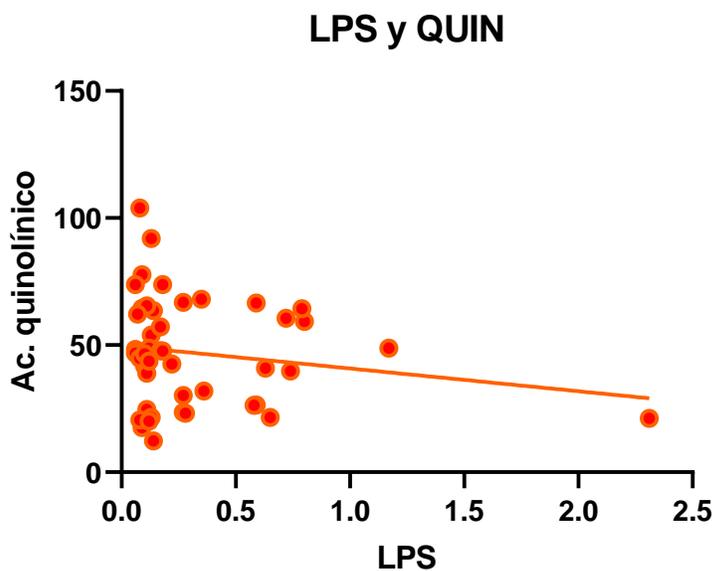
9.4.3 Relación entre lipopolisacárido y ácido quinolínico

Resultados similares se observaron al evaluar la relación entre los niveles séricos de LPS y ácido quinolínico, de igual forma mediante un modelo de regresión. En él, observamos que no hay una relación lineal entre los niveles de ambos metabolitos en convalecientes en los meses 1,3,6 y 12 meses post-infección (Cuadro 34, Gráfica 26).

Cuadro 34. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y ácido quinolínico.

| Regresión lineal | LPS vs QUIN |
|------------------|-------------|
| r ² | 0.031 |
| P | 0.36 |

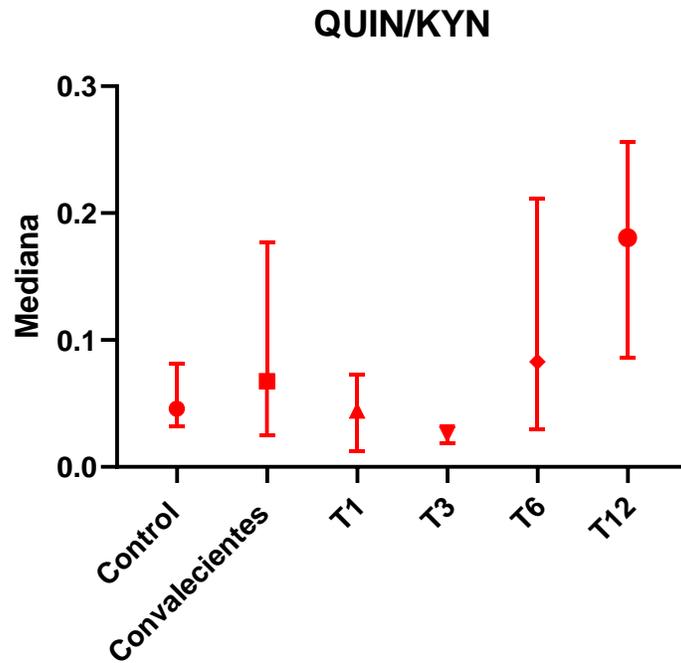
Se muestra el valor de r² y de P de la regresión lineal entre LPS y ácido quinolínico en convalecientes a 1,3,6 y 12 meses post-infección.



Gráfica 26. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y ácido quinolínico. Se representa la relación entre lipopolisacárido y ácido quinolínico mediante el modelo de regresión lineal con los datos de los convalecientes en los meses 1, 3, 6 y 12 post-infección.

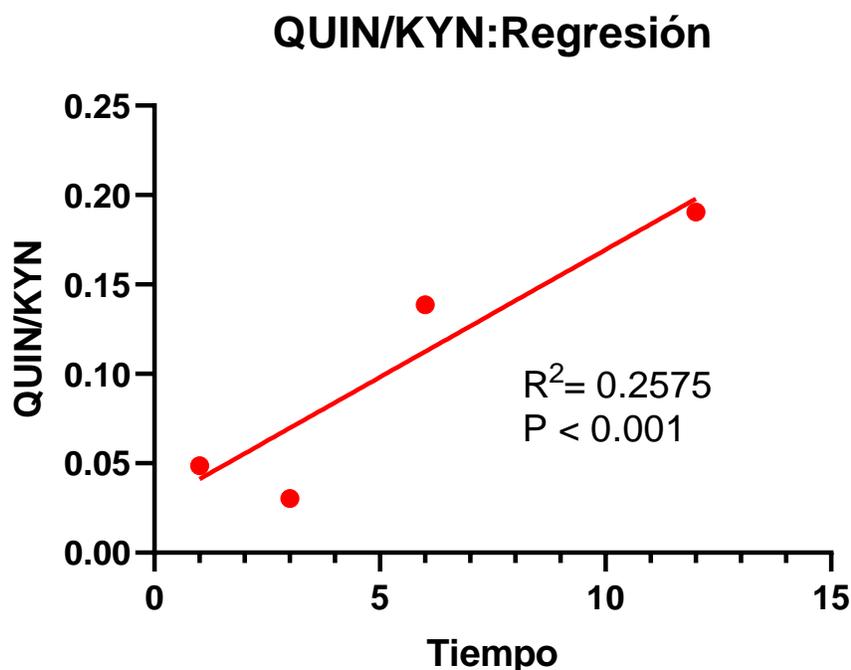
9.4.4 Relación entre ácido quinolínico y quinurenina

Adicionalmente, se realizó la relación entre ácido quinolínico y quinurenina en el tiempo de convalecencia. Al graficar la mediana de la relación, se observa un aumento en el tiempo (Gráfica 27).



Gráfica 27. Cuantificación de metabolitos: Relación entre ácido quinolínico y quinurenina. Se representa la mediana de la relación entre ácido quinolínico y quinurenina de los convalecientes en los meses 1, 3, 6 y 12 post-infección.

Debido a este comportamiento, se realizó una regresión lineal en la cual obtuvimos una pendiente significativa (Gráfica 28).



Gráfica 28. Cuantificación de metabolitos: Regresión lineal de la relación entre ácido quinolínico y quinurenina. Se representa la relación entre lipopolisacárido y ácido quinolínico mediante el modelo de regresión lineal con los datos de los convalecientes en los meses 1, 3, 6 y 12 post-infección.

9.4.5 Tamaño del efecto de LPS, quinurenina y ácido quinolínico

Se realizó la prueba de D de Cohen con corrección de Hedges para observar el tamaño del efecto que indica la magnitud de la diferencia entre los valores de LPS, Quinurenina y ácido quinolínico del grupo control y del grupo de convalecientes. En los resultados observamos, un valor de 0.205 para LPS, 0.046 para ácido quinolínico y 0.400 para Quinurenina. Lo anterior nos indica que hay una diferencia pequeña entre los niveles séricos de LPS y Quinurenina del grupo de convalecientes y el grupo control, mientras que el ácido quinolínico no presenta diferencia (Cuadro 35).

Cuadro 35. Cuantificación de metabolitos: Tamaño del efecto de LPS, Quinurenina y Ácido quinolínico.

| Analito | D de Cohen | Corrección de Hedges |
|-------------------|------------|----------------------|
| LPS | 0.207 | 0.205 |
| Quinurenina | 0.403 | 0.400 |
| Ácido quinolínico | 0.047 | 0.046 |

Se muestran los resultados de la D de Cohen y la corrección de Hedges para LPS, Quinurenina y Ácido quinolínico entre el grupo control y el grupo de convalecientes a 1,3,6 y 12 meses. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

9.4.6 Correlación entre convalecientes cognitivamente normales

Se realizaron análisis de correlaciones de Pearson entre LPS contra quinurenina y LPS contra ácido quinolínico, en un grupo de convalecientes que obtuvieron un resultado normal en la prueba de MoCA. En los resultados se observa una correlación significativa moderada positiva entre LPS y quinurenina, a diferencia de LPS y ácido quinolínico, los cuales no presentaron correlación (Cuadro 36).

Cuadro 36. Metabolitos de interés: Correlación entre LPS-Quinurenina y LPS-Ácido quinolínico en convalecientes cognitivamente normales.

| Correlación | Resultado de la correlación de Pearson | P |
|------------------------|--|---------|
| LPS – Quinurenina | 0.638 | < 0.001 |
| LPS- Ácido quinolínico | - 0.381 | 0.108 |

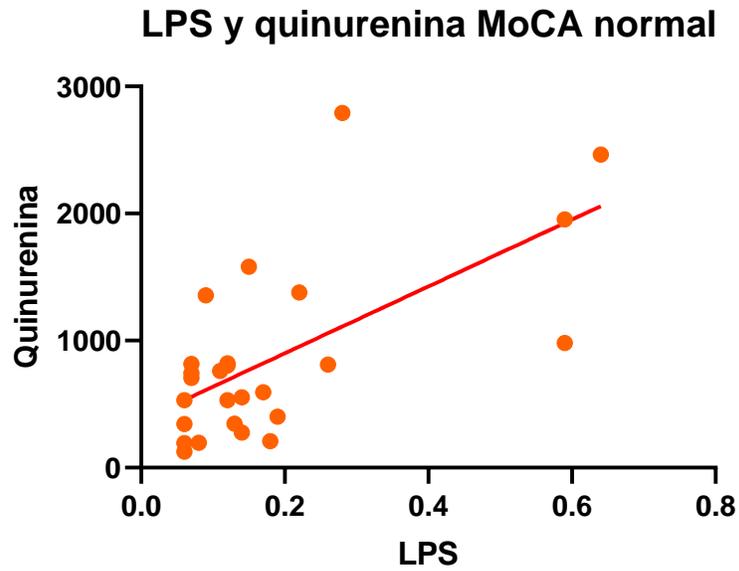
Se muestra los resultados de la correlación de Pearson en convalecientes cognitivamente normales con base en la prueba de MoCA, a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

En adición a la correlación entre LPS y quinurenina, se llevó a cabo una regresión lineal entre ambos metabolitos. El resultado evidencia una pendiente positiva, una R cuadrada de 0.406 y una significancia menor a 0.001 (Cuadro 37, Gráfica 29).

Cuadro 37. Metabolitos de interés: Regresión lineal de LPS contra quinurenina en convalecientes cognitivamente normales.

| Regresión lineal | LPS vs quinurenina |
|-------------------------|---------------------------|
| r ² | 0.406 |
| P | <0.001 |
| Ecuación de la recta | Y = 2630X + 374.0 |

Se muestra los resultados de regresión lineal en convalecientes cognitivamente normales con base en la prueba de MoCA, a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.



Gráfica 29. Metabolitos de interés: Regresión lineal de LPS contra quinurenina en convalecientes cognitivamente normales. Se representa el resultado de la regresión lineal en convalecientes cognitivamente normales con base en la prueba de MoCA, a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

9.4.6 Correlación entre convalecientes con deterioro cognitivo leve

Se realizó una correlación de Pearson entre LPS y los niveles de quinurenina y ácido quinolínico en convalecientes con deterioro cognitivo leve basándonos en los resultados de la prueba de MoCA (Cuadro 9). Los resultados muestran ausencia de correlación significativa entre LPS y ambos metabolitos (Cuadro 38).

Cuadro 38. Metabolitos de interés: Regresión lineal de LPS contra quinurenina en convalecientes con deterioro cognitivo.

| Correlación | Resultado de la correlación de Pearson | P |
|------------------------|--|-------|
| LPS – Quinurenina | - 0.74 | 0.553 |
| LPS- Ácido quinolínico | - 0.095 | 0.506 |

Se muestran los resultados de la correlación de Pearson en convalecientes con deterioro cognitivo, con base en la prueba de MoCA, a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

9.4.7 Correlación de analitos entre convalecientes cognitivamente sanos y con deterioro cognitivo leve

Se llevó a cabo una correlación de Pearson entre los niveles de LPS, quinurenina y ácido quinolínico en convalecientes con cognición normal y con deterioro cognitivo leve, basándonos en los resultados de la prueba de MoCA (Cuadro 9). Se observó que solamente el ácido quinolínico presentó una correlación moderadamente negativa, con un valor de -0.656 y una significancia de 0.021 (Cuadro 39).

Cuadro 39. Metabolitos de interés: Correlación de LPS, quinurenina y ácido quinolínico entre convalecientes cognitivamente sanos contra deterioro cognitivo.

| Analitos | Resultado de la correlación de Pearson | P |
|-------------------|--|-------|
| LPS | - 0.345 | 0.136 |
| Quinurenina | 0.344 | 0.127 |
| Ácido quinolínico | - 0.656 | 0.021 |

Se muestran los resultados de la correlación de Pearson de cada analito en convalecientes con cognición normal contra convalecientes con deterioro cognitivo, con base en la prueba de MoCA, a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

9.5 Correlación de metabolitos de interés (LPS, quinurenina y ácido quinolínico) con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico en convalecientes

Se realizó una correlación bivariada utilizando la prueba de correlación de Pearson con un nivel de significancia del 95%. Cada analito se correlacionó con las características de la muestra estadísticamente significativas (IMC, IEC), sintomatología estadísticamente significativa (astenia, adinamia, alteración en la sensibilidad, alteración en el olfato, alteración en el gusto, alteración en la memoria, debilidad muscular, cefalea, disnea, tos y meteorismo), afectación en nervios craneales estadísticamente significativos (percepción e identificación en olfato, percepción e identificación por gusto), con la prueba de MoCA, con los subdominios de la prueba de NEUROPSI estadísticamente significativos (dígitos en regresión, detección visual, recencia, fragmentación en copiado, micrografía en copiado, macrografía en copiado, macrografía en evocación, recencia), alteraciones estadísticamente significativas de la evaluación neuropsiquiátrica (error de más de un disco y disco grande sobre pequeño en la torre de Hanoi de 4 discos, ansiedad y depresión) y depresión del inventario de Beck.

En el caso de LPS, solo se obtuvo una correlación con la alteración en la sensibilidad, que si bien es una correlación baja (0.210) es estadísticamente significativa con un valor de P de 0.034 (Cuadro 40).

Cuadro 40. Correlación de LPS con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes.

| Afectación | Correlación de Pearson | P |
|-------------------------------|------------------------|-------|
| Alteración en la sensibilidad | 0.210 | 0.034 |

Se muestran los resultados de las correlaciones significativas de LPS con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

La quinurenina presentó correlación significativa moderada con el índice de masa corporal e índice estatura cintura, y una correlación baja significativa con astenia, adinamia, alteración en la sensibilidad, debilidad muscular, disnea, desempeño en la prueba de MoCA y detección visual. (Cuadro 41)

Cuadro 41. Correlación de quinurenina con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes.

| Afectación | Correlación de Pearson | P |
|-------------------------------|------------------------|--------|
| IMC | 0.672 | <0.001 |
| IEC | 0.600 | <0.001 |
| Astenia | 0.298 | 0.002 |
| Adinamia | 0.279 | 0.001 |
| Alteración en la sensibilidad | 0.322 | <0.001 |
| Debilidad muscular | 0.288 | 0.003 |
| Disnea | 0.258 | 0.008 |
| Desempeño en la prueba MoCA | 0.235 | 0.003 |
| Detección visual | 0.204 | 0.039 |

Se muestran los resultados de las correlaciones significativas de quinurenina con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

En el análisis del ácido quinolínico se encontró correlación con la enfermedad periodontal con una significancia de 0.023 (Cuadro 42).

Cuadro 42. Correlación de quinurenina con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes.

| Afectación | Correlación de Pearson | P |
|------------------------|------------------------|-------|
| Enfermedad periodontal | 0.408 | 0.023 |

Se muestran los resultados de las correlaciones significativas de ácido quinolínico con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

De igual forma, se realizó la correlación de la enfermedad periodontal con los mismos factores alterados, encontrando resultados significativos con astenia, adinamia, alteración en la sensibilidad, alteración del olfato, debilidad muscular, recencia y micrografía en copiado (Cuadro 43).

Cuadro 43. Correlación de enfermedad periodontal.

| Afectación | Correlación de Pearson | P |
|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| Astenia | 0.329 | 0.002 |
| Adinamia | 0.421 | <0.001 |
| Alteración en la sensibilidad | 0.264 | 0.013 |
| Alteración del olfato | 0.272 | 0.011 |
| Debilidad muscular | 0.245 | 0.023 |
| Recencia | 0.375 | 0.009 |
| Micrografía en copiado | 0.295 | 0.044 |

Se muestran los resultados de las correlaciones significativas de enfermedad periodontal con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. La prueba se realizó con un nivel de confianza del 95%.

9.6 Diferencia entre sexos

Debido a que en la población de los convalecientes predominan las mujeres (62%), se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson para evaluar la diferencia entre sexos en comorbilidades estadísticamente significativas (enfermedad periodontal), sintomatología estadísticamente significativa (astenia, adinamia, alteración en la sensibilidad, alteración en el olfato, alteración en el gusto, alteración en la memoria, debilidad muscular, cefalea, disnea, tos y meteorismo), afectación en nervios craneales estadísticamente significativos (percepción e identificación en olfato, percepción e identificación por gusto), prueba de MoCA, subdominios de NEUROPSI estadísticamente significativas (dígitos en regresión, detección visual, recencia, fragmentación en copiado, micrografía en copiado, macrografía en copiado, macrografía en evocación, error de más de un disco y disco grande sobre pequeño en la torre de Hanoi de 4 discos), alteraciones estadísticamente significativas del inventario neuropsiquiátrico (ansiedad y depresión) y depresión del inventario de Beck.

En los siguientes cuadros se muestran los factores que no presentaron diferencia significativa (Cuadro 44-48).

Cuadro 44. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Comorbilidades.

| Factor evaluado | Mujeres | Hombres | P |
|------------------------|----------------|----------------|----------|
| Enfermedad periodontal | 69% | 84% | 0.174 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes hombres y mujeres con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 45. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Nervios craneales.

| Factor evaluado | Mujeres | Hombres | P |
|------------------------|----------------|----------------|----------|
| Olfato identificación | 2 | 2 | 0.499 |
| Gusto percepción | 3 | 4 | 0.350 |
| Gusto identificación | 3 | 4 | 0.791 |

Se muestra la mediana de aciertos en convalecientes hombres y mujeres con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 46. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Sintomatologías.

| Factor evaluado | Mujeres | Hombres | P |
|---|----------------|----------------|----------|
| Astenia (Prevalencia) | 71% | 59% | 0.065 |
| Adinamia (Prevalencia) | 66% | 97% | 0.144 |
| Alteración en la sensibilidad (Prevalencia) | 22% | 28% | 0.357 |
| Alteración en olfato (Prevalencia) | 77% | 72% | 0.421 |
| Alteración en gusto (Prevalencia) | 60% | 57% | 0.648 |
| Alteración en la memoria (Prevalencia) | 77% | 67% | 0.091 |
| Debilidad muscular (Prevalencia) | 39% | 42% | 0.660 |
| Cefalea (Prevalencia) | 43% | 35% | 0.242 |
| Disnea (Prevalencia) | 33% | 35% | 0.755 |
| Tos (Prevalencia) | 18% | 16% | 0.805 |
| Meteorismo (Prevalencia) | 37% | 40% | 0.746 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes hombres y mujeres con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 47. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: NEUROPSI.

| Factor evaluado | Mujeres | Hombres | P |
|------------------------|----------------|----------------|----------|
| Dígitos en regresión | | | |
| %Normal | N: 91 | N: 92 | 0.393 |
| %Normal Alto | NA: 6 | NA: 8 | |
| % Moderado | Mod:3 | Mod: 0 | |
| Detección visual | | | |
| %Normal | N: 95 | N:98 | 0.103 |
| %Normal Alto | NA: 0 | NA:2 | |
| % Moderado | Mod: 5 | Mod:0 | |
| Recencia | 44 | 33 | 0.133 |
| Micrografía | 44 | 48 | 0.694 |
| Macrografía | 46 | 39 | 0.586 |
| Macrografía evocación | 30 | 32 | 0.721 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes hombres y mujeres con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 48. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Torre de Hanoi de 4 discos.

| Factor evaluado | Mujeres | Hombres | P |
|----------------------------|----------------|----------------|----------|
| Más de un disco | 42% | 48% | 0.220 |
| Disco grande sobre pequeño | 45% | 47% | 0.109 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes hombres y mujeres con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

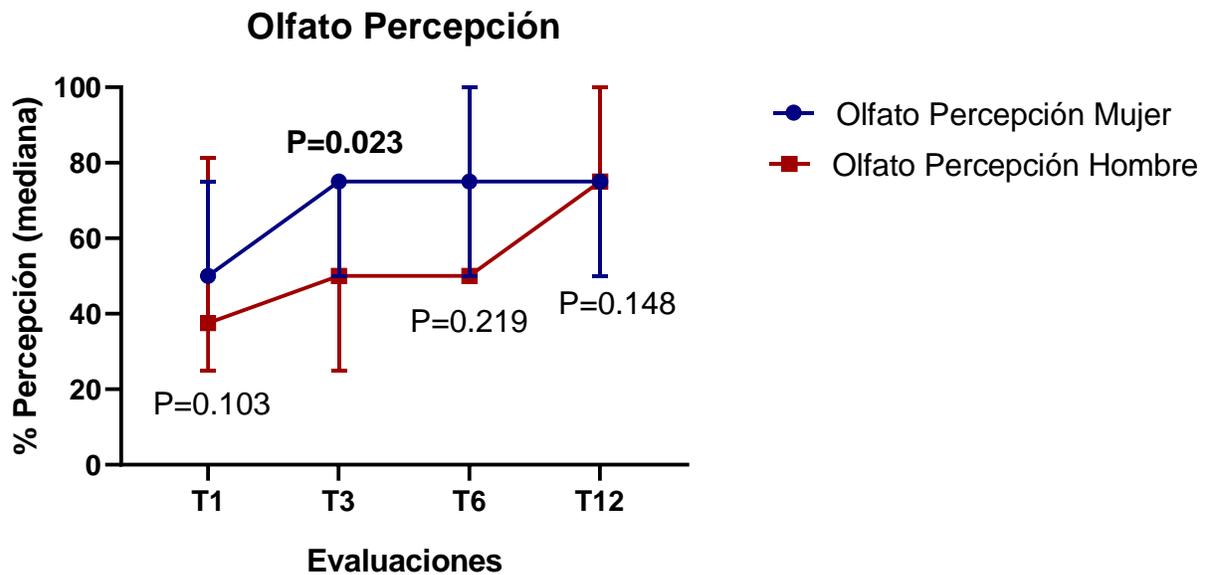
En el siguiente cuadro me muestran los factores con significancia estadística, encontrando a la percepción del olfato, la prueba de MoCA, la depresión y ansiedad del inventario neuropsiquiátrico, la depresión del inventario de Beck y la fragmentación en el copiado de la figura semicompleja (Cuadro 49).

Cuadro 49. Diferencia entre sexos: Factores significativos.

| Factor evaluado | Mujeres | Hombres | P |
|--------------------------------|--|--|----------|
| Olfato percepción (Mediana) | 3 | 2 | 0.004 |
| MoCA% | Normal: 40 Deterioro cognitivo leve: 60 | Normal: 23 Deterioro cognitivo leve: 77 | 0.013 |
| Depresión% | 33 | 44 | 0.005 |
| Ansiedad% | 51 | 27 | 0.009 |
| Beck depresión | | | |
| Mínimo% | Min: 50 | Min: 68 | 0.018 |
| Leve% | L: 20 | L: 24 | |
| Moderado% | Mod: 26 | Mod: 6 | |
| Severo% | Sev:14 | Sev: 2 | |
| Fragmentación% | 29 | 46 | 0.025 |

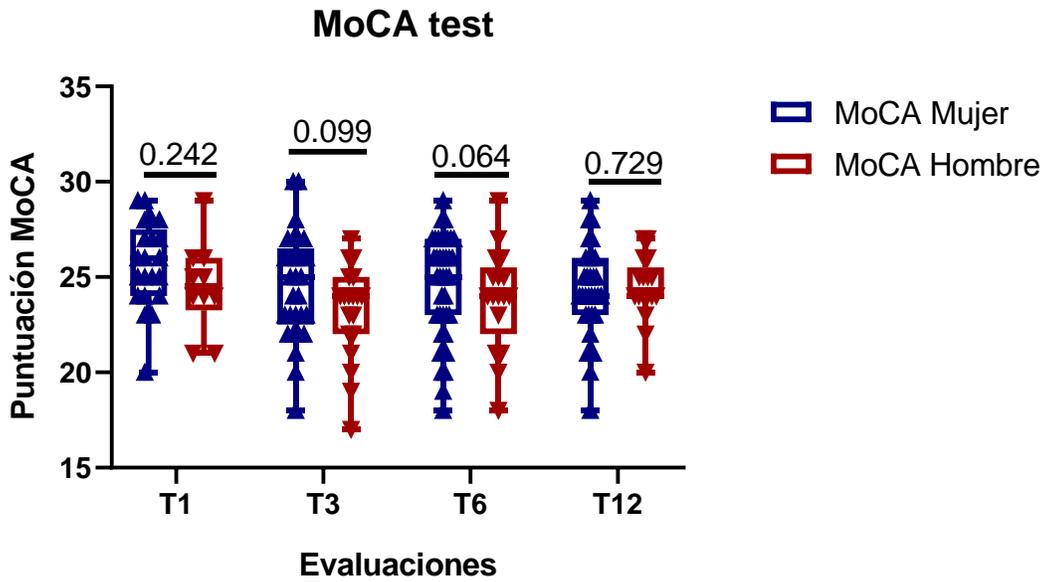
Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes hombres y mujeres con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Analizando cada factor, observamos que, en el caso de la percepción olfatoria los hombres se vieron más afectados con una mediana de 2 aciertos, en comparación con mujeres que su mediana fue de 3. Sin embargo, la diferencia entre géneros solo fue significativa en el tiempo 3. En el tiempo 12 se observó un patrón de comportamiento semejante (Grafica 30).



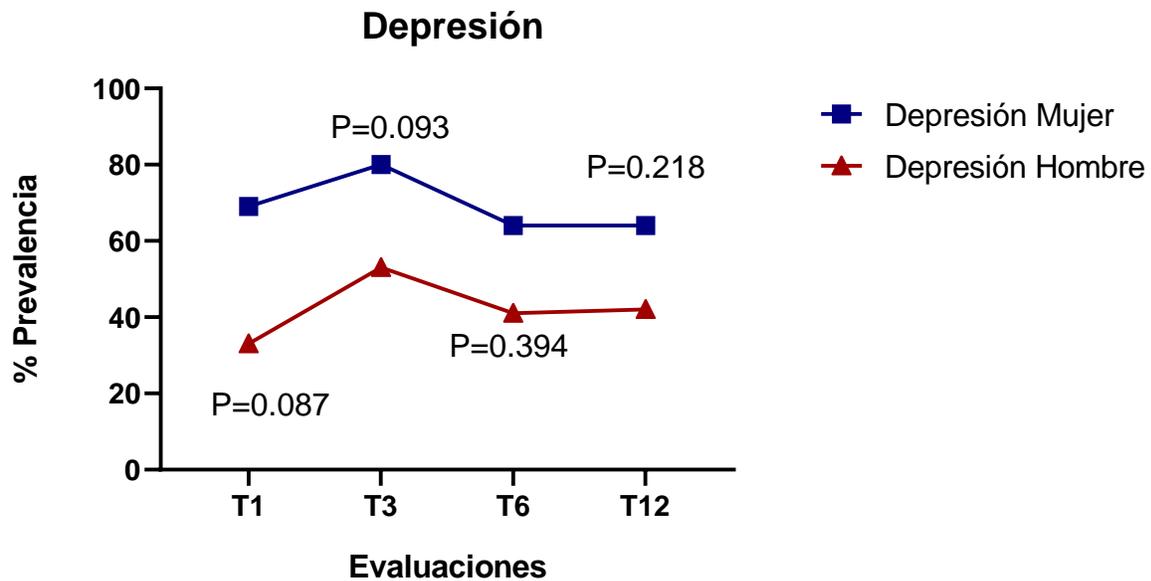
Gráfica 30. Diferencia entre sexos: Olfato percepción. Se representa la mediana del porcentaje de percepción con el rango intercuartílico ($Q3-Q1$) en convalecientes hombres y mujeres a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. Se realizó la comparación con la prueba Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En el puntaje obtenido en la prueba de MoCA, se observó que los hombres presentaron un desempeño más bajo en los tiempos 1, 3 y 6 meses. Sin embargo, la diferencia del resultado obtenido (normal y deterioro cognitivo leve) no fue significativa (Gráfica 31).



Gráfica 31. Diferencia entre sexos: MoCA test. Se representa el puntaje obtenido en la prueba de MoCA en convalecientes hombres y mujeres a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. Se realizó la comparación con la prueba Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

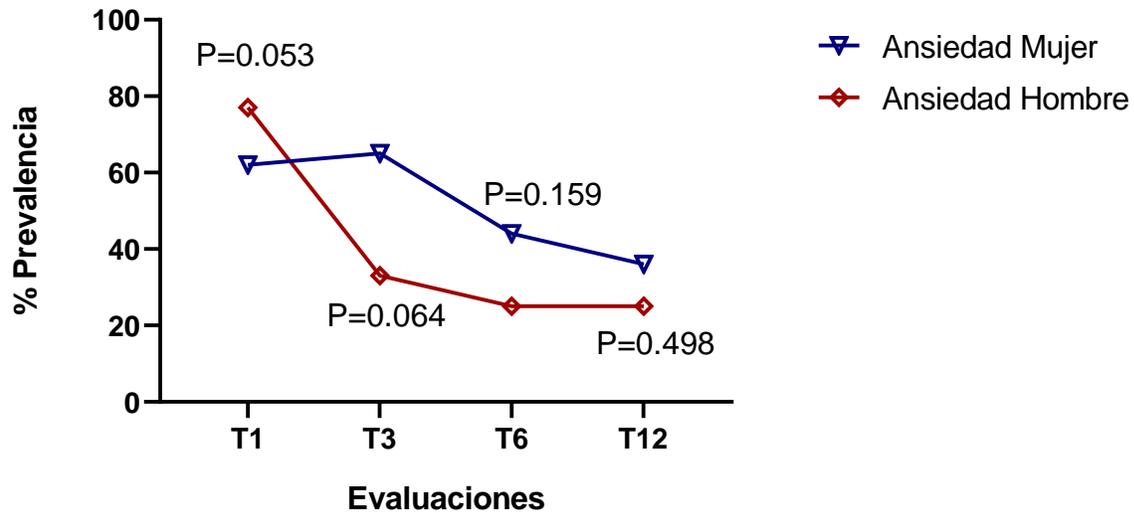
En los resultados de la depresión basados en el inventario neuropsiquiátrico, se puede observar que la prevalencia es mayor en mujeres en los 4 tiempos evaluados. Sin embargo, la diferencia entre los tiempos no alcanza significancia estadística en ninguna de las evaluaciones (Gráfica 32).



Gráfica 32. Diferencia entre sexos: Depresión, Inventario Neuropsiquiátrico. Se representa la prevalencia en convalecientes hombres y mujeres a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. Se realizó la comparación con la prueba Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

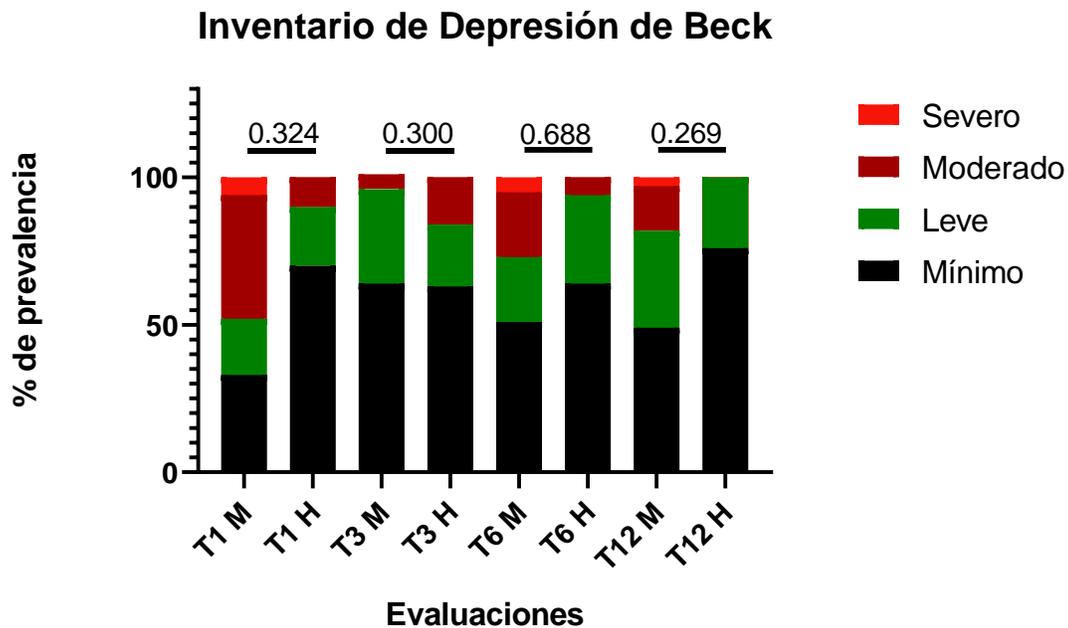
Continuando con el análisis del inventario neuropsiquiátrico, observamos que la ansiedad fue mayor en hombres en el tiempo 1. Lo contrario a los tiempos 3, 6 y 12, en los cuales se obtuvo mayor prevalencia en mujeres. La diferencia entre cada tiempo no fue significativa (Gráfica 33).

Ansiedad



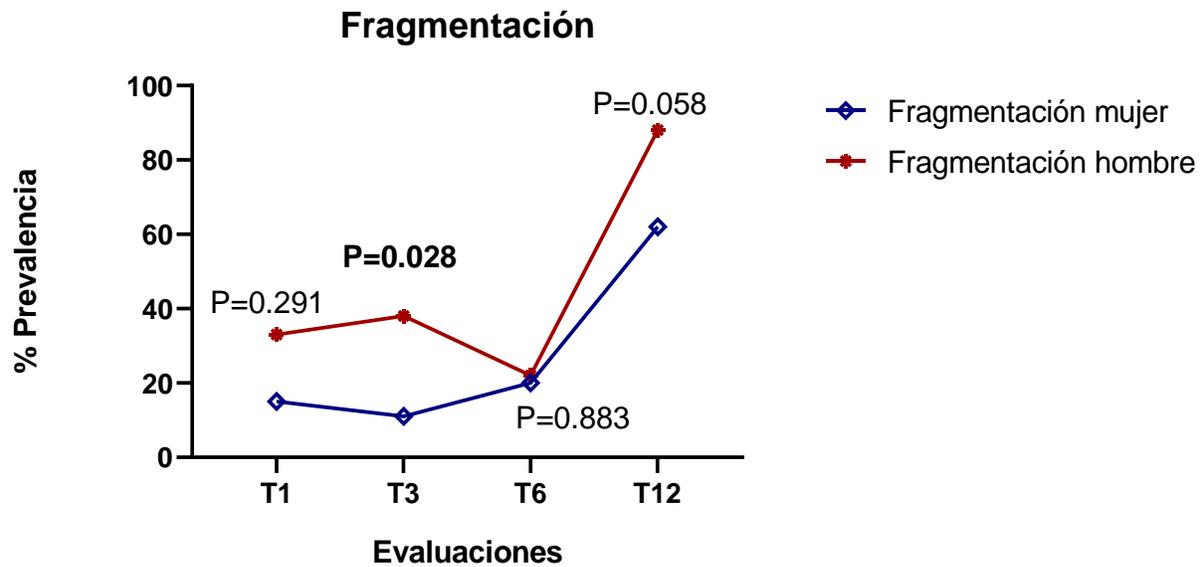
Gráfica 33. Diferencia entre sexos: Ansiedad, Inventario Neuropsiquiátrico. Se representa la prevalencia en convalecientes hombres y mujeres a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. Se realizó la comparación con la prueba Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

En la depresión con base en el Inventario de Beck, observamos que en los tiempos 1, 6 y 12, el grupo de mujeres presentó mayor afectación, Mientras que en el tiempo 3, los hombres se vieron más afectados. Sin embargo, la diferencia entre hombres y mujeres en cada tiempo no alcanzó significancia estadística (Gráfica 34).



Gráfica 34. Diferencia entre sexos: Depresión, Beck. Se representa la prevalencia en convalecientes hombres y mujeres a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. Se realizó la comparación con la prueba Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Finalmente, la fragmentación en el copiado de figura semicompleja presentó mayor prevalencia en los hombres. Se observó una diferencia significativa en el tiempo 3 entre hombres y mujeres (Gráfica 35).



Gráfica 35. Diferencia entre sexos: Fragmentación. Se representa la prevalencia en convalecientes hombres y mujeres a 1, 3, 6 y 12 meses post-infección. Se realizó la comparación con la prueba Ji Cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Diferencias entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica (leves vs severos)

Cómo se mencionó anteriormente, el 75% de los participantes presentaron una etapa aguda leve de COVID-19, por lo que se realizó un análisis para evidenciar diferencias significativas entre COVID leve y severo. Para ello, se realizó la prueba de Ji cuadrada de Pearson en sintomatología estadísticamente significativa (astenia, adinamia, alteración en la sensibilidad, alteración en el olfato, alteración en el gusto, alteración en la memoria, debilidad muscular, cefalea, disnea, tos y meteorismo), afectación en nervios craneales estadísticamente significativos (percepción e identificación en olfato, percepción e identificación por gusto), subdominios de NEUROPSI estadísticamente significativas (dígitos en regresión, detección visual, recencia, fragmentación en copiado, micrografía en copiado, macrografía en copiado, macrografía en evocación, error de más de un disco y disco grande sobre pequeño en la torre de Hanoi de 4 discos), alteraciones estadísticamente significativas del inventario neuropsiquiátrico (ansiedad y depresión), depresión del inventario de Beck y en la prueba de MoCA. En los siguientes cuadros se muestran los factores que no presentaron diferencia significativa (Cuadro 50 -56)

Cuadro 50. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Comorbilidades.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|--------------------------|------|--------|-------|
| Enfermedad periodontal % | 72 | 82 | 0.397 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 51. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Nervios craneales.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|-----------------------|------|--------|-------|
| Olfato identificación | 2 | 1 | 0.174 |
| Gusto identificación | 2 | 2 | 0.260 |

Se muestra la mediana de aciertos en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 52. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Sintomatologías.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|--------------------------------|------|--------|-------|
| Alteración en la sensibilidad% | 25 | 21 | 0.572 |
| Alteración en olfato% | 72 | 81 | 0.185 |
| Alteración en gusto% | 68 | 55 | 0.062 |
| Alteración en la memoria% | 72 | 78 | 0.365 |
| Debilidad muscular % | 39 | 42 | 0.677 |
| Cefalea % | 46 | 37 | 0.179 |
| Disnea % | 30 | 37 | 0.090 |
| Tos % | 16 | 18 | 0.679 |
| Meteorismo% | 52 | 46 | 0.095 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 53. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Inventario neuropsiquiátrico.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|-----------------|------|--------|-------|
| Depresión % | 65 | 57 | 0.476 |
| Ansiedad % | 42 | 41 | 0.912 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 54. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Inventario de depresión de Beck.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|-----------------|---------|---------|-------|
| Beck depresión | | | |
| Mínimo% | Min: 57 | Min: 55 | 0.583 |
| Leve% | L: 20 | L: 26 | |
| Moderado % | Mod: 21 | Mod: 13 | |
| Severo % | Sev: 2 | Sev: 6 | |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 55. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: NEUROPSI.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|-------------------------|---------|--------|-------|
| Dígitos en regresión | | | |
| Normal % | N: 93 | N: 86 | 0.120 |
| Normal Alto % | NA: 6 | NA: 6 | |
| Moderado % | Mod: 1 | Mod: 8 | |
| Detección visual | | | |
| Normal % | N: 80 | N:92 | 0.082 |
| Normal Alto % | NA: 0 | NA:5 | |
| Moderado % | Mod: 20 | Mod:3 | |
| Recencia % | 27 | 33 | 0.083 |
| Fragmentación % | 31 | 45 | 0.111 |
| Micrografía % | 46 | 43 | 0.756 |
| Macrografía % | 40 | 48 | 0.367 |
| Macrografía evocación % | 29 | 38 | 0.256 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Cuadro 56. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Torre de Hanoi 4 discos.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|------------------------------|------|--------|-------|
| Más de un disco % | 39 | 61 | 0.368 |
| Disco grande sobre pequeño % | 41 | 58 | 0.989 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Los factores en los que sí se encontró diferencia significativa entre COVID leve y severo son: la percepción del olfato, la percepción del gusto, astenia, adinamia y la prueba de MoCA (Cuadro 57).

Cuadro 57. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Factores significativos.

| Factor evaluado | Leve | Severo | P |
|--------------------------------|--|--|----------|
| Olfato percepción (mediana) | 3 | 2 | 0.003 |
| Gusto percepción (mediana) | 3 | 2 | 0.033 |
| Astenia % | 6 | 81 | 0.004 |
| Adinamia % | 58 | 76 | 0.009 |
| MoCA % | Normal: 39 Deterioro cognitivo leve: 61 | Normal: 13 Deterioro cognitivo leve: 87 | 0.002 |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en convalecientes leves y severos con el valor de P. Estos resultados se analizaron con la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

Se aplicó la prueba de Ji cuadrada de Pearson a aquellas pruebas que mostraron diferencias significativas (percepción del olfato, percepción del gusto, astenia y adinamia). Comparando los resultados de los casos leves de COVID con respecto al grupo control, se encontró que la percepción del olfato y la astenia presentaron diferencias significativas entre grupos. Al evaluar cada tiempo con respecto al control, se observó una diferencia significativa en los tiempos 1 y 3. Por otro lado, la percepción del gusto no mostró diferencias significativas en la comparación de todos los grupos ni en cada tiempo con respecto al control. En cuanto a la adinamia, se encontraron diferencias significativas tanto en la comparación de grupos como en los tiempos 1, 3 y 12 en con respecto al control (Cuadro 58).

Cuadro 58. Convalecientes COVID leve contra controles.

| Factor evaluado | T1 (P) | T3 (P) | T6 (P) | T12 (P) | Control (P) |
|--------------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| Olfato percepción % (Mediana, RI) | 50, 37.5 (0.019) | 50, 25 (0.006) | 75, 50 (0.122) | 75, 31.25 (0.101) | 100, 50 (<0.001) |
| Gusto percepción % (Mediana, RI) | 50, 25 (0.089) | 50, 50 (0.420) | 75, 50 (0.468) | 87.5, 50 (0.406) | 100, 50 (0.119) |
| Astenia % (Prevalencia) | 84 (0.001) | 60 (0.008) | 50 (0.061) | 54 (0.128) | 25 (<0.001) |
| Adinamia % (Prevalencia) | 82 (0.001) | 58 (0.001) | 31 (0.059) | 48 (0.013) | 15 (<0.001) |

Se muestra el porcentaje de prevalencia en el grupo de convalecientes que presentaron cuadros de COVID leve, a 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento, así como al grupo control; entre paréntesis se muestra el valor de P de cada tiempo con respecto al control. Este valor en el grupo control hace referencia al análisis de todos los grupos. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba Ji cuadrada de Pearson con un nivel de confianza del 95%.

10. DISCUSIÓN

En el presente estudio prospectivo y longitudinal se incluyeron convalecientes post-COVID durante 12 meses de seguimiento, así como un grupo de controles, para evaluar las secuelas asociadas a la infección por SARS-CoV2 con particular enfoque en las afecciones neurológicas y neuropsiquiátricas. En nuestra población de 67 convalecientes, un poco más de dos terceras partes (63%) fueron mujeres, la edad promedio fue de 45 ± 14 , del total un 75% (50) presentaron un cuadro de COVID leve mientras que el 25% (17) tuvieron COVID severo que ameritó hospitalización durante la fase aguda de la infección; además el 15% (10) presentó reinfección de COVID durante el tiempo de seguimiento.

En estudios previos se ha observado que las secuelas post-COVID-19 están asociadas a una inflamación y activación sostenida del sistema inmunológico (Phetsouphanh et al., 2022; Peluso et al., 2021a, Durstenfeld et al., 2022; Peluso et al., 2021 b), lo cual respalda las hipótesis de que el SARS-CoV-2 podría afectar la integridad de la barrera intestinal. Además, se han encontrado niveles elevados de LPS en pacientes con COVID-19 en comparación con individuos sanos, lo que sugiere un posible deterioro de la barrera intestinal y un aumento en la translocación bacteriana (Oliva et al., 2021; Teixeira et al., 2021). Estos hallazgos indican que la afectación en la barrera intestinal puede persistir incluso después de la eliminación del virus, lo cual ha sido respaldado por estudios que reportan alteraciones en la barrera intestinal en pacientes con COVID-19 (Yeoh et al., 2021; Zuo et al., 2020 b).

Como parte de nuestro primer objetivo, cuantificamos los niveles séricos de LPS en la población de estudio. No observamos diferencias significativas entre convalecientes y controles. Probablemente por diversos factores como tamaño de la muestra, heterogeneidad del cuadro de COVID (leve vs severo), así como la sensibilidad de la metodología utilizada para la cuantificación del metabolito (Umoh et al., 2016; Yong et al., 2021)

Existen diversos estudios en los que se observa incremento de niveles séricos de LPS durante la fase aguda de COVID-19, en efecto, Prasad y cols., (2021) reportaron un aumento con un promedio de 140 días de hospitalización, es decir, pacientes COVID con cuadros significativo en niveles circulantes de LPS en individuos moderados a graves. En este estudio se incluyeron 146 pacientes y 47 controles, en los que se analizó el microbioma plasmático (secuenciación del RNA 16S) y marcadores de permeabilidad intestinal como la proteína 2 de unión a ácido graso (FABP2),

peptidoglicano y lipopolisacárido. Se detectaron en ambos grupos, proteobacteria, firmicutes, bacteroides y actinobacteria, sin embargo, el grupo COVID mostró significativa disbiosis con abundancia de actinobacteria, firmicutes y disminución de bacteroidetes, así como elevación significativa de marcadores de permeabilidad intestinal, incluyendo LPS en comparación con los controles (Prasad et al., 2021).

A pesar de que en nuestro estudio no encontramos significancia estadística en LPS, observamos una alta prevalencia de la enfermedad periodontal, así como sobrepeso (incremento en el índice de masa corporal e índice estatura-cintura) en el grupo convaleciente (ver cuadro 1), ambas condiciones son conocidos estados de inflamación crónica de baja intensidad que también se relacionan a disbiosis y consecuentemente con el aumento de LPS en sangre (Amabebe et al., 2020, Amar et al., 2015, Erridge et al., 2007).

Interesantemente, recientemente, se reportó en un estudio con convalecientes post-COVID (entre 90 y 160 días post-infección), que los niveles de LPS y otros marcadores de traslocación bacteriana no tienen diferencias estadísticas respecto de los controles, pero sí los marcadores de traslocación fúngica como el β -glucano. Este polisacárido además de relacionarse con la presencia de disbiosis está directamente involucrado con la activación de receptores NMDA y sus efectos neurotóxicos (Giron et al., 2021). En efecto, los productos fúngicos traslocados son capaces de inducir inflamación y activación inmune por unión a receptores de superficie en células inmunológicas, incluyendo macrófagos, monocitos y células dendríticas para inducir vías de señalización proinflamatoria (Isnard et al., 2021).

La enfermedad periodontal, es un desorden inmunoinflamatorio que comprende un grupo heterogéneo de manifestaciones desde gingivitis a periodontitis y que puede resultar en disbiosis e incluso ser originada por la misma disbiosis. Diversos estudios: observacionales, de intervención y experimentales, evidencian la asociación de enfermedad periodontal con diferentes comorbilidades como aterosclerosis, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria, cáncer entre otros (Falcao & Bullon 2000; Linden et al., 2013).

Tanto la enfermedad periodontal como la obesidad han sido identificados como factores de riesgo para padecer formas graves de COVID-19. Recientemente Anand y cols., (2021) reportaron una alta susceptibilidad a COVID-19 en los casos de enfermedad periodontal (OR 17.65% para gingivitis y 11.75% para periodontitis severa) (Anand et al., 2021). En un estudio Qatarí de casos y controles en el que se incluyeron 568 pacientes, se observó que la periodontitis (moderada a

severa) está asociada con complicaciones de COVID, incluyendo la muerte (OR 8,81), admisión en la UCI (OR 3.54) e incluso necesidad de ventilación mecánica (OR 4.57) (Marouf et al., 2021).

Además, Larvin y cols. (2021) encontraron en pacientes con COVID-19, que la obesidad presentó mayor impacto que la enfermedad periodontal en la infección por SARS-CoV2 y en el desarrollo de la enfermedad durante la fase aguda, relacionándose en mayor grado con la hospitalización y la mortalidad (Larvin et al., 2021).

En una cohorte de pacientes (88 pacientes con obesidad y 176 sin obesidad), luego de 7.2 meses del egreso hospitalario, encontraron mayor prevalencia en fatiga y disnea como síntomas post-COVID, aunque no hubo diferencias significativas en la prevalencia de fatiga, disnea, ansiedad, depresión y limitaciones en las actividades de la vida diaria entre pacientes con o sin obesidad. Sin embargo, la obesidad estuvo asociada de forma independiente a muchos síntomas post-COVID y a peor calidad del sueño (Fernández-de las Peñas et al., 2021). En nuestra población, no hubo diferencias significativas en otros factores de riesgo como diabetes e hipertensión entre controles y convalecientes post-COVID.

Sfera y cols., (2021) sugieren que la infección por COVID-19 puede desencadenar el proceso de senescencia celular endotelial y disbiosis intestinal, lo cual podría contribuir tanto al deterioro de la barrera hematoencefálica como de la barrera intestinal, y potencialmente estar relacionado con el síndrome de fatiga crónica. No obstante, se debe destacar que los datos presentados no ofrecen conclusiones definitivas (Sfera et al., 2021). En nuestro estudio encontramos alta prevalencia de astenia y adinamia. Sin embargo, no encontramos evidencia de que estas condiciones estuvieran relacionadas con la coordinación motora, dado que esta última no presentó alteraciones.

Por otro lado, la vía de degradación del triptófano es una ruta metabólica que juega un papel crucial en la respuesta inmunológica y regulación de la inflamación. En 1978, Lapin demostró que los metabolitos del triptófano podían producir convulsiones cuando se inyectaban directamente en el cerebro de ratones, revelando una actividad neurobiológica específica para estos metabolitos. La desregulación de esta vía se ha asociado con diversos trastornos neurológicos, neuropsiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas (Kruse et al., 2019, Lapin et al., 1978 Schwarcz et al., 2017).

Como parte de nuestros objetivos, se cuantificaron dos metabolitos de esta vía, la quinurenina, que es considerada un indicador del nivel de activación de la vía, y el ácido quinolínico, un metabolito neuroactivo (Kruse et al., 2019).

En nuestra población de estudio no encontramos diferencias significativas en la concentración de quinurenina durante el seguimiento clínico probablemente a la variabilidad interindividual (desviación estándar), excepto al tiempo 12 donde fue significativamente menor que el control. Se realizó una regresión lineal para analizar la concentración de quinurenina en convalecientes con respecto al tiempo. Los resultados de la regresión mostraron una asociación entre las variables con una P altamente significativa (<0.001) con una pendiente negativa, lo que nos sugiere que la activación de la vía del triptófano posiblemente disminuye a lo largo de la fase de convalecencia

Lo anterior, podría sugerir una relación con la disminución de los síntomas persistentes en los sobrevivientes de COVID-19. En un artículo de revisión de Eroğlu y cols., (2021) se resumen evidencias de que la alteración en la absorción y metabolismo del triptófano podría desempeñar un papel relevante. En la COVID-19 se ha observado que los niveles de triptófano en suero son bajos, mientras que los de quinurenina están elevados. Estas alteraciones se han asociado con diversos síntomas, como alteraciones del sueño, cambios en el estado de ánimo, regulación del sueño y fatiga (Eroğlu et al., 2021).

En un estudio realizado Fraser y cols., (2020) sugieren a la quinurenina como un posible biomarcador de diagnóstico y pronóstico para COVID-19. Además, se ha relacionado al LPS con la activación de la Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), disminuyendo la biodisponibilidad de triptófano y aumentando las concentraciones periféricas de quinurenina, lo cual se ha asociado con trastornos depresivos relacionados a inflamación. A su vez, los niveles sostenidos aumentados de producción de quinurenina pueden provocar un aumento en la transmisión de glutamato en el cerebro séptico, lo que resulta en daño neuronal y deterioro cognitivo. (Browne et al., 2022; Fraser et al., 2020; Millischer et al., 2021).

En un modelo murino, se indujo un proceso de sepsis mediante la administración de LPS, lo que provocó alteraciones en la vía del triptófano, evidenciadas por un aumento en los niveles de quinurenina y ácido quinolínico. Además, se encontró una asociación entre los niveles sostenidos de quinurenina en la periferia con el desarrollo de encefalopatía séptica, así como un posterior deterioro cognitivo. También observaron que, al inhibir a la enzima IDO, se reducía la cantidad de microglías activadas, al igual que los niveles de IDO y la relación quinurenina/triptófano dentro del hipocampo (Browne et al., 2022).

Almulla y cols., (2022) realizaron un metaanálisis que incluyó pacientes con un cuadro severo de COVID-19 y encontraron un aumento significativo en los niveles de quinurenina en suero en comparación con un grupo control (Almulla et al., 2022). En nuestra población no se evidenció un aumento con respecto al grupo control, aunque sí una disminución en la concentración de quinurenina en los convalecientes con respecto al tiempo. Esto podría deberse al tamaño de muestra y a la falta de emparejamiento del grupo control con los convalecientes.

La quinurenina también ha sido propuesta como marcador inflamatorio durante la condición posterior a la COVID-19. Bizjak y cols., (2022) mostraron que los valores de quinurenina en pacientes y convalecientes COVID-19, correlacionan con los niveles de IL-6 y PCR, analitos utilizados como marcadores de inflamación. Además, observaron un aumento de quinurenina en personas que presentaban secuelas de COVID-19 en comparación con personas recuperadas de COVID-19 sin presencia de secuelas (Bizjak et al., 2022).

En cuanto al ácido quinolínico, se le han atribuido propiedades neurotóxicas *in vitro*. Esto se ha asociado a su actuación como agonista de los receptores de glutamato, excitando a las neuronas, donde la estimulación exagerada conduce al daño neuronal (Lawler et al., 2021).

En nuestros resultados observamos una disminución significativa de ácido quinolínico en el T3 con respecto al control. En un estudio realizado por Lawler y cols., (2021) observaron un aumento en los niveles de ácido quinolínico en pacientes con un cuadro grave de COVID-19. En el metaanálisis realizado por Almulla y cols., (2022) también reportan resultados significativamente mayores en pacientes con cuadros graves con respecto a controles sanos. Mientras que Marin-Corral y cols., (2021) encontraron niveles más elevados de 3-hidroxiquinurenina en pacientes con cuadros graves en comparación a los de cuadros leves. Si bien, nosotros no cuantificamos este metabolito, un aumento de él, podría sugerir una mayor activación de la enzima quinurenina-3-monooxigenasa, que es determinante para la síntesis de ácido quinolínico (Almulla et al., 2022, Lawler et al., 2021). Por lo tanto, es posible que la diferencia de resultados en nuestra población se deba a que, en su mayoría, los convalecientes cursaron un cuadro leve de COVID-19

Adicionalmente, nos propusimos explorar la posible asociación entre los niveles de quinurenina y ácido quinolínico, indicadores de la actividad de la vía del triptófano, y los niveles de LPS sérico. Para ello, se realizaron regresiones lineales de LPS contra quinurenina y ácido

quinolínico en la muestra de pacientes convalecientes de COVID-19, sin embargo, no se encontraron resultados significativos.

Cysique y cols., (2022) evaluaron el estado cognitivo y su relación con los niveles de quinurenina en un estudio longitudinal que incluyó convalecientes con casos leves a moderados de COVID-19. Ellos observaron una ligera disminución en el rendimiento cognitivo y asociación entre la quinurenina y el ácido quinolínico con el deterioro cognitivo (Cysique et al., 2022).

Para el análisis de esta relación en nuestros datos, se llevó a cabo una correlación de Pearson tanto en el grupo de controles como en el de convalecientes, separando los grupos con base en el resultado de la prueba de MoCA (normal y deterioro cognitivo). En el grupo de participantes con deterioro cognitivo, no se encontró una correlación significativa entre ninguno de los dos analitos. Sin embargo, en el grupo de participantes con un resultado normal en la prueba de MoCA, se observó una correlación mediana positiva (0.638) altamente significativa (<0.001) entre el LPS y la quinurenina. Por otro lado, no se encontró correlación significativa entre el LPS y el ácido quinolínico (-0.381 , $p = 0.108$). También, se realizó una regresión lineal de LPS contra quinurenina en el grupo con resultado normal en el MoCA, obteniendo una p significativa ($p < 0.001$) y un coeficiente de determinación (r cuadrada) de 0.406. Estos hallazgos sugieren que la relación entre los analitos puede estar influenciada por otros factores/mediadores inflamatorios, particularmente en los participantes con deterioro cognitivo, lo cual podría estar enmascarando la relación. Además, la gran variabilidad de la muestra, en el sexo y la severidad de la enfermedad de COVID-19, también puede contribuir a estas diferencias de resultados entre los participantes cognitivamente normales y aquellos con deterioro cognitivo.

En un estudio realizado en un modelo murino se demostró que la administración periférica de LPS promueve un aumento en la concentración de quinurenina y ácido quinolínico, así como un comportamiento depresivo. Otro estudio realizado en humanos mostró un incremento en los niveles de quinurenina y una disminución en los niveles de triptófano, junto con un aumento en la actividad de la enzima IDO, que está implicada en la degradación del triptófano hacia la vía de la quinurenina. Sin embargo, no se encontró cambios significativos en los niveles de ácido quinolínico. Además, se estableció una correlación entre los niveles de quinurenina y ácido quinolínico con los cambios en el estado de ánimo y la presencia de síntomas depresivos (Kruse et al., 2019).

A su vez, la relación quinurenina/triptófano, se ha correlacionado con la gravedad de los pacientes con COVID-19 y su ingreso a la UCI (Cihan et al.,2022). Además, se observó que el tamaño del efecto era mayor en los pacientes con COVID-19 severo/crítico en comparación con aquellos con COVID-19 leve/moderado. Estos resultados respaldan nuestros propios hallazgos, donde también se encontró un tamaño de efecto más bajo en una muestra compuesta principalmente por convalecientes leves de COVID-19 (Almulla et al., 2022).

La evolución de los síntomas neurológicos COVID comienza desde la fase aguda, asociándose a la vía de entrada del virus por el bulbo olfatorio. Actualmente sabemos que el virus puede afectar al sistema nervioso por contacto directo, pero también por afección secundaria tras los efectos sistémicos, como lo es la inflamación (Grisanti et al., 2020).

En nuestra población de estudio, los principales nervios afectados fueron los relacionados con el olfato (I) y el gusto (VII y IX), mediante la aplicación de evaluaciones semi cuantitativas. El olfato, presentó una disminución en la función (percepción T1 y discriminación T1 y T3) con respecto al control. Aunque se observó mejoría en el tiempo, algunos convalecientes no lograron recuperarse incluso en el T12.

La función gustativa también estuvo afectada, si bien, los resultados de la percepción del gusto no son significativos con respecto al control, sí se observamos una disminución en la función. Por otra parte, en la discriminación, observamos que el tiempo 1 se vio disminuido significativamente. Con el tiempo, se notó una recuperación, que no logró acercarse al valor de los controles. Los resultados de las regresiones lineales revelaron una R cuadrada baja, lo que indica que la variabilidad en los cambios de la función gustativa no puede explicarse completamente por el tiempo de convalecencia. Sin embargo, se obtiene alta significancia estadística, lo que sugiere que existe una asociación entre el tiempo y los cambios en la percepción y discriminación del olfato y gusto en los convalecientes. Es importante tener en cuenta que otros factores, como la gravedad de la enfermedad, la respuesta inmune individual y la recuperación del sistema gustativo, podrían contribuir a estas alteraciones.

Moein y cols., (2020) en una cohorte de pacientes COVID demostraron que casi la totalidad de la población de estudio (96%, 96) presentaban alguna disfunción olfatoria cuando fueron admitidos en el hospital durante la fase aguda de la enfermedad, posteriormente 82 pacientes fueron reevaluados a 8 semanas de la infección, encontrando que 61% (50) recuperó (normosmia), 20% (16) microsmia leve, 13% (11) microsmia moderada y 6% (5) microsmia severa, sin embargo,

ninguno de los evaluados tuvo pérdida total o anosmia. (Moein et al., 2020). En contraste, Chee y cols., (2023) reportan que la disfunción olfatoria puede persistir hasta un año después de la infección, y asocian la afección a varios mecanismos, como la neuroinflamación, encefalopatías e hipoxia, así como al daño directo del virus en los nervios olfatorios (Chee et al., 2023).

En otro estudio donde se evaluó la condición olfatoria y gustativa mediante un cuestionario, se informó que el 88.8% (357) de los participantes experimentaron una afectación gustativa, que se manifestaba en forma de reducción o distorsión del gusto. Además, el 44% (19) de los entrevistados que no habían experimentado alteraciones en el gusto sí presentaron alteraciones en el olfato (Lechien et al., 2020). Estos hallazgos concuerdan con nuestros resultados, donde la alteración olfatoria fue más prevalente que la alteración gustativa.

En nuestra población, al comparar los grupos convalecientes de acuerdo con la severidad de COVID (leves vs severos) observamos una diferencia significativa entre la percepción del olfato y del gusto entre ambos grupos, siendo más afectada en el grupo de los severos. Además, al analizar únicamente al grupo de los leves contra el grupo control, la afectación del olfato continuó siendo significativa, mientras que la percepción del gusto no fue significativa estadísticamente. Nuestros datos concuerdan con lo reportado por Grisanti y cols., (2020) quienes observaron alteraciones en olfato y gusto, además de dolor de cabeza y alteraciones en la memoria, que prevalecieron en mayor proporción en personas con la COVID grave (Grisanti et al., 2020).

Dentro de las manifestaciones clínicas post-COVID predominaron alteraciones en nervios craneales (olfato y gusto) ya reportados desde el cuestionario sintomático, además de alteraciones de memoria de trabajo, debilidad muscular, cefalea y depresión/ansiedad en comparación con el grupo control. Estos datos son parecidos en la distribución por sexo y edad a los reportados por Premraj y cols., (2022) quienes realizaron un metaanálisis en el que se incluyeron 10,530 (1458 artículos), el porcentaje de población femenina fue del 59% (edad promedio 52 ± 10 años) sin embargo, en este estudio, las manifestaciones clínicas post-COVID predominantes fueron alteraciones en la memoria y atención principalmente, mientras que la afección de olfato y el gusto fue menos frecuente. Esto podría deberse al análisis realizado para detectar las afecciones. En dicho metaanálisis, la mayoría de los artículos analizados se basaron en un cuestionario clínico y no evaluación clínica neurológica. En nuestros datos se observó que una mayor población presentaba afectación en el olfato y el gusto en comparación con aquellos que reportaron presentarla. Continuando con lo reportado, estos autores encontraron menor porcentaje de secuelas en los

pacientes con COVID leve (no hospitalizados). Además, observaron que las alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas, particularmente ansiedad y depresión incrementaron entre los 3 y 6 meses, siendo más frecuentes a largo plazo (6 meses o más de la infección aguda) (Premraj et al., 2022).

En nuestra población, el grueso de los convalecientes tuvo un cuadro de COVID leve, a pesar de ello observamos que se presentaron frecuentemente afecciones tanto de nervios craneales (olfato/gusto), como compromiso de las funciones cerebrales corticales (por alteraciones de la memoria, depresión, ansiedad), sin variación significativa en el tiempo (alteración de la memoria $P=0.5101$, depresión $P=0.6846$, ansiedad $P=0.8482$).

En otro metaanálisis se reportó que en una población de 47910 pacientes (15 estudios) en la que el 80% tuvo algún síntoma post-COVID a largo plazo. Entre ellos predominaron la fatiga, cefalea y problemas de la atención. Es factible, que las diferencias en la frecuencia y tipo de afección neurológica y neuropsiquiátrica entre estos estudios y nuestros hallazgos se deban a la metodología de evaluación, pero también a la variante viral involucrada (López-León et al., 2021)

Yiriu Ma y cols., (2022) realizaron otro metaanálisis que incluyó un total de 40 estudios y 10,945 casos. Ellos evaluaron diversos síntomas clínicos a los 6 y 12 meses post-infección en pacientes que padecieron COVID severo. Ellos reportaron que los síntomas prevalecían en el tiempo y además se observaba un aumento en el porcentaje de prevalencia en alteración en la sensibilidad (de 6.24 a 17.42), alteración en sueño (de 24.11 a 26.31), depresión (de 20.16 a 27.26), ansiedad (de 25.19 a 29.78) y dificultad para concentrarse (de 22.47 a 29.47), cuando se engloban los síntomas neurológicos, observaron un aumento del 11 al 24% (Ma et al., 2022).

El sexo ha demostrado ser un factor diferencial en la prevalencia de secuelas y el deterioro cognitivo, como se mencionó anteriormente, en nuestra población de estudio predominó la población femenina con un 63%. Además, al analizar las diferencias entre ambos sexos, observamos que los hombres presentaban mayor afectación en la percepción del olfato, menor desempeño en la prueba de MoCA y mayor prevalencia de depresión según los inventarios neuropsiquiátricos y de Beck. Por otro lado, las mujeres se vieron más afectadas por ansiedad.

En un estudio realizado por Pelà y cols., (2022) en el que se incluyeron 89 mujeres y 134 hombres con 5 meses de tiempo transcurrido desde la infección, se informó que las mujeres eran más propensas a experimentar disnea, debilidad, dolor torácico, palpitaciones y trastornos del

sueño, mientras que la mialgia, la tos y los trastornos del sueño no se vieron afectados por el género (Pelà et al., 2022).

Estudios previos han informado de una mayor prevalencia de secuelas en las mujeres, lo cual se ha asociado con la función hormonal, donde los estrógenos y la progesterona podrían influir en la inflamación durante la fase de la enfermedad. Además, se han registrado dimorfismos sexuales en el envejecimiento, donde los hombres son más susceptibles a padecer alteraciones en la memoria a una edad temprana, mientras que las mujeres en etapa post-menopáusica tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, demencia y deterioro cognitivo, lo que podría explicar la diferencia de resultados entre diversos estudios reportados (Bai et al., 2022; Fedotcheva et al., 2022; Rahman et al., 2019).

Otro factor que ha demostrado ser diferencial es la gravedad con la que los pacientes experimentaron la etapa aguda de la COVID-19. Dado lo anterior, se realizó un análisis para identificar diferencias entre los casos leves y severos. Observamos una mayor prevalencia de astenia y adinamia en el grupo de pacientes severos, así como un rendimiento inferior en la prueba de MoCA. Al realizar un análisis comparativo de la astenia y la adinamia entre el grupo de pacientes leves y el grupo control, encontramos que la diferencia persistía incluso en los casos leves. Un estudio realizado por Lund y cols (2021), en el que se incluyeron únicamente a pacientes leves que no requirieron hospitalización durante la etapa aguda de COVID-19, se observó una alta prevalencia de fatiga, disnea y problemas cognitivos entre los 7 y 12 meses post-infección (Lund et al., 2021).

Como parte del último objetivo comparamos la relación de los niveles séricos de LPS, quinurenina y ácido quinolínico con el estado neurológico, neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes. En primer lugar, se analizaron los niveles de LPS, encontrando una correlación significativa baja (0.210) con la alteración en la sensibilidad ($P=0.0034$). Esta información se respalda con estudios previos que han demostrado el papel del LPS en la respuesta inflamatoria/neuro inflamatoria (Catorce et al., 2016, Teixeira et al., 2021) y que éstas a su vez estén favoreciendo la afección en los nervios periféricos sensitivos.

Además, se observaron correlaciones significativas entre los niveles de quinurenina y otras variables clínicas. Estos resultados sugieren que la concentración de quinurenina puede estar asociada con cambios en el índice de masa corporal (0.672, $p = 0.001$), el índice de estatura-cintura (0.600, $p = 0.001$), la astenia (0.298, $p = 0.002$), la adinamia (0.298, $p = 0.001$), la alteración en la

sensibilidad (0.322, $p = 0.001$), la debilidad muscular (0.288, $p = 0.003$), la disnea (0.258, $p = 0.008$), el desempeño en la prueba de MoCA (0.235, $p = 0.003$) y la prueba de detección visual en el NEUROPSI (0.204, $p = 0.039$). Estos resultados apoyan un potencial papel de la quinurenina en la fisiopatología de los síntomas relacionados con la inflamación y el deterioro cognitivo en enfermedades inflamatorias y neuropsiquiátricas (Almulla et al., 2022; Kruse et al., 2019).

Por otro lado, encontramos una correlación significativa entre el ácido quinolínico y la enfermedad periodontal (0.408, $p = 0.023$). Este hallazgo apoya la relación entre la enfermedad periodontal y la inflamación sistémica, como ha sido descrito por otros autores (Chapple et al., 2013). Además, se identificaron correlaciones significativas entre la enfermedad periodontal y síntomas clínicos. Los resultados mostraron una correlación significativa entre la enfermedad periodontal y la astenia (0.329, $p = 0.002$), la adinamia (0.421, $p = 0.001$), la alteración en la sensibilidad (0.264, $p = 0.013$), la alteración en el olfato (0.272, $p = 0.011$), la debilidad muscular (0.245, $p = 0.023$), la recencia (0.375, $p = 0.009$) y la micrografía en la prueba de NEUROPSI (0.295, $p = 0.044$).

Estos resultados sugieren una potencial asociación entre la enfermedad periodontal y la manifestación de diversos síntomas, sugiriendo que la presencia de enfermedad periodontal (disbiosis) puede influir en la aparición de estos síntomas en los participantes, a pesar de que no encontramos diferencias significativas en los niveles de traslocación bacteriana (LPS). Además, aunque la enfermedad periodontal se relaciona directamente con la elevación de LPS (Pussinen et al., 2022) como principal componente en la traslocación bacteriana, existe evidencia de traslocación de otros componentes de microbiota disfuncional particularmente polisacáridos fúngicos (Giron et al., 2021; Isnard et al., 2021) que podrían estar favoreciendo la perpetuación del proceso de inflamación y neuroinflamación.

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta algunas limitaciones que debemos considerar al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño de la muestra es menor a la muestra calculada inicialmente, variabilidad en el sexo con mayor predominio femenino. Además, debido a que algunos participantes abandonaron el protocolo, no pudimos realizar todas las mediciones planificadas. Por último, la falta de emparejamiento entre convalecientes y controles.

12. CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, las asociaciones entre la inflamación sistémica, los niveles de lipopolisacárido (LPS) y quinurenina, así como la presencia de periodontitis y las correlaciones con diversas variables clínicas, resaltan la importancia de investigar y comprender las interacciones entre la respuesta inflamatoria y las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas en los pacientes convalecientes de COVID-19. Aunque se han llevado a cabo diversos estudios sobre la respuesta inflamatoria durante la fase aguda de la enfermedad, resulta igualmente crucial comprender su impacto en la fase de convalecencia, sobre todo por el papel potencial que tienen en la predisposición al desarrollo de procesos de neurodegeneración, que si bien no están descritos aún en la infección por SARS-CoV-2 existen precedentes importantes en la historia de la humanidad con otros virus como el de la influenza.

13. ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Estructura del virus SARS-COV-2..... | 16 |
| Figura 2. Mecanismo de infección de SARS-CoV-2..... | 24 |
| Figura 3. Potenciales rutas de infección neurológica utilizadas por SARS-COV-2. | 25 |
| Figura 4. Estrategia experimental | 32 |

14. ÍNDICE DE CUADROS

| | |
|---|----|
| Cuadro 1. Características de la muestra..... | 41 |
| Cuadro 2. Cuestionario clínico: Síntomas generales..... | 42 |
| Cuadro 3. Cuestionario clínico: Síntomas neurológicos..... | 44 |
| Cuadro 4. Cuestionario clínico: Síntomas Cardio-respiratorios. | 47 |
| Cuadro 5. Cuestionario clínico: Síntomas Gastrointestinales..... | 48 |
| Cuadro 6. Cuestionario clínico: Sintomatologías: Regresión lineal. | 50 |
| Cuadro 7. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Olfato y gusto..... | 51 |
| Cuadro 8. Nervios craneales: Percepción e identificación de olfato y gusto: Regresión lineal | 55 |
| Cuadro 9. Evaluación cognitiva a través de la prueba de MoCA..... | 56 |
| Cuadro 10. Evaluación cognitiva: Clasificación en MoCA test | 56 |
| Cuadro 11. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Orientación. | 57 |
| Cuadro 12. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Atención y concentración..... | 57 |
| Cuadro 13. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Codificación. | 58 |
| Cuadro 14. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Lenguaje..... | 59 |
| Cuadro 15. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Lectura, escritura y cálculo..... | 60 |
| Cuadro 16. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Funciones ejecutivas..... | 61 |
| Cuadro 17. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI, pruebas sin diferencia significativa: Funciones de evocación..... | 62 |
| Cuadro 18. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Dígitos en regresión..... | 63 |
| Cuadro 19. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Detección visual..... | 65 |
| Cuadro 20. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Proceso visoespacial, copiado de figura semicompleja..... | 66 |
| Cuadro 21. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Codificación: Evocación espontánea: Recencia..... | 69 |
| Cuadro 22. Evaluación neuropsicológica: Torre de Hanoi. | 71 |
| Cuadro 23. Evaluación neuropsicológica: Torre de Hanoi: Errores..... | 72 |

| | |
|---|-----|
| Cuadro 24. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico. | 73 |
| Cuadro 25. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico: Regresiones. | 75 |
| Cuadro 26. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario de Beck: Depresión y Ansiedad. | 76 |
| Cuadro 27. Cuantificación de metabolitos: Lipopolisacárido (LPS). | 78 |
| Cuadro 28. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN). | 80 |
| Cuadro 29. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN): Comparación entre grupos. | 82 |
| Cuadro 30. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN): Regresión lineal. | 83 |
| Cuadro 31. Cuantificación de metabolitos: Ácido quinolínico (QUIN). | 83 |
| Cuadro 32. Cuantificación de metabolitos: Ácido quinolínico (QUIN): Comparación entre grupos. | 84 |
| Cuadro 33. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y quinurenina. | 86 |
| Cuadro 34. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y ácido quinolínico. | 87 |
| Cuadro 35. Cuantificación de metabolitos: Tamaño del efecto de LPS, Quinurenina y Ácido quinolínico. | 90 |
| Cuadro 36. Metabolitos de interés: Correlación entre LPS-Quinurenina y LPS-Ácido quinolínico en convalecientes cognitivamente normales. | 90 |
| Cuadro 37. Metabolitos de interés: Regresión lineal de LPS contra quinurenina en convalecientes cognitivamente normales. | 91 |
| Cuadro 38. Metabolitos de interés: Regresión lineal de LPS contra quinurenina en convalecientes con deterioro cognitivo. | 93 |
| Cuadro 39. Metabolitos de interés: Correlación de LPS, quinurenina y ácido quinolínico entre convalecientes cognitivamente sanos contra deterioro cognitivo. | 93 |
| Cuadro 40. Correlación de LPS con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes. | 94 |
| Cuadro 41. Correlación de quinurenina con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes. | 95 |
| Cuadro 42. Correlación de quinurenina con el estado neurocognitivo y neuropsiquiátrico de los convalecientes. | 96 |
| Cuadro 43. Correlación de enfermedad periodontal. | 97 |
| Cuadro 44. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Comorbilidades. | 98 |
| Cuadro 45. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Nervios craneales. | 98 |
| Cuadro 46. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Sintomatologías. | 99 |
| Cuadro 47. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: NEUROPSI. | 100 |
| Cuadro 48. Diferencia entre sexos: Resultados sin diferencias: Torre de Hanoi de 4 discos. | 100 |
| Cuadro 49. Diferencia entre sexos: Factores significativos. | 101 |
| Cuadro 50. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Comorbilidades. | 108 |
| Cuadro 51. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Nervios craneales. | 108 |
| Cuadro 52. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Sintomatologías. | 108 |

| | |
|--|------------|
| Cuadro 53. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Inventario neuropsiquiátrico..... | 109 |
| Cuadro 54. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Inventario de depresión de Beck. | 109 |
| Cuadro 55. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: NEUROPSI. | 110 |
| Cuadro 56. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Resultados sin diferencias: Torre de Hanoi 4 discos. | 110 |
| Cuadro 57. Diferencia entre convalecientes de acuerdo con la severidad clínica: Factores significativos..... | 111 |
| Cuadro 58. Convalecientes COVID leve contra controles..... | 112 |

15. ÍNDICE DE GRÁFICAS

| | |
|--|-----------|
| Gráfica 1. Cuestionario clínico: Síntomas generales: Astenia y adinamia. | 43 |
| Gráfica 2. Cuestionario clínico: Síntomas neurológicos: Alteración en la sensibilidad y debilidad muscular..... | 45 |
| Gráfica 3. Cuestionario clínico: Síntomas generales: Alteración del olfato y gusto. | 46 |
| Gráfica 4. Cuestionario clínico: Síntomas generales: Alteración de la memoria y cefalea. ... | 47 |
| Gráfica 5. Cuestionario Clínico: Síntomas cardio-respiratorios: Disnea y tos. | 48 |
| Gráfica 6. Cuestionario clínico: Síntomas gastrointestinales: Meteorismo. | 49 |
| Gráfica 7. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Olfato percepción. | 52 |
| Gráfica 8. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Olfato identificación..... | 52 |
| Gráfica 9. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Gusto percepción. | 53 |
| Gráfica 10. Evaluación neurológica: Nervios craneales: Gusto identificación..... | 54 |
| Gráfica 11. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Dígitos en regresión..... | 64 |
| Gráfica 12. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Atención y concentración: Detección visual..... | 65 |
| Gráfica 13. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Proceso visoespacial: Macrografía y micrografía..... | 67 |
| Gráfica 14. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Proceso visoespacial: Fragmentación..... | 68 |
| Gráfica 15. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Memoria visoespacial: Macrografía en evocación. | 69 |
| Gráfica 16. Evaluación neuropsicológica: NEUROPSI: Codificación: Evocación espontánea: Recencia. | 70 |
| Gráfica 17. Evaluación neuropsicológica: Torre de Hanoi 4 discos: Errores. | 72 |
| Gráfica 18. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico: Depresión..... | 74 |
| Gráfica 19. Gráfica 19. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario neuropsiquiátrico, ansiedad..... | 75 |
| Gráfica 20. Evaluación neuropsiquiátrica: Inventario de Beck: Depresión..... | 77 |
| Gráfica 21. Cuantificación de metabolitos: Lipopolisacárido (LPS)..... | 79 |
| Gráfica 22. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN)..... | 81 |

| | |
|--|-----|
| Gráfica 23. Cuantificación de metabolitos: Quinurenina (KYN): Regresión lineal. | 82 |
| Gráfica 24. Cuantificación de metabolitos: Ácido quinolínico (QUIN). | 85 |
| Gráfica 25. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y quinurenina. | 86 |
| Gráfica 26. Cuantificación de metabolitos: Relación entre los niveles séricos de lipopolisacárido y ácido quinolínico. | 87 |
| Gráfica 27. Cuantificación de metabolitos: Relación entre ácido quinolínico y quinurenina. | 88 |
| Gráfica 28. Cuantificación de metabolitos: Regresión lineal de la relación entre ácido quinolínico y quinurenina. | 89 |
| Gráfica 29. Metabolitos de interés: Regresión lineal de LPS contra quinurenina en convalecientes cognitivamente normales. | 92 |
| Gráfica 30. Diferencia entre sexos: Olfato percepción. | 102 |
| Gráfica 31. Diferencia entre sexos: MoCA test. | 103 |
| Gráfica 32. Diferencia entre sexos: Depresión, Inventario Neuropsiquiátrico. | 104 |
| Gráfica 33. Diferencia entre sexos: Ansiedad, Inventario Neuropsiquiátrico. | 105 |
| Gráfica 34. Diferencia entre sexos: Depresión, Beck. | 106 |
| Gráfica 35. Diferencia entre sexos: Fragmentación. | 107 |

16. REFERENCIAS

- Almulla, A. F., Supasitthumrong, T., Tunvirachaisakul, C., Algon, A. A. A., Al-Hakeim, H. K., & Maes, M. (2022). The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in COVID-19 and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022 Jul 15;22(1):615. DOI: 10.1186/s12879-022-07582-1
- Alsharif, W., & Qurashi, A. (2021). Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. *Radiology*, 27(2), 682–687. DOI: 10.1016/j.radi.2020.09.010
- Amabebe, E., Robert, F. O., Agbalalah, T., & Orubu, E. S. F. (2020). Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*, 123(10), 1127–1137. DOI: 10.1017/S0007114520000380
- Amar, S., & Engelke, M. (2015). Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis. *Mol. Oral Microbiol.*, 30(3), 171–185. DOI: 10.1111/OMI.12087
- Amruta, N., Chastain, W. H., Paz, M., Solch, R. J., Murray-Brown, I. C., Befeler, J. B., Gressett, T. E., Longo, M. T., Engler-Chiurazzi, E. B., & Bix, G. (2021). SARS-CoV-2 mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 58, 1–15. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2021.02.002
- An, Y. W., Song, S., Li, W. X., Chen, Y. X., Hu, X. P., Zhao, J., Li, Z. W., Jiang, G. Y., Wang, C., Wang, J. C., Yuan, B., & Liu, H. Q. (2021). Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study. *Int. J. Med. Sci.*, 18(1), 176–186. DOI: 10.7150/ijms.50691
- Anand, S., & Mande, S. S. (2018). Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. *Front. Microbiol.*, 9, 2147. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02147
- Andreakos, E., Papadaki, M., & Serhan, C. N. (2021). Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy*, 76(3), 626–628. DOI: 10.1111/all.14595
- Annane, D., Bellissant, E., Bollaert, P. E., Briegel, J., Keh, D., & Kupfer, Y. (2015). Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2015(12), CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub3
- Awadasseid, A., Wu, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2021). SARS-CoV-2 variants evolved during the early stage of the pandemic and effects of mutations on adaptation in Wuhan

- populations. *International journal of biological sciences*, 17(1), 97–106. DOI: 10.7150/ijbs.47827
- Azhideh A. (2020). COVID-19 neurological manifestations. *Int Clin Neurosci J. Shahid Beheshti University Functional Neurosurgery Research Centre*, 7(2), 54. DOI: 10.34172/icnj.2020.01
 - Bai, F., Tomasoni, D., Falcinella, C., Barbanotti, D., Castoldi, R., Mulè, G., ... Monforte, A. D. (2022). Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(4), 611.e9–611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002
 - Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS chemical neuroscience*, 11(7), 995–998. DOI: 10.1021/acscemneuro.0c00122
 - Banks, W. A., Gray, A. M., Erickson, M. A., Salameh, T. S., Damodarasamy, M., Sheibani, N., Reed, M. J. (2015). Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *Journal of neuroinflammation*, 12, 223. DOI: 10.1186/s12974-015-0434-1
 - Bartko, J., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Buchtele, N., Wojta, J., Schabbauer, G., Jilma, B. (2016). Dexamethasone inhibits endotoxin-induced coagulopathy in human lungs. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 14(12), 2471–2477. DOI: 10.1111/jth.13579
 - Awadasseid, A., Wu, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2021). SARS-CoV-2 variants evolved during the early stage of the pandemic and effects of mutations on adaptation in Wuhan populations. *Int J Biol Sci*, 17(1), 97–106. DOI: 10.7150/ijbs.47827
 - Azhideh, A. (2020). COVID-19 neurological manifestations. *Int Clin Neurosci J*, 7(2), 54. DOI: 10.34172/icnj.2020.01
 - Bai, F., Tomasoni, D., Falcinella, C., Barbanotti, D., Castoldi, R., Mulè, G., Augello, M., Mondatore, D., Allegrini, M., Cona, A., Tesoro, D., Tagliaferri, G., Viganò, O., Suardi, E., Tincati, C., Beringheli, T., Varisco, B., Battistini, C. L., Piscopo, K., Vegni, E., Monforte, A. D. (2022). Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective

- cohort study. *Clin Microbiol Infect*, 28(4), 611.e9–611.e16. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.002
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, 11(7), 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
 - Banks, W. A., Gray, A. M., Erickson, M. A., Salameh, T. S., Damodarasamy, M., Sheibani, N., Meabon, J. S., Wing, E. E., Morofuji, Y., Cook, D. G., & Reed, M. J. (2015). Lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier disruption: roles of cyclooxygenase, oxidative stress, neuroinflammation, and elements of the neurovascular unit. *J Neuroinflammation*, 12, 223. DOI: 10.1186/s12974-015-0434-1
 - Bartko, J., Schoergenhofer, C., Schwameis, M., Buchtele, N., Wojta, J., Schabbauer, G., Stiebellehner, L., & Jilka, B. (2016). Dexamethasone inhibits endotoxin-induced coagulopathy in human lungs. *J Thromb Haemost*, 14(12), 2471–2477. DOI: 10.1111/jth.13504
 - Batista, C. R. A., Gomes, G. F., Candelario-Jalil, E., Fiebich, B. L., & de Oliveira, A. C. P. (2019). Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation as a Bridge to Understand Neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 20(9), 2293. DOI: 10.3390/ijms20092293
 - Belančić, A. (2020). Gut microbiome dysbiosis and endotoxemia - Additional pathophysiological explanation for increased COVID-19 severity in obesity. *Obes Med*, 20, 100302. DOI: 10.1016/j.obmed.2020.100302
 - Bizjak, D. A., Stangl, M., Börner, N., Bösch, F., Durner, J., Drunin, G., Buhl, J. L., & Abendroth, D. (2022). Kynurenine serves as useful biomarker in acute, Long- and Post-COVID-19 diagnostics. *Front Immunol*, 13, 1004545. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1004545
 - Blackmon, K., Day, G. S., Powers, H. R., Bosch, W., Prabhakaran, D., Woolston, D., & Pedraza, O. (2022). Neurocognitive Screening in Patients Following SARS-CoV-2 Infection: Tools for Triage. *Res Square*. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1127420/v1
 - Bombón-Albán, P. E. (2021). Síndrome COVID prolongado asociado a «niebla cerebral» [Long COVID syndrome associated brain fog]. *Neurol Argentina*, 13(4), 262–264. DOI: 10.1016/j.neuarg.2021.06.002

- Breton, G., Mendoza, P., Hagglof, T., Oliveira, T. Y., Schaefer-Babajew, D., Gaebler, C., Turroja, M., Hurley, A., Caskey, M., & Nussenzweig, M. C. (2020). Persistent Cellular Immunity to SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv*. DOI: 10.1101/2020.12.08.416636
- Browne, C. A., Clarke, G., Fitzgerald, P., O'Sullivan, J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2022). Distinct post-sepsis induced neurochemical alterations in two mouse strains. *Brain Behav Immun*, 104, 39–53. Advance online publication. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.05.005
- Buford, T. W. (2016). Hypertension and aging. *Ageing Res Rev*, 26, 96–111. DOI: 10.1016/j.arr.2016.01.007
- Cai, S. H., Liao, W., Chen, S. W., Liu, L. L., Liu, S. Y., & Zheng, Z. D. (2020). Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty*, 9(1), 80. DOI: 10.1186/s40249-020-00703-5
- Camargo-Martínez, W., Lozada-Martínez, I., Escobar-Collazos, A., Navarro-Coronado, A., Moscote-Salazar, L., Pacheco-Hernández, A., Janjua, T., & Bosque-Varela, P. (2021). Post-COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. *J Clin Neurosci*, 88, 219–225. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.04.001
- Candelario-Jalil, E., Thompson, J., Taheri, S., Grossetete, M., Adair, J. C., Edmonds, E., Prestopnik, J., Wills, J., & Rosenberg, G. A. (2011). Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. *Stroke*, 42(5), 1345–1350. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600825
- Cardinale, V., Capurso, G., Ianiro, G., Gasbarrini, A., Arcidiacono, P. G., & Alvaro, D. (2020). Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis*, 52(12), 1383–1389. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
- Carpenedo, R., Pittaluga, A., Cozzi, A., Attucci, S., Galli, A., Raiteri, M., & Moroni, F. (2001). Presynaptic kynurenate-sensitive receptors inhibit glutamate release. *Eur J Neurosci*, 13(11), 2141–2147. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01592.x
- Catorce, M. N., & Gevorkian, G. (2016). LPS-induced Murine Neuroinflammation Model: Main Features and Suitability for Pre-clinical Assessment of Nutraceuticals. *Curr Neuropharmacol*, 14(2), 155–164. DOI: 10.2174/1570159x14666151204122017

- Chapple, I. L., Genco, R., & Working Group 2 of the Joint EFP/AAP Workshop (2013). Diabetes and periodontal diseases: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*, 84(4 Suppl), S106–S112. DOI: 10.1902/jop.2013.1340011
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, 395(10223), 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Chen, X., Laurent, S., Onur, O. A., Kleineberg, N. N., Fink, G. R., Schweitzer, F., & Warnke, C. (2021). A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*, 268(2), 392–402. DOI: 10.1007/s00415-020-10067-3
- Chee, Y. J., Fan, B. E., Young, B. E., Dalan, R., & Lye, D. C. (2023). Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *J Med Virol*, 95(1), e28289. DOI: 10.1002/jmv.28289
- Chen, Z., Jalabi, W., Shpargel, K. B., Farabaugh, K. T., Dutta, R., Yin, X., Kidd, G. J., Bergmann, C. C., Stohlman, S. A., & Trapp, B. D. (2012). Lipopolysaccharide-induced microglial activation and neuroprotection against experimental brain injury is independent of hematogenous TLR4. *J Neurosci*, 32(34), 11706–11715. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0730-12.2012
- Cheung, O. Y., Chan, J. W., Ng, C. K., & Koo, C. K. (2004). The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology*, 45(2), 119–124. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01926.x
- Cihan, M., Doğan, Ö., Ceran Serdar, C., Altunçekiç Yıldırım, A., Kurt, C., & Serdar, M. A. (2022). Kynurenine pathway in Coronavirus disease (COVID-19): Potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal*, 36(3), e24257. DOI: 10.1002/jcla.24257
- Collins, Francis. (3 de septiembre de 2020). Citizen Scientists Take on the Challenge of Long-Haul COVID-19. NIH Director's Blog. Recuperado el 3 de enero de 2022, de <https://directorsblog.nih.gov/tag/post-covid-syndrome/>
- Correia, A. O., Feitosa, P. W. G., Moreira, J. L. S., Nogueira, S. Á. R., Fonseca, R. B., & Nobre, M. E. P. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other

coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 37, 27–32. DOI: 10.1016/j.npbr.2020.05.008

- Coutinho, A. E., & Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol*, 335(1), 2–13. DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.005
- Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374, n1648. DOI: 10.1136/bmj.n1648
- Cysique, L. A., Jakabek, D., Bracken, S. G., Allen-Davidian, Y., Heng, B., Chow, S., Dehghani, M., Pires, A. S., Darley, D. R., Byrne, A., Phetsouphanh, C., Kelleher, A., Dore, G. J., Matthews, G. V., Guillemin, G. J., & Brew, B. J. (2022). Post-acute COVID-19 cognitive impairment and decline uniquely associate with kynurenine pathway activation: A longitudinal observational study. medRxiv. DOI: 10.1101/2022.06.07.22276020
- Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., Grifoni, A., Ramirez, S. I., Haupt, S., Frazier, A., Nakao, C., Rayaprolu, V., Rawlings, S. A., Peters, B., Krammer, F., Simon, V., Saphire, E. O., Smith, D. M., Weiskopf, D., Sette, A., & Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529), eabf4063. DOI: 10.1126/science.abf4063
- Dang, A. T., & Marsland, B. J. (2019). Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*, 12(4), 843–850. DOI: 10.1038/s41385-019-0160-6
- Davis, I., & Liu, A. (2015). What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother*, 15(7), 719–721. DOI: 10.1586/14737175.2015.1049999
- Dewanjee, S., Vallamkondu, J., Kalra, R. S., Puvvada, N., Kandimalla, R., & Reddy, P. H. (2021). Emerging COVID-19 Neurological Manifestations: Present Outlook and Potential Neurological Challenges in COVID-19 Pandemic. *Mol Neurobiol*, 58(9), 4694–4715. DOI: 10.1007/s12035-021-02450-6
- Dhand, N. K., & Khatkar, M. S. (2014). Statulator: An online statistical calculator. Sample Size Calculator for Estimating a Single Mean. Accessed 16 November 2020 at <http://statulator.com/SampleSize/ss1M.html>
- Dhar, D., & Mohanty, A. (2020). Gut microbiota and Covid-19 - possible link and implications. *Virus Res*, 285, 198018. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198018

- Diamond, M. S., & Kanneganti, T. D. (2022). Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*, 23(2), 165–176. DOI: 10.1038/s41590-021-01091-0
- Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., & Chrissobolis, S. (2014). Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int*, 2014, 406960. DOI: 10.1155/2014/406960
- Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S., Taylor, M., Adriano, A., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Domen, J., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeflang, M. M., McInnes, M. D., Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3), CD013705. DOI: 10.1002/14651858.CD013705.pub2
- Doty, R. L. (2022). Olfactory dysfunction in COVID-19: pathology and long-term implications for brain health. *Trends Mol Med*, 28(9), 781–794. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.06.005
- Durstenfeld, M. S., Peluso, M. J., Kelly, J. D., Win, S., Swaminathan, S., Li, D., Arechiga, V. M., Zepeda, V., Sun, K., Shao, S., Hill, C., Arreguin, M. I., Lu, S., Hoh, R., Tai, V., Chenna, A., Yee, B. C., Winslow, J. W., Petropoulos, C. J., Kornak, J., Hsue, P. Y. (2022). Role of antibodies, inflammatory markers, and echocardiographic findings in postacute cardiopulmonary symptoms after SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*, 7(10), e157053. DOI: 10.1172/jci.insight.157053
- Ellul, M. A., Benjamin, L., Singh, B., Lant, S., Michael, B. D., Easton, A., Kneen, R., Defres, S., Sejvar, J., & Solomon, T. (2020). Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*, 19(9), 767–783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
- Erhardt, S., Blennow, K., Nordin, C., Skogh, E., Lindström, L. H., & Engberg, G. (2001). Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, 313(1-2), 96–98. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02242-x
- Eroğlu, İ., Eroğlu, B. Ç., & Güven, G. S. (2021). Altered tryptophan absorption and metabolism could underlie long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutrition*, 90, 111308. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111308

- Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M., & Webb, D. J. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr*, 86(5), 1286–1292. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1286
- Espinosa, A., Meneses, G., Chavarría, A., Mancilla, R., Pedraza-Chaverri, J., Fleury, A., Bárcena, B., Pérez-Osorio, I. N., Besedovsky, H., Arauz, A., Fragoso, G., & Sciutto, E. (2020). Intranasal Dexamethasone Reduces Mortality and Brain Damage in a Mouse Experimental Ischemic Stroke Model. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1907–1918. DOI: 10.1007/s13311-020-00884-9
- Falcao, A., & Bullón, P. (2019). A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontol 2000*, 79(1), 117–128. DOI: 10.1111/prd.12249
- Fedotcheva, T. A., Fedotcheva, N. I., & Shimanovsky, N. L. (2022). Progesterone as an Anti-Inflammatory Drug and Immunomodulator: New Aspects in Hormonal Regulation of the Inflammation. *Biomolecules*, 12(9), 1299. DOI: 10.3390/biom12091299
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G., & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 92, 55–70. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.06.009
- Figliozzi, S., Masci, P. G., Ahmadi, N., Tondi, L., Koutli, E., Aimo, A., Stamatelopoulos, K., Dimopoulos, M. A., Caforio, A. L. P., & Georgiopoulos, G. (2020). Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 50(10), e13362. DOI: 10.1111/eci.13362
- Filatov, A., Sharma, P., Hindi, F., & Espinosa, P. S. (2020). Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*, 12(3), e7352. DOI: 10.7759/cureus.7352
- Forero Argüello, H., Hernández Martínez, A., Lobo Moncada, D., García Bohórquez, D. F., & Fajardo Rivera, J. E. (2021). Caracterización y fisiopatología del Sars-Cov-2, Revisión de la literatura actual. *Médicas UIS*, 34(2), 61–75. Recuperado de <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/12659>
- Fraser, D. D., Slessarev, M., Martin, C. M., Daley, M., Patel, M. A., Miller, M. R., Patterson, E. K., O’Gorman, D. B., Gill, S. E., Wishart, D. S., Mandal, R., & Cepinskas, G.

- (2020). Metabolomics Profiling of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: Identification of Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Crit Care Explor*, 2(10), e0272. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000272
- Fujigaki, H., Yamamoto, Y., & Saito, K. (2017). L-Tryptophan-kynurenine pathway enzymes are therapeutic target for neuropsychiatric diseases: Focus on cell type differences. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 264–274. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.01.011
 - Gallucci, G., Santucci, N., Díaz, A., Bongiovanni, B., Bértola, D., Gardeñez, W., Rassetto, M., Bay, M. L., Bottasso, O., & D'Attilio, L. (2021). Increased levels of circulating LPS during Tuberculosis prevails in patients with advanced pulmonary involvement. *PLoS One*, 16(9), e0257214. DOI: 10.1371/journal.pone.0257214
 - Geisler, S., Lytton, S. D., Toan, N. L., Nghia, T. H., Nam, N. M., Hung, H. V., Son, N. T., Anh, D. T., Tuyen, H. T., Tien, T. V., Quyet, D., Van Tong, H., Hoan, N. X., Song, L. H., Pallerla, S. R., Gostner, J. M., Fuchs, D., & Velavan, T. P. (2020). Neopterin levels and Kyn/Trp ratios were significantly increased in dengue virus patients and subsequently decreased after recovery. *Int J Infect Dis*, 91, 162–168. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.12.005
 - Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*, 127, 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362
 - Girard, T. D., Thompson, J. L., Pandharipande, P. P., Brummel, N. E., Jackson, J. C., Patel, M. B., Hughes, C. G., Chandrasekhar, R., Pun, B. T., Boehm, L. M., Elstad, M. R., Goodman, R. B., Bernard, G. R., Dittus, R. S., & Ely, E. W. (2018). Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 6(3), 213–222. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6
 - Giron, L. B., Peluso, M. J., Ding, J., Kenny, G., Zilberstein, N. F., Koshy, J., Hong, K. Y., Rasmussen, H., Miller, G. E., Bishehsari, F., Balk, R. A., Moy, J. N., Hoh, R., Lu, S., Goldman, A. R., Tang, H. Y., Yee, B. C., Chenna, A., Winslow, J. W., Petropoulos, C. J., & Abdel-Mohsen, M. (2022). Markers of fungal translocation are elevated during post-acute sequelae of SARS-CoV-2 and induce NF- κ B signaling. *JCI Insight*, 7(15), e160989. DOI: 10.1172/jci.insight.160989

- Gudowska-Sawczuk, M., & Mroczko, B. (2021). The Role of Neuropilin-1 (NRP-1) in SARS-CoV-2 Infection: Review. *J Clin Med*, 10(13), 2772. DOI: 10.3390/jcm10132772
- Guidon, A. C., & Amato, A. A. (2020). COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*, 94(22), 959–969. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009566
- Gutsol, A. A., Sokhnevich, N. A., Seledtsov, V. I., & Litvinova, L. S. (2013). Dexamethasone effects on activation and proliferation of immune memory T cells. *Bull Exp Biol Med*, 155(4), 474–476. DOI: 10.1007/s10517-013-2182-5
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*, 382(23), 2268–2270. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
- Heming, M., Li, X., Räuber, S., Mausberg, A. K., Börsch, A. L., Hartlehnert, M., Singhal, A., Lu, I. N., Fleischer, M., Szepanowski, F., Witzke, O., Brenner, T., Dittmer, U., Yosef, N., Kleinschnitz, C., Wiendl, H., Stettner, M., & Meyer Zu Hörste, G. (2021). Neurological Manifestations of COVID-19 Feature T Cell Exhaustion and Dedifferentiated Monocytes in Cerebrospinal Fluid. *Immunity*, 54(1), 164–175.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.12.011
- Herridge, M. S., Moss, M., Hough, C. L., Hopkins, R. O., Rice, T. W., Bienvenu, O. J., & Azoulay, E. (2016). Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*, 42(5), 725–738. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8
- Heyes, M. P., Kim, P., & Markey, S. P. (1988). Systemic lipopolysaccharide and pokeweed mitogen increase quinolinic acid content of mouse cerebral cortex. *J Neurochem*, 51(6), 1946–1948. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb01183.x
- Heyes, M. P., Quearry, B. J., & Markey, S. P. (1989). Systemic endotoxin increases L-tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, 3-hydroxykynurenine and quinolinic acid content of mouse cerebral cortex. *Brain Research*, 491(1), 173–179. DOI: 10.1016/0006-8993(89)90101-7
- Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021).

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z. L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7
- Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2021). The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(1), 250–256. DOI: 10.1002/jmv.26232
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*, 397(10270), 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142
- Isidori, A. M., Arnaldi, G., Boscaro, M., Falorni, A., Giordano, C., Giordano, R., Pivonello, R., Pofi, R., Hasenmajer, V., Venneri, M. A., Sbardella, E., Simeoli, C., Scaroni, C., & Lenzi, A. (2020). COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(8), 1141–1147. DOI: 10.1007/s40618-020-01266-w
- Isnard, S., Lin, J., Bu, S., Fombuena, B., Royston, L., & Routy, J. P. (2021). Gut Leakage of Fungal-Related Products: Turning Up the Heat for HIV Infection. *Frontiers in Immunology*, 12, 656414. DOI: 10.3389/fimmu.2021.656414
- Jiang, W., Luo, Z., Stephenson, S., Li, H., Di Germanio, C., Norris, P. J., Fuchs, D., Zetterberg, H., Gisslen, M., & Price, R. W. (2021). Cerebrospinal Fluid and Plasma Lipopolysaccharide Levels in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and Associations With Inflammation, Blood-Brain Barrier Permeability, and Neuronal Injury. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(9), 1612–1620. DOI: 10.1093/infdis/jiaa765

- Jin, H., Hong, C., Chen, S., Zhou, Y., Wang, Y., Mao, L., Li, Y., He, Q., Li, M., Su, Y., Wang, D., Wang, L., & Hu, B. (2020). Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*, 5(2), 146–151. DOI: 10.1136/svn-2020-000382
- Jin, M., & Tong, Q. (2020). Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1618–1620. DOI: 10.3201/eid2607.200445
- Jongen, P. J., Stavrakaki, I., Voet, B., Hoogervorst, E., van Munster, E., Linssen, W. H., Sinnige, L. G., Verhagen, W. I., Visser, L. H., van der Kruijk, R., Verheul, F., Boringa, J., Heerings, M., Gladdines, W., Lönnqvist, F., & Gaillard, P. (2016). Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. *Journal of Neurology*, 263(8), 1641–1651. DOI: 10.1007/s00415-016-8183-3
- K., & Harkin, A. (2017). Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 307–323. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.004
- Kempuraj, D., Selvakumar, G. P., Ahmed, M. E., Raikwar, S. P., Thangavel, R., Khan, A., Zaheer, S. A., Iyer, S. S., Burton, C., James, D., & Zaheer, A. (2020). COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *The Neuroscientist*, 26(5–6), 402–414. DOI: 10.1177/1073858420941476
- Koch, R. M., Diavatopoulos, D. A., Ferwerda, G., Pickkers, P., de Jonge, M. I., & Kox, M. (2018). The endotoxin-induced pulmonary inflammatory response is enhanced during the acute phase of influenza infection. *Intensive Care Medicine Experimental*, 6(1), 15. DOI: 10.1186/s40635-018-0182-5
- Kozlov, E. M., Ivanova, E., Grechko, A. V., Wu, W. K., Starodubova, A. V., & Orekhov, A. N. (2021). Involvement of Oxidative Stress and the Innate Immune System in SARS-CoV-2 Infection. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 9(1), 17. DOI: 10.3390/diseases9010017
- Krey, L., Huber, M. K., Höglinger, G. U., & Wegner, F. (2021). Can SARS-CoV-2 Infection Lead to Neurodegeneration and Parkinson's Disease? *Brain Sciences*, 11(12), 1654. DOI: 10.3390/brainsci11121654

- Krishnan, A., Hamilton, J. P., Alqahtani, S. A., & Woreta, T. A. (2021). A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Internal and Emergency Medicine*, 16(4), 815–830. DOI: 10.1007/s11739-020-02616-5
- Kruglikov, I. L., Shah, M., & Scherer, P. E. (2020). Obesity and diabetes as comorbidities for COVID-19: Underlying mechanisms and the role of viral-bacterial interactions. *eLife*, 9, e61330. DOI: 10.7554/eLife.61330
- Kruse, J. L., Cho, J. H., Olmstead, R., Hwang, L., Faull, K., Eisenberger, N. I., & Irwin, M. R. (2019). Kynurenine metabolism and inflammation-induced depressed mood: A human experimental study. *Psychoneuroendocrinology*, 109, 104371. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.104371
- Kucukkarapinar, M., Yay-Pence, A., Yildiz, Y., Buyukkoruk, M., Yaz-Aydin, G., Devenci-Bulut, T. S., Gulbahar, O., Senol, E., & Candansayar, S. (2022). Psychological outcomes of COVID-19 survivors at sixth months after diagnosis: The role of kynurenine pathway metabolites in depression, anxiety, and stress. *Journal of Neural Transmission*, 129(8), 1077–1089. DOI: 10.1007/s00702-022-02525-1
- Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 353. DOI: 10.1186/s12967-020-02520-8
- Lai, C. C., Ko, W. C., Lee, P. I., Jean, S. S., & Hsueh, P. R. (2020). Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106024. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106024
- Lapin I. P. (1978). Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *Journal of Neural Transmission*, 42(1), 37–43. DOI: 10.1007/BF01262727
- Lara-Espinosa, J. V., Arce-Aceves, M. F., Mata-Espinosa, D., Barrios-Payán, J., Marquina-Castillo, B., & Hernández-Pando, R. (2021). The Therapeutic Effect of Intranasal Administration of Dexamethasone in Neuroinflammation Induced by Experimental Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5997. DOI: 10.3390/ijms22115997

- Larvin, H., Wilmott, S., Kang, J., Aggarwal, V. R., Pavitt, S., & Wu, J. (2021). Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *Journal of Dental Research*, 100(11), 1228–1235. DOI: 10.1177/00220345211029638
- Lawler, N. G., Gray, N., Kimhofer, T., Boughton, B., Gay, M., Yang, R., Morillon, A. C., Chin, S. T., Ryan, M., Begum, S., Bong, S. H., Coudert, J. D., Edgar, D., Raby, E., Pettersson, S., Richards, T., Holmes, E., Whiley, L., & Nicholson, J. K. (2021). Systemic Perturbations in Amine and Kynurenine Metabolism Associated with Acute SARS-CoV-2 Infection and Inflammatory Cytokine Responses. *Journal of Proteome Research*, 20(5), 2796–2811. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00052
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siaty, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(8), 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
- Leonardi, M., Padovani, A., & McArthur, J. C. (2020). Neurological Manifestations Associated with COVID-19: A Review and a Call for Action. *Journal of Neurology*, 267(6), 1573–1576. DOI: 10.1007/s00415-020-09896-z
- Leung, T. Y. M., Chan, A. Y. L., Chan, E. W., Chan, V. K. Y., Chui, C. S. L., Cowling, B. J., Gao, L., Ge, M. Q., Hung, I. F. N., Ip, M. S. M., Ip, P., Lau, K. K., Lau, C. S., Lau, L. K. W., Leung, W. K., Li, X., Luo, H., Man, K. K. C., Ng, V. W. S., Siu, C. W., ... Wong, I. C. K. (2020). Short- and Potential Long-Term Adverse Health Outcomes of COVID-19: A Rapid Review. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 2190–2199. DOI: 10.1080/22221751.2020.1825914
- Li, Z., Liu, T., Yang, N., Han, D., Mi, X., Li, Y., Liu, K., Vuylsteke, A., Xiang, H., & Guo, X. (2020). Neurological Manifestations of Patients with COVID-19: Potential Routes of SARS-CoV-2 Neuroinvasion from the Periphery to the Brain. *Frontiers of Medicine*, 14(5), 533–541. DOI: 10.1007/s11684-020-0786-5

- Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infectious Diseases of Poverty*, 9(1), 45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x
- Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal Systemic Associations: Review of the Evidence. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(Suppl 14), S8–S19. DOI: 10.1111/jcpe.12064
- Linderholm, K. R., Skogh, E., Olsson, S. K., Dahl, M. L., Holtze, M., Engberg, G., Samuelsson, M., & Erhardt, S. (2012). Increased Levels of Kynurenine and Kynurenic Acid in the CSF of Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 426–432. DOI: 10.1093/schbul/sbq086
- Lindlau, A., Widmann, C. N., Putensen, C., Jessen, F., Semmler, A., & Heneka, M. T. (2015). Predictors of Hippocampal Atrophy in Critically Ill Patients. *European Journal of Neurology*, 22(2), 410–415. DOI: 10.1111/ene.12443
- Lionetto, L., Ulivieri, M., Capi, M., De Bernardini, D., Fazio, F., Petrucca, A., Pomes, L. M., De Luca, O., Gentile, G., Casolla, B., Curto, M., Salerno, G., Schillizzi, S., Torre, M. S., Santino, I., Rocco, M., Marchetti, P., Aceti, A., & Ricci, A. (2021). Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1867(3), 166042. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.166042
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A., & Villapol, S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*, 2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
- Lovelace, M. D., Varney, B., Sundaram, G., Lennon, M. J., Lim, C. K., Jacobs, K., Guillemin, G. J., & Brew, B. J. (2017). Recent evidence for an expanded role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 373–388. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.03.024
- Lu, L., Xiong, W., Liu, D., Liu, J., Yang, D., Li, N., Mu, J., Guo, J., Li, W., Wang, G., Gao, H., Zhang, Y., Lin, M., Chen, L., Shen, S., Zhang, H., Sander, J. W., Luo, J., Chen, S., & Zhou, D. (2020). New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus

- disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*, 61(6), e49–e53. DOI: 10.1111/epi.16524
- Lu, Q., Zhu, Z., Tan, C., Zhou, H., Hu, Y., Shen, G., Zhu, P., Yang, G., & Xie, X. (2021). Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. *International Journal of Clinical Practice*, 75(9), e14462. DOI: 10.1111/ijcp.14462
 - Luca, M., Di Mauro, M., & Luca, A. (2019). Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression, and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 4730539. DOI: 10.1155/2019/4730539
 - Lund, L. C., Hallas, J., Nielsen, H., Koch, A., Mogensen, S. H., Brun, N. C., Christiansen, C. F., Thomsen, R. W., & Pottegård, A. (2021). Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: A Danish population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(10), 1373–1382. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5
 - Ma, L., Xu, B., Wang, W., Deng, W., & Ding, M. (2009). Analysis of tryptophan catabolism in HBV patients by HPLC with programmed wavelength ultraviolet detection. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 405(1-2), 94–96. DOI: 10.1016/j.cca.2009.04.009
 - Machado, C., DeFina, P. A., Chinchilla, M., Machado, Y., & Machado, Y. (2020). Brainstem Dysfunction in SARS-COV-2 Infection can be a Potential Cause of Respiratory Distress. *Neurology India*, 68(5), 989–993. DOI: 10.4103/0028-3886.299165
 - Majumder, J., & Minko, T. (2021). Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS Journal*, 23(1), 14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2
 - Mangge, H., Herrmann, M., Meinitzer, A., Pailer, S., Curcic, P., Sloup, Z., Holter, M., & Prüller, F. (2021). Increased Kynurenine Indicates a Fatal Course of COVID-19. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(12), 1960. DOI: 10.3390/antiox10121960
 - Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

- Marín-Corral, J., Rodríguez-Morató, J., Gomez-Gomez, A., Pascual-Guardia, S., Muñoz-Bermúdez, R., Salazar-Degracia, A., Pérez-Terán, P., Restrepo, M. I., Khymenets, O., Haro, N., Masclans, J. R., & Pozo, O. J. (2021). Metabolic Signatures Associated with Severity in Hospitalized COVID-19 Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4794. DOI: 10.3390/ijms22094794
- Marouf, N., Cai, W., Said, K. N., Daas, H., Diab, H., Chinta, V. R., Hssain, A. A., Nicolau, B., Sanz, M., & Tamimi, F. (2021). Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 48(4), 483–491. DOI: 10.1111/jcpe.13435
- Martínez-Rojas, M. A., Vega-Vega, O., & Bobadilla, N. A. (2020). Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*, 318(6), F1454–F1462. DOI: 10.1152/ajprenal.00160.2020
- McAbee, G. N., Brosgol, Y., Pavlakis, S., Agha, R., & Gaffoor, M. (2020). Encephalitis associated with COVID-19 infection in an 11-year-old child. *Pediatr Neurol*, 109, 94. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013
- Mehmood, I., Ijaz, M., Ahmad, S., Ahmed, T., Bari, A., Abro, A., Allemailem, K. S., Almatroudi, A., & Tahir Ul Qamar, M. (2021). SARS-CoV-2: An update on genomics, risk assessment, potential therapeutics and vaccine development. *Int J Environ Res Public Health*, 18(4), 1626. DOI: 10.3390/ijerph18041626
- Meneses, G., Cárdenas, G., Espinosa, A., Rassy, D., Pérez-Osorio, I. N., Bárcena, B., Fleury, A., Besedovsky, H., Fragoso, G., & Scitutto, E. (2019). Sepsis: Developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury. *Ann N Y Acad Sci*, 1437(1), 43–56. DOI: 10.1111/nyas.13985
- Meneses, G., Gevorkian, G., Florentino, A., Bautista, M. A., Espinosa, A., Acero, G., Díaz, G., Fleury, A., Pérez Osorio, I. N., Del Rey, A., Fragoso, G., Scitutto, E., & Besedovsky, H. (2017). Intranasal delivery of dexamethasone efficiently controls LPS-induced murine neuroinflammation. *Clin Exp Immunol*, 190(3), 304–314. DOI: 10.1111/cei.13018
- Millischer, V., Heinzl, M., Faka, A., Resl, M., Trepci, A., Klammer, C., Egger, M., Dieplinger, B., Clodi, M., & Schwieler, L. (2021). Intravenous administration of LPS activates the kynurenine pathway in healthy male human subjects: A prospective placebo-

- controlled cross-over trial. *J Neuroinflammation*, 18(1), 158. DOI: 10.1186/s12974-021-02196-x
- Mitrani, R. D., Dabas, N., & Goldberger, J. J. (2020). COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*, 17(11), 1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026
 - Moein, S. T., Hashemian, S. M., Tabarsi, P., & Doty, R. L. (2020). Prevalence and reversibility of smell dysfunction measured psychophysically in a cohort of COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*, 10(10), 1127–1135. DOI: 10.1002/alr.22680
 - Mongioì, L. M., Barbagallo, F., Condorelli, R. A., Cannarella, R., Aversa, A., La Vignera, S., & Calogero, A. E. (2020). Possible long-term endocrine-metabolic complications in COVID-19: Lesson from the SARS model. *Endocrine*, 68(3), 467–470. DOI: 10.1007/s12020-020-02349-7
 - Monroy-Gómez, J., & Torres-Fernández, O. (2020). Effects of the severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on the nervous system. What can we expect from SARS -CoV-2?. *Biomedica*, 40(Supl. 2), 173–179. DOI: 10.7705/biomedica.5682
 - Morassi, M., Bagatto, D., Cobelli, M., D'Agostini, S., Gigli, G. L., Bnà, C., & Vogrig, A. (2020). Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: Case series. *J Neurol*, 267(8), 2185–2192. DOI: 10.1007/s00415-020-09885-2
 - Morris, S. B., Schwartz, N. G., Patel, P., Abbo, L., Beauchamps, L., Balan, S., Lee, E. H., Paneth-Pollak, R., Geevarughese, A., Lash, M. K., Dorsinville, M. S., Ballen, V., Eiras, D. P., Newton-Cheh, C., Smith, E., Robinson, S., Stogsdill, P., Lim, S., Fox, S. E., ... Godfred-Cato, S. (2020). Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(40), 1450–1456. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1
 - Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*, 54(2), 159–163. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022
 - Németh, H., Toldi, J., & Vécsei, L. (2005). Role of kynurenines in the central and peripheral nervous systems. *Curr Neurovasc Res*, 2(3), 249–260. DOI: 10.2174/1567202054368326

- Neu, U., & Mainou, B. A. (2020). Virus interactions with bacteria: Partners in the infectious dance. *PLoS Pathog*, 16(2), e1008234. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008234
- Niazkar, H. R., Zibaee, B., Nasimi, A., & Bahri, N. (2020). The neurological manifestations of COVID-19: A review article. *Neurol Sci*, 41(7), 1667–1671. DOI: 10.1007/s10072-020-04486-3
- Nilsson, L. K., Linderholm, K. R., Engberg, G., Paulson, L., Blennow, K., Lindström, L. H., Nordin, C., Karanti, A., Persson, P., & Erhardt, S. (2005). Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 80(2-3), 315–322. DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.013
- O'Farrell, K., & Harkin, A. (2017). Stress-related regulation of the kynurenine pathway: Relevance to neuropsychiatric and degenerative disorders. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 307–323. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.004
- Ogega, C. O., Skinner, N. E., Blair, P. W., Park, H. S., Littlefield, K., Ganesan, A., Dhakal, S., Ladiwala, P., Antar, A. A., Ray, S. C., Betenbaugh, M. J., Pekosz, A., Klein, S. L., Manabe, Y. C., Cox, A. L., & Bailey, J. R. (2021). Durable SARS-CoV-2 B cell immunity after mild or severe disease. *J Clin Invest*, 131(7), e145516. DOI: 10.1172/JCI145516
- Ojo, A. S., Balogun, S. A., Williams, O. T., & Ojo, O. S. (2020). Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*, 2020, 6175964. DOI: 10.1155/2020/6175964
- Oliva, A., Cammisotto, V., Cangemi, R., Ferro, D., Miele, M. C., De Angelis, M., Cancelli, F., Pignatelli, P., Venditti, M., Pugliese, F., Mastroianni, C. M., & Violi, F. (2021). Low-Grade Endotoxemia and Thrombosis in COVID-19. *Clin Transl Gastroenterol*, 12(6), e00348. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000348
- Olney, J. W., Labruyere, J., Wang, G., Wozniak, D. F., Price, M. T., & Sesma, M. A. (1991). NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science (New York, N.Y.)*, 254(5037), 1515–1518. DOI: 10.1126/science.1835799
- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (2006). Evaluación del funcionamiento cognoscitivo presentación de un instrumento de evaluación neuropsicológica breve en Español (NEUROPSI). *Manual Moderno MM*.
- Ouyang, W., Xie, T., Fang, H., Gao, C., Stantchev, T., Clouse, K. A., Yuan, K., Ju, T., & Frucht, D. M. (2021). Variable Induction of Pro-Inflammatory Cytokines by Commercial

- SARS CoV-2 Spike Protein Reagents: Potential Impacts of LPS on In Vitro Modeling and Pathogenic Mechanisms In Vivo. *Int J Mol Sci*, 22(14), 7540. DOI: 10.3390/ijms22147540
- Pandharipande, P. P., Girard, T. D., & Ely, E. W. (2014). Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*, 370(2), 185–186. DOI: 10.1056/NEJMc1313886
 - Parolin, M., Parisotto, M., Zanchetta, F., Sartorato, P., & De Menis, E. (2021). Coronaviruses and Endocrine System: A Systematic Review on Evidence and Shadows. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 21(7), 1242–1251. DOI: 10.2174/1871530320666200905123332
 - Pastor Rojo, O., López San Román, A., Albéniz Arbizu, E., de la Hera Martínez, A., Ripoll Sevillano, E., & Albillos Martínez, A. (2007). Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 13(3), 269–277. DOI: 10.1002/ibd.20019
 - Pei, G., Zhang, Z., Peng, J., Liu, L., Zhang, C., Yu, C., Ma, Z., Huang, Y., Liu, W., Yao, Y., Zeng, R., & Xu, G. (2020). Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol*, 31(6), 1157–1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276
 - Pelà, G., Goldoni, M., Solinas, E., Cavalli, C., Tagliaferri, S., Ranzieri, S., Frizzelli, A., Marchi, L., Mori, P. A., Majori, M., Aiello, M., Corradi, M., & Chetta, A. (2022). Sex-Related Differences in Long-COVID-19 Syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*, 31(5), 620–630. DOI: 10.1089/jwh.2021.0411
 - Peluso, M. J., Sans, H. M., Forman, C. A., Nylander, A. N., Ho, H. E., Lu, S., Goldberg, S. A., Hoh, R., Tai, V., Munter, S. E., Chenna, A., Yee, B. C., Winslow, J. W., Petropoulos, C. J., Martin, J. N., Kelly, J. D., Durstenfeld, M. S., Hsue, P. Y., Hunt, P. W., ... Deeks, S. G. (2022). Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 9(5), e200003. DOI: 10.1212/NXI.0000000000200003 (b)
 - Peluso, M. J., Lu, S., Tang, A. F., Durstenfeld, M. S., Ho, H. E., Goldberg, S. A., Forman, C. A., Munter, S. E., Hoh, R., Tai, V., Chenna, A., Yee, B. C., Winslow, J. W., Petropoulos, C. J., Greenhouse, B., Hunt, P. W., Hsue, P. Y., Martin, J. N., Daniel Kelly, J., Glidden, D. V., Henrich, T. J. (2021). Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals

With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*, 224(11), 1839–1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490 (a)

- Peng, X., Luo, Z., He, S., Zhang, L., & Li, Y. (2021). Blood-Brain Barrier Disruption by Lipopolysaccharide and Sepsis-Associated Encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol*, 11, 768108. DOI: 10.3389/fcimb.2021.768108
- Peretto, G., Sala, S., Rizzo, S., Palmisano, A., Esposito, A., De Cobelli, F., Campochiaro, C., De Luca, G., Foppoli, L., Dagna, L., Thiene, G., Basso, C., & Della Bella, P. (2020). Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 75(9), 1046–1057. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.036
- Pérez-Osorio N. Distribución de glucocorticoids administrados por vía intranasal. Tesis de Maestría. Programa de Ciencias Biológicas. UNAM. Nov. 2019
- Petruk, G., Puthia, M., Petrlova, J., Samsudin, F., Strömdahl, A. C., Cerps, S., Uller, L., Kjellström, S., Bond, P. J., & Schmidtchen, A. A. (2020). SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *J Mol Cell Biol*, 12(12), 916–932. DOI: 10.1093/jmcb/mjaa067
- Phetsouphanh, C., Darley, D. R., Wilson, D. B., Howe, A., Munier, C. M. L., Patel, S. K., Juno, J. A., Burrell, L. M., Kent, S. J., Dore, G. J., Kelleher, A. D., & Matthews, G. V. (2022). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*, 23(2), 210–216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
- Pizzini, A., Kurz, K., Santifaller, J., Tschurtschenthaler, C., Theurl, I., Fuchs, D., Weiss, G., & Bellmann-Weiler, R. (2019). Assessment of neopterin and indoleamine 2,3-dioxygenase activity in patients with seasonal influenza: A pilot study. *Influenza Other Respir Viruses*, 13(6), 603–609. DOI: 10.1111/irv.12677
- Poyiadji, N., Shahin, G., Noujaim, D., Stone, M., Patel, S., & Griffith, B. (2020). COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*, 296(2), E119–E120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187
- Prasad, R., Patton, M. J., Floyd, J. L., Vieira, C. P., Fortmann, S., DuPont, M., Harbour, A., Jeremy, C. S., Wright, J., Lamendella, R., Stevens, B. R., & Grant, M. B. (2021). Plasma microbiome in COVID-19 subjects: an indicator of gut barrier defects and dysbiosis.

bioRxiv: preprint server for biology, 2021.04.06.438634. DOI: 10.1101/2021.04.06.438634

- Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., & Cho, S. M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*, 434, 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162
- Priori, A. (Ed.). (2021). *NEUROLOGY OF COVID-19*. Milano University Press.
- Pussinen, P. J., Kopra, E., Pietiäinen, M., Lehto, M., Zaric, S., Paju, S., & Salminen, A. (2022). Periodontitis and cardiometabolic disorders: The role of lipopolysaccharide and endotoxemia. *Periodontol 2000*, 89(1), 19–40. DOI: 10.1111/prd.12433
- Putilina, M. V., & Grishin, D. V. (2020). SARS-CoV-2 (COVID-19) kak prediktor neirovospaleniya i neurodegeneratsii: potentsial'nye strategii terapii [SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 120(8. Vyp. 2), 58–64. DOI: 10.17116/jnevro202012008258
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 71(15), 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
- Qin, L., Wu, X., Block, M. L., Liu, Y., Breese, G. R., Hong, J. S., Knapp, D. J., & Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia*, 55(5), 453–462. DOI: 10.1002/glia.20467
- Quist-Paulsen, E., Aukrust, P., Kran, A. B., Dunlop, O., Ormaasen, V., Stiksrud, B., Midttun, Ø., Ueland, T., Ueland, P. M., Mollnes, T. E., & Dyrhol-Riise, A. M. (2018). High neopterin and IP-10 levels in cerebrospinal fluid are associated with neurotoxic tryptophan metabolites in acute central nervous system infections. *J Neuroinflammation*, 15(1), 327. DOI: 10.1186/s12974-018-1366-3
- Rahman, A., Jackson, H., Hristov, H., Isaacson, R. S., Saif, N., Shetty, T., Etingin, O., Henchcliffe, C., Brinton, R. D., & Mosconi, L. (2019). Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci*, 11, 315. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00315

- Rassy, D., Bárcena, B., Pérez-Osorio, I. N., Espinosa, A., Peón, A. N., Terrazas, L. I., Meneses, G., Besedovsky, H. O., Fragoso, G., & Sciutto, E. (2020). Intranasal Methylprednisolone Effectively Reduces Neuroinflammation in Mice With Experimental Autoimmune Encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 79(2), 226–237. DOI: 10.1093/jnen/nlz128
- Raveendran, A. V., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*, 15(3), 869–875. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
- Rawat, K., Kumari, P., & Saha, L. (2021). COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol*, 892, 173751. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173751
- Redfern, O. C., Smith, G. B., Prytherch, D. R., Meredith, P., Inada-Kim, M., & Schmidt, P. E. (2018). A Comparison of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score and the National Early Warning Score in Non-ICU Patients With/Without Infection. *Crit Care Med*, 46(12), 1923–1933. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003359
- Robinson, S. M., Rasch, S., Beer, S., Valantiene, I., Mickevicius, A., Schlaipfer, E., Mann, J., Maisonneuve, P., Charnley, R. M., & Rosendahl, J. (2019). Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Sci Rep*, 9(1), 7318. DOI: 10.1038/s41598-019-43846-8
- Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martinez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramon, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., Dhama, K., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*, 34, 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- Romagnoli, S., Peris, A., De Gaudio, A. R., & Geppetti, P. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol Rev*, 100(4), 1455–1466. DOI: 10.1152/physrev.00020.2020

- Rubio Herrera, M. A., & Bretón Lesmes, I. (2021). Obesity in the COVID era: A global health challenge. *Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. Endocrinol Diabetes Nutr*, 68(2), 123–129. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.10.001
- Saluk-Juszczak, J., & Wachowicz, B. (2005). Aktywność prozapalna lipopolisacharydu [The proinflammatory activity of lipopolysaccharide]. *Postepy Biochem*, 51(3), 280–287.
- Samsudin, F., Raghuvamsi, P., Petruk, G., Puthia, M., Petrlova, J., MacAry, P., ... Bond, P. J. (2021). SARS-CoV-2 spike protein as a bacterial lipopolysaccharide delivery system in an overzealous inflammatory cascade. DOI: 10.1101/2021.10.29.466401
- Sansone, A., Mollaioli, D., Ciocca, G., Limoncin, E., Colonnello, E., Vena, W., & Jannini, E. A. (2021). Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest*, 44(2), 223–231. DOI: 10.1007/s40618-020-01350-1
- Sasannejad, C., Ely, E. W., & Lahiri, S. (2019). Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*, 23(1), 352. DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., & Wu, H. Q. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*, 13(7), 465–477. DOI: 10.1038/nrn3257
- Schwarcz, R., & Stone, T. W. (2017). The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology*, 112(Pt B), 237–247. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.08.003
- Schwarcz, R., Rassoulpour, A., Wu, H. Q., Medoff, D., Tamminga, C. A., & Roberts, R. C. (2001). Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50(7), 521–530. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01078-2
- Scudellari M. (2021). How the coronavirus infects cells - and why Delta is so dangerous. *Nature*, 595(7869), 640–644. DOI: 10.1038/d41586-021-02039-y
- Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., Llewellyn-Lacey, S., Kamal, H., Bogdanovic, G., Muschiol, S., Wullimann, D. J., Kammann, T., Emgård, J., Parrot, T., Folkesson, E., Karolinska COVID-19 Study Group, Rooyackers, O., Eriksson, L. I., Henter, J. I., Sönnnerborg, A., Buggert, M. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158–168.e14. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.017

- Selvaraj, V., Dapaah-Afriyie, K., Finn, A., & Flanigan, T. P. (2020). Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *R I Med J* (2013), 103(6), 39–43.
- Serrano-Castro, P. J., Estivill-Torrús, G., Cabezudo-García, P., Reyes-Bueno, J. A., Ciano Petersen, N., Aguilar-Castillo, M. J., Suárez-Pérez, J., Jiménez-Hernández, M. D., Moya-Molina, M. Á., Oliver-Martos, B., Arrabal-Gómez, C., & Rodríguez de Fonseca, F. (2020). Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: a delayed pandemic? Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada?. *Neurologia* (Barcelona, Spain), 35(4), 245–251. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002
- Sfera, A., Osorio, C., Zapata Martín Del Campo, C. M., Pereida, S., Maurer, S., Maldonado, J. C., & Kozlakidis, Z. (2021). Endothelial Senescence and Chronic Fatigue Syndrome, a COVID-19 Based Hypothesis. *Front Cell Neurosci*, 15, 673217. DOI: 10.3389/fncel.2021.673217
- Shao, C., Liu, H., Meng, L., Sun, L., Wang, Y., Yue, Z., Kong, H., Li, H., Weng, H., Lv, F., & Jin, R. (2020). Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA test results in a patient with fatal coronavirus disease 2019: a case report. *Hum Pathol*, 101, 82–88. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.04.015
- Sharifi-Razavi, A., Karimi, N., & Rouhani, N. (2020). COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental?. *New Microbes New Infect*, 35, 100669. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100669
- Shepard, P. D., Joy, B., Clerkin, L., & Schwarcz, R. (2003). Micromolar brain levels of kynurenic acid are associated with a disruption of auditory sensory gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 28(8), 1454–1462. DOI: 10.1038/sj.npp.1300188
- Sheraton, M., Deo, N., Kashyap, R., & Surani, S. (2020). A Review of Neurological Complications of COVID-19. *Cureus*, 12(5), e8192. DOI: 10.7759/cureus.8192
- Sigal L. H. (2021). What is causing the 'long-hauler' phenomenon after COVID-19?. *Cleve Clin J Med*, 88(5), 273–278. DOI: 10.3949/ccjm.88a.21009
- Singh, S. P., Pritam, M., Pandey, B., & Yadav, T. P. (2021). Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*, 93(1), 275–299. DOI: 10.1002/jmv.26254

- Somasundaram, N. P., Ranathunga, I., Ratnasamy, V., Wijewickrama, P. S. A., Dissanayake, H. A., Yogendranathan, N., Gamage, K. K. K., de Silva, N. L., Sumanatilleke, M., Katulanda, P., & Grossman, A. B. (2020). The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J Endocr Soc*, 4(8), bvaa082. DOI: 10.1210/jendso/bvaa082
- Solvang, S. H., Nordrehaug, J. E., Aarsland, D., Lange, J., Ueland, P. M., McCann, A., Midttun, Ø., Tell, G. S., & Giil, L. M. (2019). Kynurenines, Neuropsychiatric Symptoms, and Cognitive Prognosis in Patients with Mild Dementia. *Int J Tryptophan Res*, 12, 1178646919877883. DOI: 10.1177/1178646919877883
- Soriano, J. B., Murthy, S., Marshall, J. C., Relan, P., Diaz, J. V., & WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition (2021). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*, S1473-3099(21)00703-9. Advance online publication. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- Spiekermann, K., Subklewe, M., Hildebrandt, M., Humpe, A., & von Bergwelt-Baildon, M. (2020). COVID-19 aus Sicht der Hämatologie und Hämostaseologie [COVID-19 from the Perspective of Haematology and Haemostaseology]. *Dtsch Med Wochenschr (1946)*, 145(15), 1044–1050. DOI: 10.1055/a-1164-4191
- Stefano, G. B., Esch, T., & Kream, R. M. (2020). Potential Immunoregulatory and Antiviral/SARS-CoV-2 Activities of Nitric Oxide. *Med Sci Monit*, 26, e925679. DOI: 10.12659/MSM.925679
- Stevens, J. S., King, K. L., Robbins-Juarez, S. Y., Khairallah, P., Toma, K., Verduzco, H. A., Daniel, E., Douglas, D., Moses, A. A., Peleg, Y., Starakiewicz, P., Li, M. T., Kim, D. W., Yu, K., Qian, L., Shah, V. H., O'Donnell, M. R., Cummings, M. J., Zucker, J., ... Mohan, S. (2020). High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One*, 15(12 December), [e0244131]. DOI: 10.1371/journal.pone.0244131
- Stevens, Kauffman. (5 de abril 2021). Los orígenes de SARS-COV-2: Parte 2. Benhuer Lee Lab. 23 de octubre 2021. <https://leelabvirus.host/covid19-spanish/origins-part2>.
- Stockinger, B., Kassiotis, G., & Bourgeois, C. (2004). Homeostasis and T cell regulation. *Curr Opin Immunol*, 16(6), 775–779. DOI: 10.1016/j.coi.2004.09.003
- Su, Y., Chen, D., Yuan, D., Lausted, C., Choi, J., Dai, C. L., Voillet, V., Duvvuri, V. R., Scherler, K., Troisch, P., Baloni, P., Qin, G., Smith, B., Kornilov, S. A., Rostomily, C., Xu,

- A., Li, J., Dong, S., Rothchild, A., Zhou, J., Heath, J. R. (2020). Multi-Omics Resolves a Sharp Disease-State Shift between Mild and Moderate COVID-19. *Cell*, 183(6), 1479–1495.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.10.037
- Suhail, S., Zajac, J., Fossum, C., Lowater, H., McCracken, C., Severson, N., Laatsch, B., Narkiewicz-Jodko, A., Johnson, B., Liebau, J., Bhattacharyya, S., & Hati, S. (2020). Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J*, 39(6), 644–656. DOI: 10.1007/s10930-020-09935-8
 - Sun, B., Tang, N., Peluso, M. J., Iyer, N. S., Torres, L., Donatelli, J. L., Munter, S. E., Nixon, C. C., Rutishauser, R. L., Rodriguez-Barraquer, I., Greenhouse, B., Kelly, J. D., Martin, J. N., Deeks, S. G., Henrich, T. J., & Pulliam, L. (2021). Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. *Cells*, 10(2), 386. DOI: 10.3390/cells10020386
 - Suzuki, M., Saito, K., Min, W. P., Vladau, C., Toida, K., Itoh, H., & Murakami, S. (2007). Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 117(2), 272–277. DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e
 - Szmítko, P. E., Wang, C. H., Weisel, R. D., de Almeida, J. R., Anderson, T. J., & Verma, S. (2003). New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*, 108(16), 1917–1923. DOI: 10.1161/01.CIR.0000089190.95415.9F
 - Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18(4), 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
 - Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S., & Harrison, P. J. (2021). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*, 8(5), 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
 - Teixeira, P. C., Dorneles, G. P., Santana Filho, P. C., da Silva, I. M., Schipper, L. L., Postiga, I., Neves, C., Rodrigues Junior, L. C., Peres, A., Souto, J. T., Fonseca, S. G., Eller, S., Oliveira, T. F., Rotta, L. N., Thompson, C. E., & Romão, P. (2021). Increased LPS levels coexist with systemic inflammation and result in monocyte activation in severe COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*, 100, 108125. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108125

- Thepmankorn, P., Bach, J., Lasfar, A., Zhao, X., Souayah, S., Chong, Z. Z., & Souayah, N. (2021). Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 infection: The spectrum of its neurological manifestations. *Cytokine*, 138, 155404. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155404
- Thomas, T., Stefanoni, D., Reisz, J. A., Nemkov, T., Bertolone, L., Francis, R. O., Hudson, K. E., Zimring, J. C., Hansen, K. C., Hod, E. A., Spitalnik, S. L., & D'Alessandro, A. (2020). COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight*, 5(14), e140327. DOI: 10.1172/jci.insight.140327
- Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., & Xiao, S. Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*, 33(6), 1007–1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x
- Tirapu Ustárroz, Javier. (2022). La evaluación neuropsicológica. *Psychosocial Intervention*, 16(2), 189–211. URL: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-05592007000200005
- Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Franciotta, D., Baldanti, F., Daturi, R., Postorino, P., Cavallini, A., & Micieli, G. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*, 382(26), 2574–2576. DOI: 10.1056/NEJMc2009191
- Tremblay, M. E., Madore, C., Bordeleau, M., Tian, L., & Verkhatsky, A. (2020). Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. *Front Cell Neurosci*, 14, 592214. DOI: 10.3389/fncel.2020.592214
- 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 Behav Immun*, 87, 34–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
- Tsai, L. K., Hsieh, S. T., Chao, C. C., Chen, Y. C., Lin, Y. H., Chang, S. C., & Chang, Y. C. (2004). Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*, 61(11), 1669–1673. DOI: 10.1001/archneur.61.11.1669
- Umoh, F. I., Kato, I., Ren, J., Wachowiak, P. L., Ruffin, M. T., 4th, Turgeon, D. K., Sen, A., Brenner, D. E., & Djuric, Z. (2016). Markers of systemic exposures to products of intestinal bacteria in a dietary intervention study. *Eur J Nutr*, 55(2), 793–798. DOI: 10.1007/s00394-015-0900-7

- Ur, A., & Verma, K. (2020). Cytokine Storm in COVID19: A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*, 11(13), 1868–1870. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00346
- Vaira, L. A., Salzano, G., Deiana, G., & De Riu, G. (2020a). Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*, 130(7), 1787. DOI: 10.1002/lary.28692
- Vaira, L. A., Salzano, G., Fois, A. G., Piombino, P., & De Riu, G. (2020b). Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*, 10(9), 1103–1104. DOI: 10.1002/alr.22593
- Van der Velden V. H. (1998). Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm*, 7(4), 229–237. DOI: 10.1080/09629359890910
- Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., Solomon, T., CoroNerve Study Group (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*, 7(10), 875–882. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
- Vécsei, L., Szalárdy, L., Fülöp, F., & Toldi, J. (2013). Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov*, 12(1), 64–82. DOI: 10.1038/nrd3793
- Vega-Fernández, Suclupe-Campos, Aguilar-Gamboa. (2021). Neurological damage in SARS-CoV-2 infections. *Rev Fac Med Hum*, 21(2), 387–398. DOI: 10.25176/rfmh.v21i1.3062
- Vitacca, M., Carone, M., Clini, E. M., Paneroni, M., Lazzeri, M., Lanza, A., Privitera, E., Pasqua, F., Gigliotti, F., Castellana, G., Banfi, P., Guffanti, E., Santus, P., Ambrosino, N., & ITS - AIPO, the ARIR and the SIP/IRS (2020). Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration*, 99(6), 493–499. DOI: 10.1159/000508399
- Vodnar, D. C., Mitrea, L., Teleky, B. E., Szabo, K., Călinoiu, L. F., Nemeş, S. A., & Martău, G. A. (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*, 10, 575559. DOI: 10.3389/fcimb.2020.575559

- Vyavahare, S., Kumar, S., Cantu, N., Kolhe, R., Bollag, W. B., McGee-Lawrence, M. E., Hill, W. D., Hamrick, M. W., Isales, C. M., & Fulzele, S. (2021). Tryptophan-Kynurenine Pathway in COVID-19-Dependent Musculoskeletal Pathology: A Minireview. *Mediators Inflamm*, 2021, 2911578. DOI: 10.1155/2021/2911578
- Wang, Q., Liu, D., Song, P., & Zou, M. H. (2015). Tryptophan-kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 20(7), 1116–1143. DOI: 10.2741/4363
- Whittaker, A., Anson, M., & Harky, A. (2020). Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*, 142(1), 14–22. DOI: 10.1111/ane.13266
- White-Dzuro, G., Gibson, L. E., Zazzeron, L., White-Dzuro, C., Sullivan, Z., Diiorio, D. A., Low, S. A., Chang, M. G., & Bittner, E. A. (2021). Multisystem effects of COVID-19: a concise review for practitioners. *Postgrad Med*, 133(1), 20–27. DOI: 10.1080/00325481.2020.1823094
- Willerson, J. T., & Kereiakes, D. J. (2003). Endothelial dysfunction. *Circulation*, 108(17), 2060–2061. DOI: 10.1161/01.CIR.0000099580.72044.83
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J., & Friese, M. A. (2020). Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*, 2(2), fcaa205. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205
- Wu, H. Q., Pereira, E. F., Bruno, J. P., Pellicciari, R., Albuquerque, E. X., & Schwarcz, R. (2010). The astrocyte-derived alpha7 nicotinic receptor antagonist kynurenic acid controls extracellular glutamate levels in the prefrontal cortex. *J Mol Neurosci*, 40(1-2), 204–210. DOI: 10.1007/s12031-009-9235-2
- Xu, X. W., Wu, X. X., Jiang, X. G., Xu, K. J., Ying, L. J., Ma, C. L., Li, S. B., Wang, H. Y., Zhang, S., Gao, H. N., Sheng, J. F., Cai, H. L., Qiu, Y. Q., & Li, L. J. (2020). Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 368, m606. DOI: 10.1136/bmj.m606
- Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V., & Ait Benali, S. (2020). Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the

neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*, 41(10), 2657–2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3

- 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 Diabetol*, 47(3), 193–199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4
- Yap, S. H., Abdullah, N. K., McStea, M., Takayama, K., Chong, M. L., Crisci, E., Larsson, M., Azwa, I., Kamarulzaman, A., Leong, K. H., Woo, Y. L., & Rajasuriar, R. (2017). HIV/Human herpesvirus co-infections: Impact on tryptophan-kynurenine pathway and immune reconstitution. *PLoS One*, 12(10), e0186000. DOI: 10.1371/journal.pone.0186000
- Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C., Zhang, F., Liu, Q., Li, A. Y., Chung, A. C., Cheung, C. P., Tso, E. Y., Fung, K. S., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S., Chow, K. M., Ng, S. S. S., Li, T. C., Ng, R. W., Yip, T. C., Wong, G. L., Ng, S. C. (2021). Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
- Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2021). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 49(2), 199–213. DOI: 10.1007/s15010-020-01516-2
- Yong S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*, 53(10), 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
- Yue, C., Ma, B., Zhao, Y., Li, Q., & Li, J. (2012). Lipopolysaccharide-induced bacterial translocation is intestine site-specific and associates with intestinal mucosal inflammation. *Inflammation*, 35(6), 1880–1888. DOI: 10.1007/s10753-012-9510-1
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 395(10229), 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Zielińska, K. A., Van Moortel, L., Opendakker, G., De Bosscher, K., & Van den Steen, P. E. (2016). Endothelial Response to Glucocorticoids in Inflammatory Diseases. *Front Immunol*, 7, 592. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00592

- Zuo, W., Zhao, X., & Chen, Y. G. (2009). SARS Coronavirus and Lung Fibrosis. *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*, 247–258. DOI: 10.1007/978-3-642-03683-5_15 (a)
- Zuo, T., Zhang, F., Lui, G. C. Y., Yeoh, Y. K., Li, A. Y. L., Zhan, H., Wan, Y., Chung, A. C. K., Cheung, C. P., Chen, N., Lai, C. K. C., Chen, Z., Tso, E. Y. K., Fung, K. S. C., Chan, V., Ling, L., Joynt, G., Hui, D. S. C., Chan, F. K. L., Chan, P. K. S., Ng, S. C. (2020). Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, 159(3), 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048 (b)

17. ANEXOS

Anexo 1: NEUROPSI

Consta de 29 subpruebas. Las cuales evalúan las siguientes funciones cognitivas: atención y concentración (atención selectiva, sostenida, control atencional), memoria a corto y largo plazo para modalidad audio-verbal y visoespacial, memoria de trabajo, lectura, escritura, cálculo, funcionamiento ejecutivo (control inhibitorio, categorización, flexibilidad cognitiva y programación motora).

Orientación:

Evalúa el establecimiento de nivel de conciencia y activación general por medio de la orientación en tiempo, lugar y persona. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Atención y concentración:

La atención se refiere a la habilidad para orientarse y enfocarse en un estímulo en particular, mientras que la concentración se refiere a la capacidad de mantener dicha atención. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Para ello se realizaron las siguientes pruebas:

- Dígitos en regresión: Consiste en repetir una serie de números en orden regresivo, del último al primero.
- Detección visual: Se mostró al evaluado una imagen durante tres segundos, posteriormente se le entregó una hoja con diferentes imágenes y se le pidió que marque con una “X” todas las figuras que sean iguales al modelo.
- 20-3: Debe restar 20 menos 3, se suspende después de 5 operaciones.

Codificación:

La codificación se refiere a la habilidad de transformar información visual en una representación mental que pueda ser almacenada y recordada posteriormente. Esta tarea evalúa la capacidad del individuo para procesar y codificar información visual en su memoria a corto plazo. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Las subpruebas son:

- Memoria verbal espontánea: Se enunciaron seis palabras y el evaluado debía repetir las cada vez que mencionen. Se repite el ensayo tres veces. En esta prueba se evalúa la primacía (capacidad de recordar las tres primeras palabras), recencia (capacidad de recordar las últimas tres palabras), perseverancia (repetir una palabra), intrusión (mencionar una palabra incorrecta).
- Proceso visoespacial: Se le pidió al evaluado que copiara la figura semicompleja. Durante la prueba, se observaron dos aspectos importantes: la macrografía y la micrografía. La macrografía se refiere a la tendencia del paciente a copiar la figura en un tamaño más grande que el original, mientras que la micrografía se refiere a la tendencia del paciente a copiar la figura en un tamaño más pequeño que el original. Por otro lado, si el paciente no es capaz de identificar correctamente las partes de la figura y reproducirla de manera completa, se considera que ha fragmentado la imagen. Esto puede indicar una dificultad en la percepción y la integración visual.

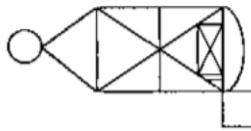


Figura semicompleja. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Lenguaje:

Se aplicaron diferentes pruebas para evaluar aspectos específicos del lenguaje, como la comprensión verbal, la expresión oral, la lectura y la escritura, entre otros. Si bien, estas pruebas no son diagnósticas, pueden ayudar a determinar el nivel de funcionamiento lingüístico de un individuo y a identificar déficits neuropsicológicos en esta área. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Las subpruebas que se evaluaron son:

- Denominación: Se mostraron ocho imágenes correspondientes a un chivo, una guitarra, una trompeta, un dedo índice, un reloj, una serpiente, una llave y una bicicleta. El evaluado debía indicar el nombre de las imágenes.
- Repetición: Se mencionaron dos palabras y dos oraciones (Sol, Ventana, El niño llora, El hombre camina lentamente por la calle) y el evaluado debía repetir las.
- Comprensión: Se presentó una lámina con 1 cuadrado pequeño, un cuadrado grande, un círculo pequeño y un círculo grande. Se dieron las siguientes instrucciones las cuales el evaluado debía realizar: (1) Señale el cuadrado pequeño, (2) señale un círculo y un cuadrado, (3) señale un círculo pequeño y un cuadrado grande, (4) si hay un cuadrado grande, toque el círculo pequeño, (5) en lugar del círculo pequeño, toque el cuadrado grande, (6) además de tocar los círculos toque el cuadrado pequeño.
- Fluidez verbal: Se contó con un límite de un minuto para que el evaluado mencionara todos los animales que conociera, en un segundo ensayo todos los verbos y por último todas las palabras que no sean nombres propios ni verbos que iniciaran con la letra F.

Lectura, escritura y cálculo:

Los trastornos del habla suelen estar relacionados con dificultades para leer, escribir y realizar cálculos. Incluso daños cerebrales leves o a etapas tempranas, suelen tener estas funciones alteradas. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Las subpruebas que se evaluaron son:

- Lectura: El evaluado leyó el siguiente texto en voz alta:

“EL GUSANO Y LA MARIPOSA

DOS GUSANOS CAYERON AL AGUA. UNO DE ELLOS PENSÓ QUE ERA INÚTIL TRATAR DE SALVARSE YA QUE NUNCA LOGRARÍA LLEGAR HASTA LA ORILLA, SE DEJÓ ENTONCES LLEVAR POR LA CORRIENTE Y SE AHOGÓ. EL OTRO GUSANO TRATÓ DE SALIR. PENSÓ QUE QUIZÁS LO LOGARÍA, QUE ERA MEJOR INTENTAR QUE DEJARSE LLEVAR POR LA CORRIENTE Y AHOGARSE INEVITABLEMENTE. ENTONCES NADÓ CON TODAS SUS FUERZAS LARGO

RATO. CUANDO YA PENSABA QUE NO PODÍA MÁS Y QUE AÚN LA ORILLA ESTABA MUY LEJOS, SINTIÓ QUE SE CONVERTÍA EN MARIPOSA Y LE APARECÍAN UNAS ALAS ENORMES EN SU ESPALDA. ENTONCES SALIÓ VOLANDO Y ESCAPÓ DE MORIR AHOGADO.” (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Después se le realizaron tres preguntas: (1) ¿Por qué se ahogó el gusano?, (2) ¿Qué pasó con el otro gusano? y (3) ¿Cómo se salvó el gusano?

- Escritura: Se dictó la frase “El perro camina por la calle” y se muestra una lámina con la frase “Las naranjas crecen en los árboles”, ambas debían ser escritas por el evaluado.
- Cálculo: El evaluado resolvió mentalmente las siguientes operaciones: (1) ¿Cuánto es 13 más 15?, (2) Juan tenía 12 pesos, recibió 9 y gastó 14 ¿cuánto le quedó? y (3) ¿Cuántas naranjas hay en dos docenas y media? (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Funciones ejecutivas:

Evalúa la capacidad de planificación, organización y resolución de problemas mediante las siguientes pruebas:

- Semejanzas: El evaluado respondió en qué se parece una naranja y una pera, un perro y un caballo y un ojo y nariz.
- Secuenciación: Se muestra la secuencia “+O++OO+++” y el evaluado la continuó.
- Funciones motoras: El evaluado copió y realizó movimientos con la mano derecha, izquierda, movimientos alternos y movimientos opuestos. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Funciones de evocación:

Evalúa la capacidad del individuo de recordar información verbal y visual previamente presentada, mediante las siguientes subpruebas:

- Memoria verbal espontánea: Se evaluó la capacidad del participante de recordar seis palabras que anteriormente aprendió.
- Memoria verbal por claves: Se proporcionaron claves para facilitar la evocación de las palabras memorizadas.
- Memoria verbal por reconocimiento: Se leyeron una serie de palabras que el evaluado indicó si pertenecen a la serie memorizada anteriormente. (Ostrosky-Solís, Ardila y Roselli, 1999).

Al finalizar se obtiene un perfil de ejecución del evaluado que señala fortalezas y dificultades. Adicionalmente, las puntuaciones normalizadas posibilitan obtener niveles de alteración en las funciones evaluadas, clasificándolas en: 1) normal-alto, 2) normal, 3) alteraciones moderadas, 4) alteraciones severas (Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli,1999).

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA BREVE EN ESPAÑOL
(NEUROPSI)**

Feggy Ostrosky-Solis Ph.d., Alfredo Ardila Ph.d. y Mónica Roselli Ph.d.

PROTOCOLO DE APLICACIÓN

*****ESCOLARIDAD BAJA Y ALTA*****

INDICACIÓN GENERAL: Para los criterios de calificación cualitativos y cuantitativos de cada reactivo, es necesario consultar el manual.

I.- ORIENTACIÓN

| | Respuesta | Puntaje |
|----------------------------------|-----------|------------|
| A.- Tiempo: | | |
| ¿En qué día estamos? | | 0 1 |
| ¿En qué mes estamos? | | 0 1 |
| ¿En qué año estamos? | | 0 1 |
| B.- Espacio: | | |
| ¿En qué ciudad estamos? | | 0 1 |
| ¿En qué lugar estamos? | | 0 1 |
| C.- Persona: | | |
| ¿Cuántos años tiene usted? | | 0 1 |
| TOTAL..... | | (6) |

OJO: Contrastar con ficha médica.

II.- ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN

A.- DIGITOS EN REGRESIÓN

Pida que repita cada serie en orden regresivo, es decir, del último al primero; ej. 2-5, respuesta: "5-2". Si logra repetir el primer ensayo, se pasa a la serie siguiente. Si fracasa, aplique los dos ensayos.

| | | |
|--------------------|-------------------|---------------|
| Respuesta | Respuesta | Respuesta |
| 4-8.....2 | 2-8-3.....3 | 8-6-3-2.....4 |
| 9-1.....2 | 7-1-6.....3 | 2-6-1-7.....4 |
| | | |
| Respuesta | Respuesta | |
| 6-3-5-9-1.....5 | 5-2-7-9-1-8.....6 | |
| 3-8-1-6-2.....5 | 1-4-9-3-2-7.....6 | |
| | | |
| TOTAL:..... | | (6) |

B.- DETECCIÓN VISUAL

Se coloca la hoja 1 frente al sujeto y se le pide que marque con una "X" todas las figuras que sean iguales al modelo, (lámina A del material anexo), el cual se presentará durante 3 segundos, "no olvide retirar las láminas". Suspenda a los 60 segundos.

TOTAL DE ERRORES:.....

TOTAL DE ACIERTOS:.....

C.- 20-3

Pida que a 20 le reste 3 mentalmente. No proporcione ayuda y suspenda después de 5 operaciones.

17-14-11-8-5

Respuesta

TOTAL (5)

III.- CODIFICACIÓN

A.- MEMORIA VERBAL ESPONTÁNEA

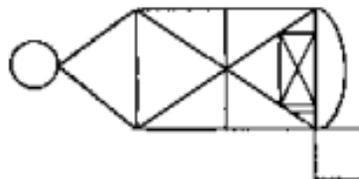
Enuncie la serie de palabras y pida que la repita una vez que usted termine. Realice lo mismo para cada uno de los 3 ensayos.

1.- CURVA DE MEMORIA ESPONTÁNEA

| | 1 | 2 | 3 | | | | |
|------------|-------|-----------|------------|------------------------|-------|-----------------|-------|
| Gato | | Mano | | Codo | | INTRUSIONES | |
| Pera | | Vaca | | Fresa | | PERSEVERACIONES | |
| Mano | | Fresa | | Pera | | PRIMACIA | |
| Fresa | | Gato | | Vaca | | RECENCIA | |
| Vaca | | Codo | | Gato | | | |
| Codo | | pera | | mano | | | |
| Total | | | | Total Promedio.....(6) | | | |
| 1er ensayo | | 2º ensayo | 3er ensayo | | | | |

B.- PROCESO VISOESPACIAL (COPIA DE FIGURA SEMICOMPLEJA)

Pida que copie la lámina 1 del material anexo. Utilice la reproducción presentada abajo para registrar la secuencia de la copia.



HORA.....

TOTAL.....(12)

IV.- LENGUAJE

A.- DENOMINACIÓN

Pida que nombre lo que observa en las lámina no. 2 a la no. 9 del material anexo y anote la respuesta.

| | Puntaje | | Respuesta | | Puntaje | | Respuesta |
|----------|---------|---|-----------|-----------|----------|---|-----------|
| Chivo | 0 | 1 | | Reloj | 0 | 1 | |
| Guitarra | 0 | 1 | | Serpiente | 0 | 1 | |
| Trompeta | 0 | 1 | | Llave | 0 | 1 | |
| Dedo | 0 | 1 | | Bicicleta | 0 | 1 | |
| | | | | TOTAL |(8) | | |

NOTA: Si el paciente presenta problemas de agudeza visual que le limiten realizar la actividad anterior , en si lugar, pida que denomine los siguientes estímulos preguntándole: "¿Qué es esto?".
(Utilizando partes de su ropa y artículos del lugar)

| | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|------|---------|--------|-------|
| Lápiz | Reloj | Botón | Techo | Codo | Tobillo | Zapato | Llave |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |

TOTAL.....(8)

B.- REPETICIÓN

Pida que repita las siguientes palabras y oraciones.
"Preste atención porque las diré sólo una vez"

| | Respuesta | Puntaje |
|---|-----------|----------|
| Sol..... | | 0 1 |
| Ventana..... | | 0 1 |
| El niño llora..... | | 0 1 |
| El hombre camina lentamente por la calle..... | | 0 1 |
| TOTAL | |(4) |

C.- COMPRENSIÓN

Presente la lámina 10 y evalúe la comprensión de las siguientes instrucciones,***** considerando que para que este reactivo tenga validez, debe asegurarse que el sujeto comprenda los términos de cuadrado y círculo, de no ser así, intente con otras palabras como por ejemplo "bolita" y "cuadro".*****

| | Puntaje |
|--|----------|
| Señale el cuadrado pequeño..... | 0 1 |
| Señale un círculo y un cuadrado..... | 0 1 |
| Señale un círculo pequeño y un cuadrado grande..... | 0 1 |
| Si hay un cuadrado grande, toque el círculo pequeño..... | 0 1 |
| En lugar del círculo pequeño, toque el cuadrado grande..... | 0 1 |
| Además de tocar los círculos, toque el cuadrado pequeño..... | 0 1 |
| TOTAL |(6) |

D.- FLUIDEZ VERBAL

Pida que nombre en un minuto todos los animales que conozca. Posteriormente, empleando el mismo tiempo, solicite que mencione todas las palabras que recuerde que inicien con la letra "F" sin que sean nombres propios o palabras derivadas (Ej: familia, familiar)

| Nombre de animales | | Palabras que inician con "F" | |
|--------------------|----------|------------------------------|----------|
| 1. | 15. | 1. | 15. |
| 2. | 16. | 2. | 16. |
| 3. | 17. | 3. | 17. |
| 4. | 18. | 4. | 18. |
| 5. | 19. | 5. | 19. |
| 6. | 20. | 6. | 20. |
| 7. | 21. | 7. | 21. |
| 8. | 22. | 8. | 22. |
| 9. | 23. | 9. | 23. |
| 10. | 24. | 10. | 24. |
| 11. | 25. | 11. | 25. |
| 12. | 26. | 12. | 26. |
| 13. | 27. | 13. | 27. |
| 14. | 28. | 14. | 28. |

| | |
|-----------------------|------------------------|
| TOTAL SEMANTICO | TOTAL FONOLOGICO |
| INTRUSIONES | INTRUSIONES |
| PERSEVERACIONES | PERSEVERACIONES |

V.- LECTURA

Pida que lea en voz alta la lectura de la lámina 11 del material anexo. Mencione que se le harán preguntas sobre su contenido.

*******NOTA: NO SE APLIQUE A LOS INDIVIDUOS CON ESCOLARIDAD DE 1-4 AÑOS.*******

| | Respuesta | Puntaje |
|-------------------------------|-----------|---------|
| ¿Porqué se ahogó el gusano? | | 0 1 |
| ¿Qué pasó con el otro gusano? | | 0 1 |
| ¿Cómo se salvó el gusano? | | 0 1 |
| TOTAL | | (3) |

VI.- ESCRITURA

*******NOTA: NO SE APLIQUE A LOS INDIVIDUOS CON ESCOLARIDAD DE 1-4 AÑOS.*******

| | Puntaje | |
|---|---------|-----|
| DICTAR: El perro camina por la calle | 0 1 | |
| COPIAR: Las naranjas crecen en los árboles (Presentar lámina 12) | 0 1 | |
| TOTAL | | (2) |

VII.- FUNCIONES EJECUTIVAS

A.- CONCEPTUAL

1.- SEMEJANZAS

Pregunte en qué se parecen los siguientes estímulos. Proporcione ej. "silla-mesa ... son muebles".

| | Respuesta | Puntaje | | |
|-----------------|-----------|----------------|---|---|
| Naranja - Pera | | 0 | 1 | 2 |
| Perro - Caballo | | 0 | 1 | 2 |
| Ojo - Nariz | | 0 | 1 | 2 |
| | | TOTAL(6) | | |

2.- CALCULO

Pida que resuelva mentalmente las siguientes operaciones. Límite de tiempo para resolver cada problema: 60 segundos. Se puede leer nuevamente el problema dentro del límite de tiempo.

| | Respuesta |
|---|----------------|
| ¿Cuántos es $13 + 15$? (28) | |
| Juan tenía 12 pesos, recibió 9 y gastó 14 ¿Cuánto le quedó? (7) | |
| ¿Cuántas naranjas hay en dos docenas y media? (30) | |
| | TOTAL(3) |

3.- SECUENCIACIÓN

Presentar la lámina 13 del material anexo y pedir que continúe con la secuencia.

*******NOTA: NO SE APLIQUE A LOS INDIVIDUOS CON ESCOLARIDAD DE 1-4 AÑOS.*******

TOTAL(1)

B.- FUNCIONES MOTORAS
(Para su aplicación, consultar el manual)

1.- CAMBIO DE POSICIÓN LAS DOS MANOS
(Tip: Derecha: “garra”, “karateca”, “palma abajo”)
(Tip: Izquierda: “palma abajo”, “karate”, “garra”)

- 0 = No lo hizo
- 1 = Lo hizo entre el segundo y tercer ensayo
- 2 = Lo hizo correctamente al primer ensayo

| | | | | | |
|-----------|-----------|---|---|---|----------------|
| Ejecución | Derecha | 0 | 1 | 2 | |
| | Izquierda | 0 | 1 | 2 | |
| | | | | | TOTAL(4) |

2.- MOVIMIENTO ALTERNOS DE LAS DOS MANOS
(Tip: “terrome”, “palma abajo”)

- 0 = No lo hizo
- 1 = Lo hizo con dificultad (movimientos lentos, retrasados, desautomatizados)
- 2 = Lo hizo correctamente

TOTAL(2)

3.- REACCIÓN OPUESTA

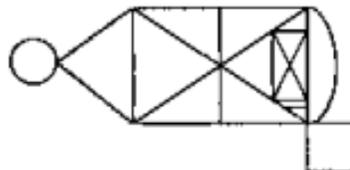
- 0 = No lo hizo
- 1 = Lo hizo con errores
- 2 = Lo hizo correctamente

TOTAL(2)

VIII.- FUNCIONES DE EVOCACIÓN

A.- MEMORIA VISOESPACIAL

Transcurrido 20 minutos, pida que reproduzca la figura de la lámina 1 y registre la secuencia observada (sin apoyo del modelo, claro está).



HORA.....

TOTAL(12)

.....

B.- MEMORIA VERBAL

1.- MEMORIA VERBAL ESPONTÁNEA

Pida que recuerde y evoque las palabras que anteriormente aprendió.

| | | |
|------------|-------------|----------------------|
| Gato | Pera | INTRUSIONES..... |
| .. | .. | .. |
| Mano | Vaca | PERSEVERACIONES..... |
| .. | .. | |
| Codo | Fresa | .. |
| .. | .. | .. |
| | | TOTAL |
| | | (6) |

2.- POR CLAVES:

Pida que recuerde las palabras anteriormente memorizadas de acuerdo con las siguientes categorías:

| | | |
|--------------|-------|----------------------|
| Parte cuerpo | | INTRUSIONES..... |
| Frutas | | PERSEVERACIONES..... |
| Animales | | |

TOTAL

(6)

3.- RECONOCIMIENTO

Lea las siguientes palabras y pida que reconozca aquellas que pertenecen a la serie memorizada anteriormente.

| | | | | | |
|--------------------|-------------|-------|-------------|-------|------------|
| Boca | Codo* | | Zorro | Vaca* | |
| Gato* | .. | .. | .. | .. | .. |
| .. | Árbol | .. | Mano* | | Flor |
| .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Cama | Gallo | .. | Fresa* | | .. |
| .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| Pera* | Lápiz | .. | Ceja | | .. |
| .. | .. | .. | .. | .. | .. |
| INSTRUCCIONES..... | | | | | TOTAL..... |
| | | | | | (6) |

ESTE ESPACIO PUEDE UTILIZARSE PARA REALIZAR LAS ACTIVIDADES DE LÁPIZ Y PAPEL QUE SE REQUIERAN.

Anexo 2: Evaluación Neuropsiquiátrica

Cuestionario del Inventario Neuropsiquiátrico

Es una versión escrita de screening del Inventario Neuropsiquiátrico (Cummings et al., 1994). Las alteraciones que evalúa son: delirios, alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, alteraciones motoras, alteraciones del sueño y alteraciones en la alimentación.

Las respuestas dadas por el cuidador se clasifican en “sí” (presencia del síntoma) o “no” (ausencia del síntoma). Cuando la respuesta es a favor de la presencia del síntoma, se evalúa en escala Likert la frecuencia (0 a 4) y severidad (1 a 3) del mismo (Kaufer et al., 2000).

Cuestionario del Inventario Neuropsiquiátrico

Nombre del paciente:

Fecha:

Informante:

INSTRUCCIONES

Por favor conteste las preguntas basándose en los cambios que han ocurrido en el paciente desde el alta de COVID-19.

Circule "SÍ", solo si los síntomas han estado presentes en el último mes. En caso contrario, circule "NO".

Si su respuesta es "SÍ" elija el número de la escala de SEVERIDAD y ANGUSTIA para cada síntoma. En caso de que su respuesta sea "NO" únicamente continúe a la siguiente pregunta.

Escalas:

a) Evalúe la **SEVERIDAD** del síntoma (**cómo está afectado el paciente**):

1= Leve (notable, pero no un cambio significativo)

2= Moderado (significativo, pero no un cambio dramático)

3= Severo (muy marcado o prominente, un cambio dramático)

b) Evalúe la **ANGUSTIA** debido a los síntomas (**cómo le afecta a usted**):

0= No hay angustia

1= Mínima (angustia ligera, no hay problema para manejarlo)

2= Ligero (generalmente fácil de manejar)

3= Moderado (angustiante, no siempre es fácil manejarlo)

4= Severo (muy angustiante, dificultad para manejarlo)

5= Extremo o muy severo (extremadamente angustiante, no lo puede manejar)

Por favor conteste cada pregunta cuidadosamente. Pregunte, si usted tiene alguna pregunta.

1. **Delirios**

¿El paciente tiene creencias falsas, como pensar que otros le están robando o planean hacerle daño de cualquier manera?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

2. **Alucinaciones**

¿El paciente tiene alucinaciones como falsas voces o visiones? ¿Parece escuchar o ver cosas que no están presentes?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

3. **Agitación/Agresión**

¿El paciente está resistente por momentos a recibir ayuda de otros o es difícil de manejar?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

4. **Depresión/Disforia**

¿El paciente parece estar triste o estar deprimido?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

5. **Ansiedad**

¿El paciente se molesta cuando se le separa de su acompañante o cuidador? ¿Tiene otros síntomas de nerviosismo como falta de aire, suspiros, incapaz de relajarse, o sentirse excesivamente tenso?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

6. Elación/Euforia

¿El paciente parece sentirse muy bien o actúa como si estuviera excesivamente feliz?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

7. Apatía/Indiferencia

¿El paciente parece menos interesado en sus actividades usuales y/o planes de los demás?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

8. Desinhibición

¿El paciente parece actuar impulsivamente, por ejemplo, hablar con extraños como si él o ella los conociera o dice cosas que pudieran dañar los sentimientos de los demás?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

9. Irritabilidad y labilidad

¿El paciente está "impaciente" o caprichoso, tiene dificultades para tolerar demoras o esperar actividades planeadas?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

10. Alteraciones motoras

¿El paciente tiene actividades repetitivas como deambular en la casa, jugar con botones de la ropa, enredar hilos o hacer otras cosas repetitivamente?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

11. Conducta nocturna

¿El paciente se despierta durante la noche, se despierta muy temprano en la mañana, toma siestas excesivas durante el día?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

12. Apetito/Alimentación

¿El paciente ha perdido o ganado apetito o ha tenido cambios en el tipo de alimentos que le gustan?

Si **No**

SEVERIDAD:

1 2 3

ANGUSTIA:

0 1 2 3 4 5

BDI (Beck Depression Inventory)

Es un instrumento de autoevaluación ampliamente usado a nivel mundial para screening de depresión (Beck et al., 1961). Consta de 21 preguntas son relacionadas con síntomas de depresión como desesperanza e irritabilidad, cognitivas, sentimientos de castigo, fatiga, pérdida de peso y falta de interés en las actividades sexuales.

Con este instrumento se puede determinar la severidad de la depresión con los siguientes puntos de corte: 0-9 depresión mínima, 10-18 depresión leve, 19-29 depresión moderada, 30-63 depresión severa.

INVENTARIO DE DEPRESION DE BECK (BDI)

1)

- 0 No me siento triste.
- 1 Me siento triste.
- 2 Me siento triste todo el tiempo y no puedo librarme de ello.
- 3 Me siento tan triste o desdichado que no puedo soportarlo.

2)

- 0 No estoy particularmente desanimado respecto al futuro.
- 1 Me siento desanimado respecto al futuro.
- 2 Siento que no puedo esperar nada del futuro.
- 3 Siento que el futuro es irremediable y que las cosas no pueden mejorar.

3)

- 0 No me siento fracasado.
- 1 Siento que he fracasado más que las otras personas.
- 2 Cuando miro hacia el pasado lo único que puedo ver en mi vida es un montón de fracasos.
- 3 Siento que como persona soy un fracaso completo.

4)

- 0 Sigo obteniendo tanto placer de las cosas como antes.
- 1 No disfruto de las cosas como solía hacerlo.
- 2 Ya nada me satisface realmente.
- 3 Todo me aburre o me desagrada.

5)

- 0 No siento ninguna culpa particular.
- 1 Me siento culpable buena parte del tiempo.
- 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
- 3 Me siento culpable todo el tiempo.

6)

- 0 No siento que esté siendo castigado.
- 1 Siento que puedo estar siendo castigado.
- 2 Espero ser castigado.
- 3 Siento que estoy siendo castigado.

7)

- 0 No me siento decepcionado en mí mismo.
- 1 Estoy decepcionado conmigo.
- 2 Estoy harto de mí mismo.
- 3 Me odio.

8)

- 0 No me siento peor que otros.
- 1 Me critico por mis debilidades o errores.
- 2 Me culpo todo el tiempo por mis fallas.
- 3 Me culpo por todas las cosas malas que suceden.

9)

- 0 No tengo ninguna idea de matarme.
- 1 Tengo ideas de matarme, pero no las llevaría a cabo.
- 2 Me gustaría matarme.
- 3 Me mataría si tuviera la oportunidad.

10)

- 0 No lloro más de lo habitual.
- 1 Lloro más que antes.
- 2 Ahora lloro todo el tiempo.
- 3 Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo llorar nunca aunque quisiera.

11)

- 0 No me irrito más ahora que antes.
- 1 Me enojo o irrito más fácilmente ahora que antes.
- 2 Me siento irritado todo el tiempo.
- 3 No me irrito para nada con las cosas que solían irritarme.

12)

- 0 No he perdido interés en otras personas.
- 1 Estoy menos interesado en otras personas de lo que solía estar.
- 2 He perdido la mayor parte de mi interés en los demás.
- 3 He perdido todo interés en los demás.

13)

- 0 Tomo decisiones como siempre.
- 1 Dejo de tomar decisiones más frecuentemente que antes.
- 2 Tengo mayor dificultad que antes en tomar decisiones.
- 3 Ya no puedo tomar ninguna decisión.

14)

- 0 No creo que me vea peor que antes.
- 1 Me preocupa que esté pareciendo viejo(a) o poco atractivo(a).
- 2 Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que me hacen poco atractivo(a).
- 3 Creo que me veo horrible.

15)

- 0 Puedo trabajar tan bien como antes.
- 1 Me cuesta un mayor esfuerzo empezar a hacer algo.
- 2 Tengo que hacer un gran esfuerzo para hacer cualquier cosa.
- 3 No puedo hacer ningún tipo de trabajo.

16)

- 0 Puedo dormir tan bien como antes.
- 1 No duermo tan bien como antes.
- 2 Me despierto 1 ó 2 horas más temprano de lo habitual y me cuesta volver a dormir.
- 3 Me despierto varias horas más temprano de lo habitual y no puedo volver a dormirme

17)

- 0 No me canso más de lo habitual.
- 1 Me canso más fácilmente de lo que solía cansarme.
- 2 Me canso al hacer cualquier cosa.
- 3 Estoy demasiado cansado para hacer cualquier cosa.

18)

- 0 Mi apetito no ha variado.
- 1 Mi apetito no es tan bueno como antes.
- 2 Mi apetito es mucho peor que antes.
- 3 Ya no tengo nada de apetito.

19)

- 0 Últimamente no he perdido mucho peso, si es que perdí algo.
- 1 He perdido más de 2 kilos.
- 2 He perdido más de 4 kilos.
- 3 He perdido más de 6 kilos.

20)

- 0 No estoy más preocupado por mi salud de lo habitual.
- 1 Estoy preocupado por problemas físicos tales como malestares y dolores de estómago o constipación.
- 2 Estoy muy preocupado por problemas físicos y es difícil pensar en otra cosa.
- 3 Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más.

21)

- 0 No he notado cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estar.
- 2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.
- 3 He perdido por completo mi interés por el sexo.

BAI (Beck Anxiety Inventory)

Es un instrumento de autoevaluación, ampliamente usado en la evaluación de ansiedad (Beck et al., 1988). Consta de 21 preguntas de opción múltiple para evaluación de adolescentes y adultos, que indagan sobre síntomas de ansiedad en la última semana, se incluyen entumecimiento, hormigueo, sudoración (no debida al calor), miedo a que suceda lo peor, etc.

Con este instrumento se puede determinar la severidad de la ansiedad con los siguientes puntos de corte: 0-9 ansiedad mínima, 10-18 ansiedad leve, 19-29 ansiedad moderada, 30-63 ansiedad severa.

INVENTARIO DE BECK (BAI)

NOMBRE _____ EDAD _____ SEXO _____
 OCUPACIÓN _____ EDO. CIVIL _____ FECHA _____

INSTRUCCIONES: Abajo hay una lista que contiene los síntomas más comunes de la ansiedad. Lee cuidadosamente cada afirmación. Indica cuánto te ha molestado cada síntoma **durante la última semana**, inclusive hoy, marcado con una X según la intensidad de la molestia.

| | Poco o nada | Mas o menos | Moderada- mente | Severa- mente |
|--|----------------|----------------|--------------------|------------------|
| 1. Entumecimiento hormigueo | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 2. Sentir oleadas de calor (bochorno) | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 3. Debilitamiento de las piernas | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 4. Dificultad para relajarse | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 5. Miedo a que pase lo peor | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 6. Sensación de mareo | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 7. Opresión en el pecho o latidos acelerados | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 8. Inseguridad | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 9. Terror | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 10. Nerviosismo | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 11. Sensación de ahogo | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 12. Manos temblorosas | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 13. Cuerpo tembloroso | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 14. Miedo a perder el control | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 15. Dificultad para respirar | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 16. Miedo a morir | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 17. Asustado | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 18. Indigestión o malestar estomacal | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 19. Debilidad | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 20. Ruborizarse, sonrojamiento | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 21. Sudoración (no debido al calor) | _____ | _____ | _____ | _____ |

WHOQOL (Cuestionario de Calidad de vida OMS)

Es una evaluación de calidad de vida desarrollada por la OMS en colaboración con 15 centros internacionales. Ha sido probado en 37 centros de campo con el objeto de ser útil para evaluar calidad de vida en diferentes culturas, algunas características son:

- Cuestionario autoaplicable a personas sanas y enfermas.
- Considera la percepción del sujeto.
- Evalúa 4 dominios: Físico, psicológico, relaciones sociales y ambiental.

Escala de Calidad de Vida: Organización Mundial de la Salud

Antes de empezar con la prueba nos gustaría que conteste la siguiente pregunta sobre usted: haga un círculo en su respuesta.

| | | |
|------------------------------------|----|----|
| ¿En la actualidad, está enfermo/a? | Sí | No |
|------------------------------------|----|----|

Instrucciones: Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor **conteste todas las preguntas**. Si no está seguro/a de qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada. A veces, ésta puede ser la primera respuesta que le viene a la cabeza.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida **durante las dos últimas semanas**.

Por ejemplo se le puede preguntar: *¿Obtiene de otras personas el apoyo que necesita?*,

Usted debe rodear con un círculo el número que mejor defina cuánto apoyo obtuvo de otras personas en las dos últimas semanas. Si piensa que obtuvo bastante apoyo de otras personas, usted debería señalar con un círculo el número 4, quedando la respuesta de la siguiente forma:

| | | Nada | Un poco | Moderado | Bastante | Totalmente |
|---|---|------|---------|----------|----------|------------|
| 1 | ¿Obtiene de otras personas el apoyo que necesita? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Recuerde que cualquier número es válido, lo importante es que represente su opinión.

Por favor, lea la pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en el número de la escala que represente mejor su opción de respuesta.

| | | Muy mala | Regular | Normal | Bastante buena | Muy buena |
|---|---------------------------------------|----------|---------|--------|----------------|-----------|
| 1 | ¿Cómo calificaría su calidad de vida? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

| | | Muy insatisfecho/a | Un poco insatisfecho/a | Lo normal | Bastante satisfecho/a | Muy satisfecho/a |
|---|--|--------------------|------------------------|-----------|-----------------------|------------------|
| 2 | ¿Cómo de satisfecho/a está con su salud? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes preguntas hacen referencia al grado en que ha experimentado ciertos hechos en las dos últimas semanas.

| | | Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Extremadamente |
|---|---|------|---------|-----------|----------|----------------|
| 3 | ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | ¿En qué grado necesita de un tratamiento médico para funcionar en su vida diaria? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 | ¿Cuánto disfruta de la vida? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7 | ¿Cuál es su capacidad de concentración? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8 | ¿Cuánta seguridad siente en su vida diaria? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9 | ¿Cómo de saludable es el ambiente físico a su alrededor? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes preguntas hacen referencia a si usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las dos últimas semanas, y en qué medida.

| | | Nada | Un poco | Lo normal | Bastante | Totalmente |
|----|---|------|---------|-----------|----------|------------|
| 10 | ¿Tiene energía suficiente para la vida diaria? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11 | ¿Es capaz de aceptar su apariencia física? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12 | ¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13 | ¿Dispone de la información que necesita para su vida diaria? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14 | ¿Hasta qué punto tiene oportunidad de realizar actividades de ocio? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15 | ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Las siguientes preguntas hacen referencia a si en las dos últimas semana ha sentido satisfecho/a y cuánto, en varios aspectos de su vida.

| | | Muy insatisfecho/a | Poco | Lo normal | Bastante satisfecho/a | Muy satisfecho/a |
|----|--|--------------------|------|-----------|-----------------------|------------------|
| 16 | ¿Cómo de satisfecho/a está con su sueño? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17 | ¿Cómo de satisfecho/a está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18 | ¿Cómo de satisfecho está con su capacidad de trabajo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19 | ¿Cómo de satisfecho/a está de sí mismo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20 | ¿Cómo de satisfecho/a está con sus relaciones personales? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21 | ¿Cómo de satisfecho/a está con su vida sexual? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22 | ¿Cómo de satisfecho/a está con el apoyo que obtiene de sus amigos/as? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23 | ¿Cómo de satisfecho/a está de las condiciones del lugar donde vive? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24 | ¿Cómo de satisfecho/a está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25 | ¿Cómo de satisfecho/a está con los servicios de transporte de su zona? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

La siguiente pregunta hace referencia a la frecuencia con que usted ha sentido o experimentado ciertos sentimientos en las dos últimas semanas:

| | | Nunca | Raramente | Moderadamente | Frecuentemente | Siempre |
|----|---|-------|-----------|---------------|----------------|---------|
| 26 | ¿Con qué frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, o depresión? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

¿Le ha ayudado alguien a rellenar el cuestionario?

¿Cuánto tiempo ha tardado en contestarlo?

¿Le gustaría hacer algún comentario sobre el cuestionario?

Test de la torre de Hanoi

Es una prueba matemática inventada en 1883 por Édouard Lucas, un matemático francés. Consiste en trasladar una torre de 3 o 4 discos de diferente radio, a lo largo de tres varillas. En la primera varilla se encuentran los discos apilados de acuerdo con su tamaño, la segunda varilla sirve de soporte, la tercera varilla es el destino final de los discos, donde el individuo que realice la prueba deberá colocar en el mismo orden que la posición inicial. Adicionalmente se cuentan con restricciones como: 1) la persona no tiene permitido colocar un disco de mayor tamaño, encima de otro disco de menor tamaño, 2) los discos siempre deben estar dentro de una de las varillas y 3) no se puede mover más de un disco a la vez.

Esta herramienta es usada para evaluar habilidades de planeación. Se registra la cantidad de movimientos, tiempo y errores. La fórmula para encontrar el número de movimientos necesarios para transferir n discos desde un poste a otro es $2^n - 1$.