



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

“Evaluación de síntomas físicos existentes en pacientes recuperados de la infección por SARS-CoV2 con antecedente de comorbilidades médicas y su correlación con la presencia de uno o más diagnósticos psiquiátricos”

PRESENTA:
CINTHYA BERENICE LUNA BORGES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA (PSIQUIATRÍA)

TUTORA TEÓRICA:
DRA. NATASHA VIVIANA ALCOCER CASTILLEJOS

TUTOR METODOLÓGICO:
DR. RICARDO ARTURO SARACCO ÁLVAREZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Contenido

Introducción.....	4
Marco teórico	4
Descripción general de la virología.....	4
Los virus letales: Breve historia de SARS-CoV, MERS-CoV	6
COVID-19.....	6
<i>Origen, propagación y epidemiología del virus</i>	6
<i>Epidemiología de COVID-19 en México</i>	7
<i>Forma de transmisión del virus</i>	8
<i>Fisiopatología</i>	9
<i>Compromiso del SNC en la infección por COVID-19</i>	11
<i>El papel potencial de la red neuroinmune</i>	11
Implicaciones psiquiátricas de la infección por SARS-CoV-2.....	12
Metodología.....	13
Justificación	13
Pregunta de investigación	13
Objetivos	13
<i>Objetivo General</i>	13
<i>Objetivos específicos:</i>	14
Hipótesis.....	14
<i>Hipótesis general</i>	14
<i>Hipótesis específicas</i>	14
Material y métodos	14
<i>Selección y tamaño de la muestra</i>	15
<i>Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente de enfermedad médica crónica previa a la infección.</i>	15
<i>Criterios de exclusión en el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente de enfermedad médica crónica previo a la infección.</i>	15
<i>Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.</i>	15
<i>Criterios de exclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.</i>	16

<i>Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con algún diagnóstico psiquiátrico posterior a la infección.</i>	16
<i>Criterios de exclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.</i>	16
<i>Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 sin un diagnóstico previo o posterior a la infección.</i>	16
<i>Criterios de exclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.</i>	16
Descripción de las variables. Tipo y medición	17
Instrumentos	18
<i>Recolección de datos:</i>	18
Análisis estadístico	18
Resultados	18
Discusión	27
Fortalezas	29
Limitaciones	29
Perspectivas a futuro	30
Consideraciones éticas	30
Anexo	33
Consentimiento informado	33
Referencias	35

Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), se ha extendido por China y más allá desde diciembre 2019. Las descripciones clínicas preliminares sobre COVID-19 se enfocaron a síntomas respiratorios, sin embargo, se han reconocido cada vez más presentaciones atípicas, entre ellas, las repercusiones psiquiátricas y neuropsiquiátricas. Si bien, los efectos del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en el sistema nervioso siguen sin estar claros, no hay duda de que la pandemia de COVID-19 influye en la salud mental. El impacto de la pandemia actual va mucho más allá del daño cerebral directo. Las restricciones públicas, la cuarentena masiva el miedo a la enfermedad, la incertidumbre del futuro, la exposición frecuente y la escasez de equipos de protección privados han sido ineludibles y así el impacto en la salud mental ante la diversidad de elementos estresantes. A pesar de no conocerse las consecuencias a largo plazo, se predice un exceso de carga sobre los grupos vulnerables, ya que, tienen con mayor prevalencia de factores de riesgo preexistentes incluida una alta carga de enfermedades crónicas y falta de apoyo social. En este momento, la duración del impacto psicológico del tratamiento de pacientes con coronavirus es incierta, pero es probable que sea necesario un control, detección y tratamiento regulares ya que, Con el virus aún por controlar, sus consecuencias seguirán aumentando.

Marco teórico

Descripción general de la virología

Los coronavirus, llamados así por su característica apariencia microscópica en forma de corona, son virus de ARN monocatenario de sentido positivo (Ng Kee Kwong, Mehta, Shukla, & Mehta, 2020). Los coronavirus pertenecen a una familia que viene bajo el orden "Nidovirales". El orden de Nidovirales incluye los virus que utilizan un conjunto anidado de ARNm para su replicación. La subfamilia de coronavirus consta de cuatro géneros (coronavirus alfa, beta, gamma y delta)(Rabaan et al., 2020). De acuerdo con los sus huéspedes, los coronavirus también se pueden dividir en coronavirus animales y humanos. Muchas enfermedades en los animales domésticos están relacionadas con los coronavirus animales, como el coronavirus respiratorio canino, que causa enfermedades respiratorias en los perros. Los coronavirus humanos altamente patógenos pertenecen a la subfamilia Coronavirinae de la familia Coronaviridae. Los virus de esta subfamilia se agrupan en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los grupos de subgrupos clásicos están etiquetados como 1a – 1b para los alfacoronavirus y 2a – 2d para los betacoronavirus (Chen et al.,2020) Los alfa coronavirus que infectan a los seres humanos son el HCoV-229E y el HCoVNL63, y los beta coronavirus que infectan a los seres humanos son el HCoV-HKU1, el HCoV-OC43, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERSCoV), el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el SARS -CoV-2 (Rabaan et al., 2020).

Los coronavirus tienen ARN de cadena positiva como material genómico, una envoltura externa y los genomas de ARN más grandes (27 a 32 kb) entre los virus de ARN. La envoltura viral se deriva de la célula huésped y tiene picos de glucoproteína. El genoma viral está protegido dentro de la nucleocápside. La nucleocápside tiene forma helicoidal cuando está relajada y esférica cuando está dentro del virus. El ARN viral se replica de forma única. El ARN del coronavirus se replica en el citoplasma de la célula huésped. La ARN polimerasa se une a la secuencia líder del ARN genómico viral y, en caso de adhesión o desprendimiento repetidos, se genera un conjunto anidado de ARNm con extremos 3' comunes. El genoma del coronavirus codifica de cuatro a cinco proteínas estructurales: proteínas de pico (S), membrana (M), envoltura (E), nucleocápside (N) y hemaglutinina-esterasa (HE). El genoma de SARS CoV-2, SARSCoV, HCoV-229E y HCoV-NL63 tiene cuatro

genes que expresan proteínas estructurales S, M, N y E. Los coronavirus HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 tienen un gen adicional que expresa la proteína HE (Rabaan et al., 2020).

La proteína S es una proteína de 150 kDa que está altamente N-glicosilada y ayuda a evaluar el RE. Los trímeros de la proteína S forman la peculiar estructura de picos en la superficie del virus. Esta proteína S trimérica es una proteína de fusión de clase I que facilita la unión del receptor. Con frecuencia, la proteína S es escindida por una proteasa del huésped (proteasa similar a la furina) en dos dominios funcionales, S1 y S2. S1 ayuda principalmente en la unión del receptor, mientras que S2 brinda soporte estructural en forma del tallo de la proteína S. La proteína M es una proteína de 25 a 30 kDa que se encuentra en abundancia en el virión, tiene tres dominios transmembrana. La proteína M tiene un ectodominio N terminal y un endodominio C-terminal. Le da forma al virión. La proteína M se encuentra en el virión como dímero y ayuda a mantener la curvatura de la membrana y a unirse a la nucleocápside. La proteína E es una proteína de 8-12 kDa que se encuentra escasamente en el virión. Los estudios sugieren que la proteína E es una proteína transmembrana con un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal. También tiene actividad de canal iónico. La proteína E juega un papel vital en el ensamblaje y liberación del virus. Además de esto, las proteínas E también tienen otras funciones, como la actividad del canal iónico, necesaria para la patogénesis del SARS-CoV y probablemente del SARS CoV-2. (Rabaan et al., 2020).

La proteína N es parte de la nucleocápside. Tiene un dominio N-terminal y un dominio C-terminal. Cada dominio de la proteína N puede unirse al ARN. La proteína N está altamente fosforilada, lo que aumenta la afinidad de la proteína N por el ARN viral. La proteína N se une al ARN viral y forma perlas en una estructura de hilo. La señal de empaquetamiento genómico y los TRS son los dos sustratos de ARN para la proteína N. El dominio C-terminal de la proteína N se une a la señal de empaquetamiento genómico. La proteína N ayuda en última instancia en el empaquetamiento del genoma viral encapsulado en las partículas virales al interactuar con la proteína M y nsp3, que es un componente del complejo replicasa que facilita la unión al complejo replicasa-transcriptasa (RTC)(Rabaan et al., 2020).

La proteína hemaglutinina esterasa (HE) solo se encuentra en algunos β -coronavirus. HE se une a los ácidos siálicos presentes en las glicoproteínas en la superficie del virión. Juntas, la unión al ácido siálico y la actividad esterasa facilitan la entrada viral en la célula huésped mediada por la proteína S. Las proteínas HE también ayudan en la propagación viral a través de la mucosa(Rabaan et al., 2020).

Las tasas de mutación estimadas de los coronavirus (CoV) son de moderadas a altas en comparación con las de otros virus ssRNA. Hay dos loci de genes que son sitios de variación en el SARS-CoV, uno de estos sitios se encuentra en el gen de la proteína spike (S). El segundo sitio principal de variación es el marco de lectura abierto del gen accesorio ORF8. En MERS-CoV, los principales sitios de variación se encuentran en los genes S, ORF4b y ORF3. Las principales diferencias en la secuencia del gen S del SARS-CoV-2 son tres inserciones cortas en el dominio N-terminal y cambios en cuatro de los cinco residuos clave en el motivo de unión al receptor. La organización del genoma y la expresión génica son similares para todos los coronavirus. ORF1a / b, ubicado en el extremo 5', codifica 16 proteínas no estructurales (NSP) (denominadas NSP1-NSP16); otros ORF en el extremo 3' codifican proteínas estructurales, incluidas las proteínas S, de la envoltura (E), de la membrana (M) y de la nucleocápside (N) (Chen et al., 2020).

Los virus letales: Breve historia de SARS-CoV, MERS-CoV

El primer caso de SARS se descubrió en Foshan, China, en noviembre de 2002. Las infecciones se produjeron por contacto directo o indirecto con los pacientes. En julio de 2003, el SARS-CoV se había extendido a más de 30 países, causando 8096 casos notificados y 774 muertes. Después de eso, no se detectaron infecciones adicionales y la pandemia de SARS se declaró terminada. El SARS-CoV se aisló por primera vez en civetas de palma del Himalaya (HPC) de un mercado de animales vivos en Guangdong, China. Otros animales, como los perros mapache (*Nyctereutesprocyonoides*), junto con trabajadores humanos del mismo mercado, también mostraron evidencia de infección viral. Múltiples estudios han demostrado que los reservorios de varios coronavirus, incluidos los virus similares al SARS-CoV y al tipo MERS-CoV eran murciélagos, aunque las civetas de palma podrían haber sido huéspedes intermediarios del SARS-CoV no había evidencia de que estos animales fueran las fuentes últimas de SARS-CoV. En 2003, el equipo de Guan y Zheng investigó un mercado minorista de animales vivos en Guangdong, centrándose en los animales salvajes capturados recientemente y el consumo humano. Los animales muestreados incluyeron siete especies animales silvestres y una doméstica. Recogieron muestras nasales y fecales con hisopos y luego utilizaron la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para analizar el ácido nucleico viral del gen N del SARS-CoV humano. Los resultados del ensayo de RT-PCR mostraron que las muestras de cuatro de seis HPC fueron positivas; las otras siete especies (castor, hurón-tejón chino, liebre china, muntjac chino, gato doméstico, tejón porcino y perro mapache) muestreadas fueron negativas (Chen et al., 2020)

El MERS-CoV se encontró por primera vez en 2012 en una muestra de pulmón de un paciente de 60 años que murió de insuficiencia respiratoria en Jeddah, Arabia Saudita. El 15 de septiembre de 2012, se aisló un tipo similar de virus llamado coronavirus humano de un paciente con infección respiratoria grave. Tiene una tasa de mortalidad del 35% y, desde que surgió hasta el 15 de enero de 2020, el número total de casos de infección por MERS-CoV confirmados por laboratorio notificados a nivel mundial a la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue de 2506, con 862 muertes asociadas, que abarcan 27 países. Los casos de MERS de otros países se relacionaron con viajes a Oriente Medio. El MERS-CoV se puede detectar en las secreciones del tracto respiratorio, así como en las heces, el suero y la orina y en objetos ambientales. En el caso de una infección conocida por camellos, el MERS-CoV se transmitió de un camello a un ser humano, lo que se confirmó mediante secuenciación de ARN (Chen et al., 2020)

El reciente brote de COVID-19 puede ser comparable con los brotes de SARS-CoV (2002-2003) en China y con el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (2012) en Arabia Saudita por su transmisión zoonótica y algunas similitudes en las características clínicas. Sin embargo, el análisis filogenético del dominio de unión al receptor (RBD) de los linajes de betacoronavirus indica que 2019-nCoV pertenece estrechamente a dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21) con una similitud del 88-89%, mientras que su similitud con el SARS-CoV y el MERS-CoV es del 50 y el 79%, respectivamente (Esakandari et al., 2020)

COVID-19

Origen, propagación y epidemiología del virus

En diciembre de 2019, los adultos de Wuhan, la capital de la provincia de Hubei y un importante centro de transporte de China, comenzaron a acudir a los hospitales locales con neumonía grave de causa desconocida. Muchos de los casos iniciales tenían una exposición común al mercado mayorista de mariscos de Huanan, que también comercializaba animales vivos. El 31 de diciembre de 2019, China notificó el brote a la Organización Mundial de la Salud y el 1 de enero se cerró el mercado de mariscos de Huanan. El 7 de enero, el virus fue identificado como un coronavirus que tenía > 95% de

homología con el coronavirus de murciélago y > 70% de similitud con el SARS-CoV. El número de casos comenzó a aumentar exponencialmente, algunos de los cuales no tenían exposición al mercado de animales vivos, lo que sugiere el hecho de que se estaba produciendo una transmisión de persona a persona. La transmisión a los trabajadores de la salud que atienden a los pacientes se describió el 20 de enero de 2020. Se informaron casos de COVID-19 en países fuera de China en aquellos sin antecedentes de viajes a China, lo que sugiere que la transmisión local de persona a persona estaba ocurriendo en estos países. Pronto se hizo evidente que la infección podía transmitirse de personas asintomáticas y también antes de la aparición de los síntomas (Abd El-Aziz & Stockand, et al., 2020). SARS-CoV-2 se aisló por primera vez a partir de muestras clínicas utilizando células epiteliales de las vías respiratorias humanas y las líneas celulares Vero E6 y Huh-7 (Chen et al., 2020). El 12 de febrero, China cambió su definición de casos confirmados para incluir pacientes con pruebas moleculares negativas/pendientes pero con características clínicas, radiológicas y epidemiológicas de COVID-19, lo que llevó a un aumento de 15.000 casos en un solo día (Singhal., 2020). El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades (CCDC) identificó esta infección como una nueva infección por coronavirus el 7 de enero de 2020, y el 11 de febrero de 2020 la OMS anunció un nuevo nombre para la enfermedad epidémica como 2019-nueva enfermedad por coronavirus (2019-nCoV y ahora conocido como COVID-19); además el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró 2019-nCoV como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). COVID-19 se ha convertido en un importante problema de salud mundial y la OMS declaró el brote de coronavirus como una pandemia mundial en marzo de 2020 (Abd El-Aziz & Stockand., 2020). En marzo fueron reportados 96,000 casos en todo el mundo (80,000 en China) y otros 87 países y 1 medio de transporte internacional (696, en el crucero Diamond Princess estacionado frente a las costas de Japón).

Es importante señalar que, si bien el número de casos nuevos se ha reducido en China últimamente, ha aumentado exponencialmente en otros países, incluidos Corea del Sur, Italia e Irán. De los infectados, el 20% se encuentra en estado crítico, el 25% se ha recuperado y 3310 (3013 en China y 297 en otros países) han muerto (Singhal., 2020). Desde China, la enfermedad se propagó a Europa. En Italia, inicialmente en las regiones geográficas del norte y posteriormente en toda la península, el COVID-19 cruzó rápidamente el océano y al 20 de junio de 2020, se habían registrado alrededor de 2,282,000 casos (con 121,000 muertes) en los E.U.A. Mientras que Brasil con más de 1,000,000 de casos y alrededor de 50,000 muertes es el estado más afectado en Sudamérica y la segunda del mundo después de Estados Unidos (Cascella, Rajnik, Cuomo, Dulebohn, & Di Napoli, 2020).

Aunque a lo largo del tiempo la tasa de letalidad (número total de muertes por una enfermedad determinada en relación con el número total de pacientes) de COVID-19 ha sido significativamente menor que la de las epidemias de SARS y MERS con un riesgo de mortalidad estimado del 2%, (Chen et al, 2020) la transmisión del SARS-CoV-2 es mucho más grande, con un número total de muertes mucho mayor. Se ha estimado que aproximadamente una de cada cinco personas en todo el mundo podría tener un mayor riesgo de enfermedad grave COVID-19 si se infectan, debido a condiciones de salud subyacentes (Cascella et al., 2020).

Epidemiología de COVID-19 en México

El primer caso o caso índice de COVID-19 en México se detectó el 27 de febrero de 2020 en la Ciudad de México. Se trataba de un mexicano que había viajado a Italia y tenía síntomas leves, la fase 1 de COVID-19 comenzó ese día (Suárez, Suarez Quezada, Oros Ruiz, & Ronquillo De Jesús, 2020).

El 30 de marzo, se decretó una emergencia de salud nacional en México, dada la evolución de casos confirmados y las muertes por la enfermedad. Esto condujo al establecimiento de medidas adicionales

para su prevención y control, como la suspensión inmediata de actividades no esenciales en todos los sectores económicos del país durante un mes, hasta el 30 de abril. El 18 de marzo se reportaron 118 casos confirmados de COVID-19, un aumento de 26% en comparación con el resultado del día anterior (93 casos). Ese mismo día, la Secretaría de Salud confirmó la primera muerte por COVID-19 en México. El gobierno federal decretó el 24 de marzo el inicio de la fase 2 de la pandemia COVID-19 en el país. El 21 de abril del 2020 se dio por iniciada la fase 3 por COVID-19 en México, ya que se tenía evidencia de brotes activos y propagación en el territorio nacional con más de mil casos (Suárez et al., 2020).

De acuerdo a un estudio epidemiológico en México, desde el primer caso el 27 de febrero de 2020, hasta el 30 de abril de 2020, se había realizado 87.372 pruebas diagnósticas en todo el país. De estas, 19.224 habían resultado positivas y todavía se estaban analizando otras 15.520 pruebas diagnósticas de casos sospechosos. El número total de defunciones en el período de estudio fue de 1.859. México presenta una tasa de letalidad mayor que China, pero el número de defunciones es menor en 1.087 casos; esto significa que la tasa de letalidad varía con respecto al número de casos confirmados por COVID-19, siendo un factor importante el número de pruebas realizadas a la población. En este sentido el número de *test* diagnósticos que México aplica es de 0,69 pruebas por cada 1.000 habitantes, mientras que en China se estima que realizan tres pruebas por cada 1.000 habitantes. México ocupa el último lugar en el número de pruebas aplicadas para identificar la COVID-19 entre los 36 países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), una limitación para poder identificar casos asintomáticos e incluso poder estimar la cantidad de infectados con precisión (Suárez et al., 2020).

De acuerdo con el informe técnico de la secretaría de Salud, al 26 de octubre de 2020, a nivel mundial se han reportado 42,966,344 casos confirmados y 1,152,604 defunciones (5,172 nuevas defunciones). La tasa de letalidad global es del 2.7%. Hasta la fecha, se han reportado casos en 217 países, territorios y áreas; Los casos se han notificado en las seis regiones de la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África). En México hasta el día 26 de octubre del año 2020 se habían confirmado 895,326 casos totales y 89,171 defunciones totales por COVID19 (México, 2020).

Forma de transmisión del virus

Todas las edades son susceptibles. La infección se transmite a través de gotas grandes generadas durante la tos y los estornudos por pacientes sintomáticos, pero también puede ocurrir en personas asintomáticas y antes de la aparición de los síntomas. Los estudios han demostrado mayores cargas virales en la cavidad nasal en comparación con la garganta, sin diferencias en la carga viral entre personas sintomáticas y asintomáticas. Los pacientes pueden ser infecciosos mientras duren los síntomas e incluso durante la recuperación clínica. Algunas personas pueden actuar como super esparcadoras; un ciudadano del Reino Unido que asistió a una conferencia en Singapur infectó a otras 11 personas mientras se hospedaba en un resort en los Alpes franceses y al regresar al Reino Unido. Estas gotitas infectadas pueden extenderse de 1 a 2 y depositarse en las superficies. (Chen et al., 2020).

El virus puede permanecer viable en superficies durante días en condiciones atmosféricas favorables, pero es destruido en menos de un minuto por desinfectantes comunes como hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, etc. La infección se adquiere por inhalación de estas gotitas o tocando superficies contaminadas por ellas y luego tocando la nariz, boca y ojos. El virus también está presente en las heces y también se plantea la hipótesis de la contaminación del suministro de agua y la transmisión posterior a través de aerosolización / vía feco oral. Según la información actual, no se ha descrito la transmisión transplacentaria de la mujer embarazada al feto. Sin embargo, se describe la

enfermedad neonatal debida a la transmisión postnatal. El período de incubación varía de 2 a 14 días [mediana 5 días]. Los estudios han identificado el receptor de angiotensina 2 (ECA2) como el receptor a través del cual el virus entra en la mucosa respiratoria (Singhal., 2020). Además de la transmisión a través del tracto respiratorio, la exposición de los ojos desprotegidos al SARS-CoV-2 podría causar una infección respiratoria aguda. En particular, el virus puede transmitirse durante el período de incubación (Chen et al., 2020).

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 comparte un mecanismo de entrada celular del huésped similar con el SARS-CoV que implica la unión al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina humana (ACE2) a través de su dominio de unión al receptor de proteínas de superficie (RBD). Por el contrario, MERS-CoV logra la entrada celular del huésped mediante la unión al receptor DPP4. Según los resultados de los análisis genómicos, el SARS-CoV-2 comparte una identidad de secuencia del 79,5% con el SARS, mientras que solo comparte una identidad de secuencia del 50% con MERS-CoV (Zhang, Li, & Ning, 2020).

A nivel de aminoácidos, se identificaron 380 sitios de sustitución cuando se comparó COVID-19 con SARS-CoV. En base a esto, es razonable plantear la hipótesis de la existencia de nuevas funciones proteicas virales potenciales y una patogénesis indefinida. Por ejemplo, las variaciones en la proteína estructural del pico (proteína S) y la proteína de la nucleocápsida (proteína N) pueden ser responsables de la mayor transmisibilidad y menor patogenicidad del SARS-CoV-2, mientras que las mutaciones dentro del dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) del SARS-CoV-2 pueden revelar un mecanismo alternativo de unión viral-huésped que puede facilitar aún más la entrada viral. En base a esto, el SARS-CoV-2 se considera una nueva cepa que posee distintas rutas evolutivas de SARS-CoV y MERS-CoV (Zhang et al., 2020). Debido a que no hay diferencias en la expresión de ACE2 con respecto al género, las edades y las razas, las diferencias en la incidencia y la gravedad de la enfermedad probablemente estén relacionadas con diferentes factores inmunitarios en lugar de la unión al receptor (Casella et al., 2020).

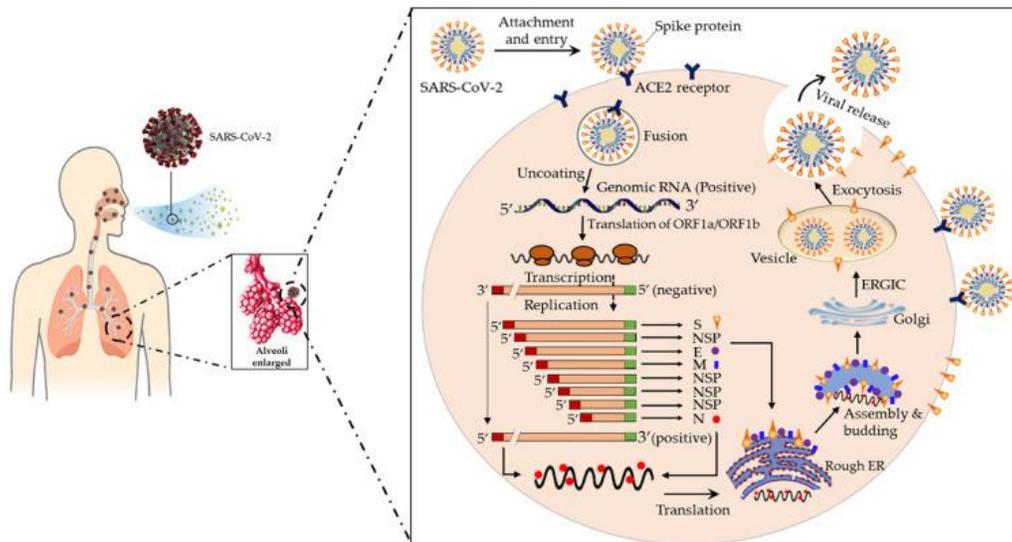
La unión del virión a la superficie de la célula huésped es facilitada por la proteína S y su receptor. El dominio de unión al receptor (RBD) dentro del dominio S1 de la proteína S se encuentra en el extremo N de S1 (MHV) o en el extremo C de S1 (SARS-CoV). Esta interacción entre la proteína S y su receptor es responsable de la especificidad de especie y el tropismo tisular del virus. Muchos coronavirus utilizan peptidasas como su receptor celular. Los α -coronavirus utilizan aminopeptidasa N (APN) como receptor celular, mientras que el SARS-CoV y HCoV-NL63 utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como su receptor. La superficie del RBD de S1 utiliza 14 residuos de aminoácidos para unirse al ACE2. De estos 14 residuos, 8 se conservan estrictamente en SARS-CoV-2 (Rabaan et al., 2020).

Debido a que la unión de la glicoproteína SARS-CoV-2 Spike (S) y el receptor ACE2 es un paso crítico para la entrada del virus, la afinidad de unión entre el virus y el receptor está bajo estudio intensivo a través de diferentes enfoques. La detección sistemática de los receptores β -CoV mostró que las células humanas que expresan ACE2, pero no la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) o la APN (aminopeptidasa N) humanas, mejoraron la entrada de SARS-CoV-2. Mientras, otro estudio mostró que la eficiencia de unión de la proteína S y ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV (Guo et al., 2020).

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 utilizan el receptor ACE2 de la célula huésped, mientras que el MHV se une a CEACAM1 y el MERS-CoV se une a la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) para entrar en las células humanas. Después de una unión exitosa a la superficie de la célula huésped, el virus entra en el citosol de las células huésped utilizando proteasas como cathepsina y TMPRSS2. Estas proteasas

dependientes de ácido llevan a cabo la escisión de la proteína S que luego es seguida por la fusión de las membranas de la célula viral y huésped. La escisión de la proteína S ocurre en dos posiciones diferentes en el dominio S2 de la proteína. La primera escisión ayuda en la separación de los dominios de fusión y RBD, y la segunda escisión pasa a exponer el péptido de fusión (escisión en S2'). El evento de fusión ocurre principalmente en los endosomas. Sin embargo, en el MHV, la fusión tiene lugar en las membranas celulares (Rabaan et al., 2020). El péptido de fusión interno expuesto en el "sitio de escisión" de S2 se inserta en la membrana plasmática. Luego, las dos repeticiones de la heptada en S2 se unen para formar una estructura de haz de seis hélices. La formación de este haz helicoidal permite la fusión de la membrana y el genoma del huésped (Rabaan et al., 2020).

El virión luego libera el genoma de ARN en la célula y sigue la traducción de proteínas estructurales y no estructurales. ORF1a y ORF1ab se traducen para producir poliproteínas pp1a y pp1ab, que son escindidas por las proteasas codificadas por ORF1a para producir proteínas no estructurales. A esto le sigue el ensamblaje y la gemación en la luz del ERGIC. Luego, los viriones se liberan de la célula infectada mediante exocitosis. (Chen et al., 2020).



Según el análisis del perfil de expresión del ARN de ACE2 en pulmones humanos normales, el SARS-CoV-2 infecta principalmente las células alveolares de tipo II (AT2) (solo el 0,64% de las células pulmonares humanas pueden expresar ACE2, el 83% de las cuales son células AT2), y expresan muchos otros genes que facilitan la infección por SARS-CoV-2; además, también se informó que CD147 probablemente facilita funcionalmente la entrada celular del SARS-CoV-2 (Chen et al., 2020).

También se ha detectado una alta expresión de ACE2 en células del sistema digestivo, como las células del esófago superior; en consecuencia, este sistema es una vía potencial de infección. Además de los pulmones y los intestinos, otros órganos, como el corazón, el esófago, el riñón, la vejiga, los testículos, el íleon y el tejido adiposo, también expresan ECA2, y el nivel de expresión es mayor que en los pulmones. Ciertos tejidos tumorales tienen una mayor expresión de ACE2, lo que hace que los pacientes con cáncer sean más vulnerables que otras personas (Chen et al., 2020).

La expresión de los receptores ACE2 de superficie y los receptores de unión de entrada establecidos de SARS-CoV-2, detectables en macrófagos alveolares sugiere una posible vía de entrada para el virus, proporcionando evidencia suficiente del papel central de los monocitos en la tormenta de citocinas y la patología pulmonar. Cabe señalar que el hecho de no cambiar los macrófagos de un

fenotipo proinflamatorio clásicamente activado (M1) a un fenotipo activado alternativamente de curación de heridas (M2) podría contribuir a las lesiones inflamatorias excesivas y las lesiones de fibrosis que se encuentran comúnmente en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria (SDRA) (Abd El-Aziz & Stockand., 2020).

Es evidente que la hiperactivación de las citocinas durante la fase aguda puede provocar una inflamación sistémica desregulada y un deterioro de la enfermedad. Esta idea está respaldada por la elevación observada en los dímeros D, la proteína C reactiva (PCR), la ferritina y la procalcitonina en pacientes con COVID-19 grave (Zhang et al., 2020). La tormenta de citoquinas ejerce un impacto patógeno más que protector sobre el huésped. Una observación cuidadosa reveló que el exceso de citocinas y quimiocinas activadas por macrófagos (es decir, IL-6, IL-7, TNF- α , CCL-2 / MCP-1, CCL-3/MIP-1 α) fueron similares a los resultados previamente encontrados en linfocitosis hemofagocítica (HLH) y síndrome de activación de macrófagos (MAS) (Abd El-Aziz & Stockand., 2020).

Compromiso del SNC en la infección por COVID-19

Los coronavirus pueden ingresar al SNC a través de distintas rutas: diseminación retrógrada hematológica y/o neuronal. La ruta neuronal puede ocurrir a través de al menos dos vías diferentes: (a) a través de los nervios olfativos y/o (b) a través del sistema nervioso entérico. Un estudio experimental con ratones transgénicos K18-*h* ACE2 para la expresión de ACE2 mostró que el SARS-CoV, cuando se administra por vía nasal, podría invadir el cerebro, probablemente a través de los nervios olfatorios. Sin embargo, la no expresión de ACE2 en neuronas del sistema olfativo lleva a cuestionar si esta es realmente una ruta posible para la entrada del SARS-CoV-2 en el SNC, aunque todavía no es posible descartar la posibilidad de que otros mecanismos independientes de ACE2 estén involucrados en la entrada del SARS-CoV-2 en células huésped. Por el contrario, la expresión de ACE2 es abundante en las células endoteliales del intestino delgado, que se conectan con las neuronas del sistema nervioso entérico. Además, los síntomas gastrointestinales se observan comúnmente en una parte de los pacientes con COVID-19 y se aisló el SARS-CoV-2 de los hisopos orales y anales de estos pacientes. De esta manera, el sistema nervioso entérico, a través del nervio vago, también puede ser una posible vía para que el SARS-CoV-2 ingrese al SNC (Raony et al., 2020).

El papel potencial de la red neuroinmune

Se ha propuesto una "tormenta de citocinas" como un mecanismo clave en la fisiopatología del SARS-CoV-2 y se relaciona con el daño pulmonar y la letalidad observada en pacientes portadores de COVID-19. En consecuencia, se han encontrado niveles aumentados en circulación de varias citocinas en pacientes con MERS, SARS o COVID-19 (Mehta et al., 2020). Recientemente, se ha observado una desregulación de la respuesta inmune similar a la infección por SARS-CoV en pacientes con SARS-CoV-2 en Wuhan (China). En particular, un aumento significativo en los niveles séricos de varias citocinas proinflamatorias, o los correspondientes receptores de citocinas, en pacientes graves ($n = 286$) que en los no graves ($n = 166$), incluida la IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y receptor de interleucina-2 (IL-2R) (Qin et al., 2020).

En consecuencia, un posible mecanismo relativo a la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y los resultados de salud mental es la participación de las redes neuroinmunes. Las citocinas solubles que llegan al cerebro, o los niveles alterados locales correspondientes, pueden influir en la síntesis, liberación y recaptación de varios neurotransmisores, incluidas las monoaminas, como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Los cambios en el metabolismo de los neurotransmisores están involucrados en la fisiopatología de varios trastornos psiquiátricos, como depresión, ansiedad, TEPT y trastorno obsesivo-compulsivo (Bandelow et al., 2017). Dado que los cambios en los niveles de

citocinas pueden provocar una interrupción en el metabolismo de los neurotransmisores, puede resultar en la aparición de psicopatología (Guo et al., 2020).

Implicaciones psiquiátricas de la infección por SARS-CoV-2

En perspectivas convergentes, se sabe que las infecciones virales son epidemiológicamente prevalentes y algunas de ellas son perjudiciales para el sistema nervioso central (SNC) debido al desarrollo de síndromes neuropsiquiátricos que afectan los dominios cognitivo, afectivo, conductual y perceptual (Rogers et al., 2020). Los eventos pandémicos previos sugieren que los síntomas neuropsiquiátricos se manifiestan en una infección viral aguda o después de varios períodos de tiempo después de la infección. (Jasti et al., 2020). El desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos han sido descritos desde la gripe pandémica de los siglos XVIII y XIX (Troyer et al., 2020; Honigsbaum, 2013; Menninger, 1926), la gripe española en el siglo XX y secuelas neuropsiquiátricas, como narcolepsia, convulsiones, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré (SGB) y otros procesos neuromusculares y desmielinizantes relacionados con SARS-CoV-1, MERS y H1N1 (Troyer et al., 2020).

Es notoria la simultaneidad entre la expansión progresiva de nuevos casos de COVID-19 y las graves implicaciones psiquiátricas. La etiología y epidemiología de los factores psiquiátricos asociados al Covid-19 son multifactoriales, ya que resultan de una posible infección cerebral y a aspectos emocionales también reportados por estudios cualitativos descritos como soledad, aburrimiento, frustración por aislamiento y preocupación por la salud familiar (Rogers et al., 2020).

Esto se debe principalmente al amplio impacto social de la situación pandémica y las respuestas del gobierno al distanciamiento social y las cuarentenas (Troyer et al., 2020). Las poblaciones infectadas y no infectadas pueden ser susceptibles a la ansiedad y el estrés generalizados en respuesta a ciertas experiencias. Otras experiencias pueden ser específicas de las personas infectadas por el virus, entre ellas, la preocupación por el pronóstico de su enfermedad, el estigma o los recuerdos traumáticos de enfermedades graves (Rogers et al., 2020). El miedo a la enfermedad, la muerte y la incertidumbre sobre el futuro son factores estresantes psicológicos importantes para la población, y el aislamiento social resultante de la pérdida de actividades educativas y laborales estructuradas también amenaza con empeorar la salud mental pública. Esta pandemia es una fuente potencial de trauma directo e indirecto para todos, que solo se enfatiza aún más con informes de casos inquietantes de muertes por suicidio relacionadas con el miedo a contraer o propagar COVID-19 (Troyer et al., 2020).

A pesar de los datos y estudios limitados sobre presentaciones neuropsiquiátricas como resultado de COVID-19, se sabe que algunos síntomas están presentes en el curso de la enfermedad, ya sea por propagación directa del virus o indirectamente por hiperinflamación fisiológica (Jasti et al., 2020). Se estima que más de un tercio de los pacientes con COVID-19 desarrollan síntomas neuropsiquiátricos (Beach et al., 2020).

La relación entre la infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y las enfermedades psiquiátricas es motivo de gran preocupación, con un vínculo evidente entre las infecciones por coronavirus y diversas manifestaciones del sistema nervioso central y periférico. Se ha observado que la neuroinflamación no mitigada es la base no solo de las complicaciones respiratorias graves de la enfermedad, sino que también está presente en una variedad de enfermedades neuropsiquiátricas. Varios trastornos neurológicos y psiquiátricos se caracterizan por estados inmunoinflamatorios, mientras que los tratamientos para estos trastornos tienen distintas propiedades y efectos antiinflamatorios. Dado que la inflamación es un factor común que contribuye al SARS-CoV-2, así como a los trastornos psiquiátricos, el tratamiento de cualquiera de las afecciones puede afectar

la progresión de la enfermedad de la otra o alterar la respuesta al tratamiento farmacológico (Szcześniak et al., 2020).

Un metaanálisis de 12 estudios que consideró un número combinado de 976 pacientes con la infección por SARS-CoV-2 demostró que los síntomas depresivos se presentaron en el 35% y la ansiedad en el 28% de ellos (Kong et al., 2020). Se informó un resultado desfavorable debido a ansiedad severa en un paciente, que consecuentemente intentó suicidarse (Epstein et al., 2020). Las pruebas sugieren que entre el 0,9 y el 4% de las personas infectadas con SARS-CoV-2 desarrollan trastornos del espectro psicótico (Dinakaran et al., 2020). Sin embargo, no está claro si la etiología está relacionada con el virus en sí, con el estrés relacionado con la pandemia o con el tratamiento con el uso de corticoides o hidroxiclороquina (Correa-Palacio et al., 2020). Los resultados de salud mental desfavorables también se informaron como uno de los primeros signos de la infección por el nuevo coronavirus en un paciente con episodio maníaco agudo (Mawhinney et al., 2020). Otro trabajo mostró 4 casos de delirio en pacientes mayores, como única manifestación clínica del COVID-19 (Beach et al., 2020). Un informe sobre 730 pacientes con COVID-19 que se encontraban en una condición estable, demostró que el 96,2% de ellos experimentaron síntomas que cumplían con los criterios de TEPT. Aunque todos los pacientes recibieron apoyo psicoeducativo, solo la mitad afirmó que esas intervenciones fueron útiles (Bo et al., 2020). Por otro lado, diferentes autores sugieren un porcentaje mucho menor de TEPT en este grupo de entre 8% a 12% (Rohde et al., 2020., Qi et al., 2020b).

Metodología

Justificación

Basado en el modelo de diátesis-estrés, el antecedente de contar con un algún diagnóstico médico previo al diagnóstico de COVID-19, vuelve al individuo susceptible y vulnerable a esta enfermedad por un estado inflamatorio crónico; así como, a un peor desenlace de la enfermedad y a repercusiones en la neurotransmisión que favorecen al desarrollo de trastornos psiquiátricos. Son varias las implicaciones individuales asociadas a la pandemia, físicas, emocionales, económicas y sociales, mismas variables determinantes en el desarrollo de un trastorno psiquiátrico. El presente análisis de datos tiene como finalidad explorar si hay relación en la presentación de diagnósticos psiquiátricos con los padecimientos médicos previos a la infección por SARS-CoV-2 y si la presencia de diferentes síntomas físicos durante la infección aguda predice el desarrollo cuadros psiquiátricos post COVID.

Pregunta de investigación

¿La presencia de alguna enfermedad crónica previa, se relaciona a una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes que recuperados de COVID-19?

¿Los pacientes infectados por SARS-CoV2 que presentan síntomas psiquiátricos tienen mayor número o intensidad de síntomas físicos durante la infección aguda que aquellos sin trastornos psiquiátricos?

Objetivos

Objetivo General

Explorar si existe asociación entre la presencia de algún diagnóstico de enfermedad médica previo al diagnóstico de COVID-19 y el desarrollo de algún trastorno psiquiátrico después de la infección y describir y cuantificar los síntomas físicos más prevalentes durante la fase aguda de la infección en los individuos con uno o más diagnósticos psiquiátricos en esta población.

Objetivos específicos:

1. Identificar las comorbilidades médicas más prevalentes previo al diagnóstico de COVID-19 en pacientes con un diagnóstico psiquiátrico.
2. Identificar las comorbilidades médicas más prevalentes previo al diagnóstico de COVID-19 en pacientes con más de un diagnóstico psiquiátrico.
3. Conocer cuáles son los trastornos psiquiátricos prevalentes en individuos con antecedentes de diagnósticos médicos recuperados de COVID-19.
4. Conocer los síntomas físicos más prevalentes en pacientes con antecedente de haber recibido un diagnóstico médico previo al diagnóstico de COVID-19 y que cumplen con un diagnóstico psiquiátrico.
5. Conocer los síntomas físicos más prevalentes en pacientes con antecedente de haber recibido un diagnóstico médico previo al diagnóstico de COVID-19 y que cumplen con más de un diagnóstico psiquiátrico.

Hipótesis

Hipótesis general

Los pacientes que cuenten con el antecedente de algún diagnóstico de enfermedad crónica previo al diagnóstico de COVID-19 tendrán mayor porcentaje o frecuencia de trastorno psiquiátricos.

Los pacientes con mayor número de diagnósticos psiquiátricos previos a la infección por COVID-19 tendrán mayor número de síntomas físicos

Hipótesis específicas

1. Los pacientes que cuenten con el antecedente de algún diagnóstico de enfermedad médica previo al diagnóstico de COVID-19 tendrán mayor riesgo de desarrollar un diagnóstico psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19.
2. Los pacientes que cuenten con el antecedente de algún diagnóstico de enfermedad médica previo al diagnóstico de COVID-19 reportaran más síntomas físicos.
3. La presencia de síntomas físicos en pacientes con antecedente de comorbilidades médicas previo al diagnóstico de COVID-19 estarán asociados al desarrollo de algún trastorno psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19.

Material y métodos

La presente investigación consiste en un análisis secundario y parcial de información obtenida del proyecto interinstitucional “*Proyecto Psy-SARS-CoV-2: Diseño de estrategias basadas en evidencia para una atención oportuna con respeto a derechos humanos de las manifestaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas secundarias a COVID-19, orientadas hacia el primer y segundo nivel de atención*”, el cual consiste en la invitación a población abierta para responder escalas psicométricas autoaplicables, cuestionarios sobre la infección por SARS-CoV-2 en formato digital y en acceder a una entrevista psiquiátrica de forma virtual para establecer si hay presencia de un diagnóstico psiquiátrico de acuerdo a los criterios del manual CIE-11 El proyecto ya ha sido presentado y aprobado por el Comité de Ética Institucional.

Tipo de estudio

1. Observacional: La intervención es natural o impuesta con fines ajenos a la investigación, no hay una maniobra experimental, se considera a la infección por el virus SARS-CoV-2 como una intervención natural

2. Transversal: el paciente es evaluado en forma estacionaria
3. Retrolectivo: la obtención de la información es realizada una vez que la maniobra y el resultado han ocurrido.
4. Descriptivo: el objetivo es mostrar el espectro de características del grupo en estudio.
5. Comparativo: análisis y la síntesis de las similitudes, diferencias y patrones de dos o más casos que comparten un enfoque o meta común. En este caso, la comparación con respecto a los desenlaces en diagnósticos psiquiátricos entre los que padecían o no diferentes enfermedades médicas y los que tuvieron o no diferentes síntomas físicos durante la infección por SARS-CoV-2.

Selección y tamaño de la muestra

De la muestra total obtenida en el proyecto, y con fines de análisis para este estudio se calculó el tamaño de muestra al 95% de nivel de confianza y 90% de potencia para una proporción del 50% y un margen de error del 7.5% es de 133 sujetos. De la muestra original se realizará el estudio a través de la selección de 3 grupos, aquellos que contaban con el antecedente de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección por COVID-19, aquellos que desarrollaron un trastorno psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19 y un tercer grupo que no contaba con el antecedente de un trastorno psiquiátrico previo a la infección y tampoco desarrollaron un trastorno psiquiátrico posterior a la infección.

Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente de enfermedad médica crónica previa a la infección.

1. Los participantes deberán ser mayores de 18 años, hombres o mujeres.
2. Contar con una prueba de PCR positiva confirmatoria para COVID-19 y con al menos 15 días posteriores a contagio o a hospitalización.
3. Que el participante conozca el diagnóstico médico otorgado previo a la infección y haya mantenido tratamiento farmacológico por al menos un año antes de la infección.

Criterios de exclusión en el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente de enfermedad médica crónica previo a la infección.

1. Participantes que cursen con síntomas psicóticos graves o presenten un episodio maníaco que pudiera afectar las respuestas de los instrumentos.
2. Participantes que no precisen un diagnóstico médico otorgado previo al diagnóstico de COVID-19.

Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.

1. Los participantes deberán ser mayores de 18 años, hombres o mujeres.
2. Contar con una prueba de PCR positiva confirmatoria para COVID-19 y con al menos 15 días posteriores a contagio o a hospitalización.
3. Que el participante conozca el antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico a lo largo de su vida.
4. Pacientes a los que, durante la entrevista médica, se identifique algún trastorno del neurodesarrollo.

Criterios de exclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.

1. Participantes que cursen con síntomas psicóticos graves o presenten un episodio maníaco que pudiera afectar las respuestas de los instrumentos.
2. Participantes que no precisen un diagnóstico psiquiátrico previo al diagnóstico de COVID-19.

Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con algún diagnóstico psiquiátrico posterior a la infección.

1. Los participantes deberán ser mayores de 18 años, hombres o mujeres.
2. Contar con una prueba de PCR positiva confirmatoria para COVID-19 y con al menos 15 días posteriores a contagio o a hospitalización.
3. Participantes a quienes sea integrado algún trastorno psiquiátrico durante la entrevista médica psiquiátrica virtual.

Criterios de exclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.

1. Participantes que cursen con síntomas psicóticos graves o presenten un episodio maníaco que pudiera afectar las respuestas de los instrumentos.
2. Participantes a quienes no les sea integrado algún trastorno psiquiátrico durante la entrevista médica psiquiátrica virtual.

Criterios de inclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 sin un diagnóstico previo o posterior a la infección.

1. Los participantes deberán ser mayores de 18 años, hombres o mujeres.
2. Contar con una prueba de PCR positiva confirmatoria para COVID-19 y con al menos 15 días posteriores a contagio o a hospitalización.
3. Participantes a quienes no sean identificados trastornos psiquiátricos durante la entrevista médica psiquiátrica.
4. Participantes que nieguen haber recibido algún diagnóstico psiquiátrico previo a la entrevista.

Criterios de exclusión para el grupo de pacientes recuperados de COVID-19 con antecedente diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico previo a la infección.

1. Participantes que cursen con síntomas psicóticos graves o presenten un episodio maníaco que pudiera afectar las respuestas de los instrumentos.

Descripción de las variables. Tipo y medición

VARIABLES	TIPO	MEDICIÓN
Edad	Numérica continua	Media y desviación estándar
Sexo	Nominal dicotómica	Femenino/masculino
Escolaridad	Independiente escalar	Media y desviación estándar
Estado civil	Independiente, categórica	Casado, soltero, viudo o separado y divorciado
Gravedad	Independiente, categórica	Leve, Moderado y grave
Muerte de algún familiar	Independiente, categórica	Sí No
Comorbilidad médica previamente diagnosticada Hipertensión arterial sistémica Diabetes Mellitus Obesidad Hipotiroidismo Tiroiditis crónica Asma Epilepsia	Independiente, categórica	Sí No
Número de comorbilidades médicas reportadas 1 2 3	Independiente categórica	Sí No
Diagnóstico psiquiátrico Trastorno por déficit de atención e hiperactividad Trastornos psicóticos primarios o esquizofrenia Trastornos del ánimo Trastornos de ansiedad o relacionados al miedo Trastorno obsesivo compulsivo Trastornos asociados con estrés Trastornos de la conducta alimentaria Trastornos de eliminación Trastorno por uso de sustancias Trastornos de personalidad o rasgos de personalidad Trastornos neurocognitivos	Dependiente, categórica	Sí No
Síntomas físicos Cefalea Fiebre Dolor de garganta Diarrea Anosmia Afectación pulmonar Disgeusia Fatiga	Dependiente categórica	Entrevista

Instrumentos

La obtención de los datos a analizar en el presente proyecto hizo mediante una entrevista virtual con un médico residente o especialista en psiquiatría. A través de ésta se obtuvo la información correspondiente al antecedente de alguna enfermedad médica conocida por los pacientes previo al diagnóstico de COVID-19. La entrevista médica, además, tuvo la finalidad de establecer un diagnóstico psiquiátrico basado en la Clasificación Internacional de Enfermedades 11ª revisión.

Procedimiento

Recolección de datos:

La presente investigación consiste en un análisis secundario del proyecto interinstitucional “*Proyecto Psy-SARS-CoV-2: Diseño de estrategias basadas en evidencia para una atención oportuna con respeto a derechos humanos de las manifestaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas secundarias a COVID-19, orientadas hacia el primer y segundo nivel de atención*”; el cual consiste en la aplicación de escalas autoaplicables con información recabada en la plataforma de nombre “Qualtrics” y en la realización de una entrevista psiquiátrica; a través de esta plataforma, se permite el registro simultáneo de la información obtenida por cada evaluador en una hoja de cálculo del Software de Microsoft Excel a la que se tendrá acceso únicamente a través del evaluador principal vía correo electrónica al final de las evaluaciones. Con la finalidad de evitar que se comparta la información, el documento estará firmado y asegurado para evitar el mal uso del contenido y será enviado al correo personal del investigador de éste proyecto. Una vez que los datos se hayan recolectado se hará un análisis de datos de coherencia de las pruebas empíricas con la relación causal y de descarte de alternativas explicativas a través del Software IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 28.0.

Análisis estadístico

Los datos se resumieron con medidas de tendencia central para las variables continuas, media y desviación estándar para datos de distribución normal o mediana y rangos intercuartiles para datos de distribución no normal. Para variables categóricas se presentarán en porcentaje.

De acuerdo a los objetivos:

1. La comparación de proporciones o frecuencia de síntomas físicos durante el COVID y diagnósticos médicos preexistentes en los 3 grupos de pacientes: aquellos sin diagnósticos psiquiátricos antes ni después del COVID 19, aquellos con diagnósticos psiquiátricos previos al COVID-19 y aquellos con diagnósticos psiquiátricos posterior al COVID-19, se realizó mediante la prueba de X^2 .
2. Para la comparación de datos continuos entre pacientes con síntomas psiquiátricos pre COVID 19, post COVID19 y sin síntomas psiquiátricos pre ni post, se utilizó la prueba de ANOVA.

Resultados

Se recabaron los datos de 260 participantes. De éstos 205 (79%) fueron mujeres y 55 (21%) hombres. La edad mínima de los participantes fue de 20 años y la máxima de 64 años con una media de 35.37 años y una desviación estándar de 9.7. De acuerdo a su estado civil, el 37% (n=97) fueron casados, el 52% (n=136) solteros, el 10% (n=25) divorciados y el 1% (n=2) viudos. El nivel de escolaridad mínimo de los participantes fue de 6 años, el nivel máximo en años fue de 26 años, con una media de 16.9 y una desviación estándar de 3.30. El nivel de gravedad reportado por los participantes fue de leve (sin hospitalización ni afectación pulmonar) en un 62% (n=161), moderado (sin hospitalización y con afectación pulmonar) en el 33% (n=85) y grave (con hospitalización) en el 5% n= (14).

La muerte de algún familiar se documentó en el 49% (n=127). En la muestra general se reportó cefalea como síntoma durante la infección en un 80% (n=209), fiebre en un 53% (n=139), dolor de garganta en el 67% (n=174), diarrea en un 61% (n=158), anosmia en el 54% (n=141), afectación pulmonar en el 35% (n=90), disgeusia en el 50% (n=129) y fatiga en un 53% (n=137).

De la muestra total se refirió la presencia de enfermedades crónicas previo al diagnóstico de COVID-19 en un 22.3% (n=58). El número de comorbilidades médicas reportadas en la muestra total fue de 1 enfermedad médica en el 18.5% (n=48), 2 enfermedades en el 3.5% (n=9) y 3 enfermedades médicas en el 4% (n=1). De éstos pacientes, se refirió la presencia de hipertensión en un 6% (n=16), diabetes mellitus en un 4% (n=11), obesidad en el 7% (n=18), hipotiroidismo en el 3% (n=7), tiroiditis de crónica o de Hashimoto en el 1% (n=3), asma en el 4% (n=9) y epilepsia en el 2% (n=5). Los resultados previos se condensan en la *tabla 1*.

Para el análisis de los datos se dividieron a los pacientes en tres grupos, los pacientes que contaban con algún diagnóstico psiquiátrico previo a la infección por COVID-19, los que no contaban con algún diagnóstico psiquiátrico previo, pero sí posterior a la infección y los que no tuvieron diagnóstico de algún trastorno psiquiátrico antes ni después de la infección por COVID-19.

Tabla 1. Características sociodemográficas y médicas de la muestra estudiada

Variables sociodemográficas	n (%) o media (D.E.)
Sexo	
Mujeres	205 (79)
Hombres	55 (21)
Edad	
Mínima	20
Máxima	64
Media	35.37 (9.19)
Estado civil	
Casados	97 (37)
Solteros	136 (52)
Divorciados/separados	25 (10)
Viudos	2 (1)
Escolaridad	
Mínimo	6
Máximo	26
Media	16.9
Gravedad	
Leve	161 (62)
Moderada	85 (33)
Grave	14 (5)
Muerte de familiar	127 (49)
Síntomas físicos durante la infección	
Cefalea	209 (80)
Fiebre	139 (53)
Dolor de garganta	174 (67)
Diarrea	158 (61)
Anosmia	141 (54)
Afectación pulmonar	90 (35)
Disgeusia	129 (50)
Fatiga	137 (53)

No. De comorbilidades médicas reportadas	
1	
2	48 (18.5)
3	9 (3.5)
	1 (.4)
Enfermedad médica	
Hipertensión	16 (6)
Diabetes	11 (4)
Obesidad	18 (7)
Hipotiroidismo	7 (3)
Tiroiditis crónica/Hashimoto	3(1)
Asma	9 (4)
Epilepsia	5 (2)

Ciento cuarenta y un pacientes contaban con algún diagnóstico psiquiátrico previo a la infección por COVID-19, de ellos el 18% (n=26) fueron hombres y el 82% (n=115) fueron mujeres. La edad mínima fue de 20 años y la edad máxima de 60 años con un promedio de 34.21 años con una D.E. 9.19. Los años de escolaridad mínimos en ésta población fueron 6 años con un máximo de 26 años y un promedio de 16.9. El estado civil reportado fue de 35% (n=50) casados, 57% (n=81) solteros, 6% (n=9) divorciados o separados y el 1% (n=1) viudos. La gravedad reportada en este grupo, de acuerdo a los parámetros previamente comentados, fueron de 64% (n=90) leves, 31% (n=44) moderados y 5% (n=7) graves. La muerte de algún familiar fue reportada por el 50% (n=71). En relación a los síntomas referidos por los pacientes, se encontró cefalea en el 81% (n=114), fiebre 52% (n=74), dolor de garganta 72% (n=101), diarrea 66% (n=93), anosmia 59% (n=83), afectación pulmonar 33% (n=46), disgeusia 49% (n=69) y fatiga 55% (n=77).

El 19% (n=27) refirieron contar con alguna enfermedad médica previo al diagnóstico de COVID-19. En cuanto a la presencia de enfermedades médicas comórbidas en la población con algún diagnóstico psiquiátrico previo a la infección por COVID-19 el 18.4% (n=26) refirió contar con una enfermedad, el 1% (n=1) con dos enfermedades médicas. No se reportó la presencia de más de 2 comorbilidades médicas en este grupo. De éstos 4% (n=5) contaban con hipertensión arterial sistémica, 2% (n=3) con diabetes mellitus, 6% (n=9) obesidad, 3% (n=4) con hipotiroidismo, 1% (n=2) con tiroiditis crónica o tiroiditis de Hashimoto, 1% (n=2) asma y 2% (n=3) epilepsia.

Del grupo de paciente que desarrollaron un trastorno psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19 se encontraron un total de 75 pacientes. De éstos 19% (n=14) fueron hombres y 81% (n=61) fueron mujeres. La edad mínima en este grupo fue de 20 años y la edad máxima de 64 años, con una edad media de 37.09 y una desviación estándar de 10.27. La escolaridad mínima fue de 9 años con una escolaridad máxima de 26 años, una media de 16.8 años y una desviación estándar de 3.37. El estado civil reportado fue de 43% (n=32) casados, 41% (n=31) solteros, 15% (n=11) separados o divorciados y 1% (n=1) viudos. La gravedad reportada fue de leve en el 55% (n=51), moderada 39% (n=29) y grave 7% (n=5). Se reportó muerte de familiar en el 53%. En relación a los síntomas físicos presentes durante la infección se reportó cefalea en el 88% (n=66), fiebre 55% (n=41), dolor de garganta 61% (n=46), diarrea en el 56% (n=42), anosmia 52% (n=39), afectación pulmonar 43% (n=32), disgeusia 53% (n=40) y fatiga en el 48% (n=36).

En este grupo se reportó el antecedente de alguna enfermedad médica crónica previa al diagnóstico de COVID-19 en el 28% (n=21). De éste grupo el 15% (n=20) refirió contar con una enfermedad médica crónica, el 5% (n=7) reportó 2 comorbilidades médicas y el 1% (n=1) el antecedente de 3 comorbilidades médicas crónicas. Dentro de las enfermedades médicas se encontró hipertensión en el 13% (n=10), diabetes mellitus en el 7% (n=5), obesidad en el 7% (n=5) hipotiroidismo en el 4% (n=3)

y asma 7% (n=5). No se encontraron casos de tiroiditis crónica o tiroiditis de Hashimoto, ni de epilepsia en esta población.

El grupo que no contaba con algún diagnóstico previo o posterior a la infección por COVID-19 estuvo compuesto por 44 participantes. Se encontraron 34% (n=15) hombres, 66% (n=29) mujeres, con edad media de 36.18, mediana 35 y una desviación estándar de 10.43. La escolaridad media fue de 17.22, mediana de 17 y una desviación estándar de 2.86. El estado civil reportado en esta población fue de 34% (n=15) casados, 55% (n=24) solteros, 11% (n=5) divorciados y ningún viudo o viuda. El nivel de gravedad fue leve en el 68% (n=30), moderado en el 27% (n=12) y grave en el 5% (n=2)

En este grupo se reportó el antecedente de alguna enfermedad médica crónica previa al diagnóstico de COVID-19 en el 22.8% (n=11). De éstos, el 2.3% (n=1) contaba con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, el 7% (n=3) contaban con el diagnóstico de diabetes mellitus; el 9% (n=4) refirió el antecedente de obesidad; un 2.3% (n=1) indicó el diagnóstico previo de tiroiditis crónica o tiroiditis de Hashimoto; 4.5% (n=2) contó con el diagnóstico previo de asma así como de epilepsia. No se reportó el antecedente de hipotiroidismo previo a la infección por SARS-CoV-2 en éste grupo poblacional.

En la *tabla 2*, se comparan los porcentajes de las diferentes variables clínicas y diagnósticos médicos en los tres grupos de síntomas psiquiátricos. Cabe resaltar que no existieron diferencias estadísticamente significativas en las características entre los 3 grupos salvo para la presencia de cefalea durante la infección aguda por COVID-19 que fue notablemente menos frecuente en el grupo de pacientes que no tuvieron diagnóstico psiquiátrico previo ni posterior al COVID-19 (n=29, 66%) que en la del grupo con diagnóstico psiquiátrico previo (n=114, 81%) o diagnóstico psiquiátrico posterior al COVID-19 (n=66, 88%), $p < 0.05$. El diagnóstico de hipertensión arterial sistémica fue también menos frecuente (n=1, 2.3%) en el grupo sin diagnóstico psiquiátrico previo ni posterior que en los otros dos grupos (n=5, 4% y n= 10, 13%, respectivamente, ($p < 0.01$).

Tabla 2. Porcentajes y promedios de las variables sociodemográficas, la presencia de enfermedades médicas y la presencia de síntomas físicos durante la infección aguda por SARS-CoV-2 en aquellos pacientes que tenían diagnóstico psiquiátrico previo al COVID 19, aquellos con diagnóstico psiquiátrico posterior al COVID-19 y aquellos sin diagnóstico psiquiátrico previo ni posterior al COVID-19

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	Diagnóstico psiquiátrico previo a la infección por COVID-19 n(%) ó media (DE)	Diagnóstico psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19 n(%) ó media (DE)	Sin diagnóstico psiquiátrico previo ni posterior a la infección por COVID-19 n(%) ó media (DE)	Valor de p^a
Sexo				
Hombre	26 (18)	14(19)	15(34)	0.070
Mujer	115 (82)	61(81)	29 (66)	
Otro		0		
Edad (años)	34.2 (9.19)	37.09 (10.27)	36.18 (10.43)	0.098
Escolaridad	16.9(3.42)	16.8 (3.37)	17.22(2.86)	0.819
Estado civil				
Casado	50 (35)	32 (43)	15 (34.1)	0.277
Soltero	81 (57)	31 (41)	24 (54.5)	
Viudo	1 (1)	1 (1)	0	
Divorciado	9 (6)	11 (15)	5 (11.4)	
Gravedad				
Leve	90 (64)	51 (55)	30 (68)	0.620
Moderado	44 (31)	29 (39)	12 (27)	
Grave	7 (5)	5 (7)	2 (5)	
Muerte de algún familiar	71(50)	40 (53)	16 (36)	0.176
Síntomas físicos durante la infección				
Cefalea	114 (81)	66 (88)	29 (66)	0.013*
Fiebre	74 (52)	41 (55)	24 (55)	0.942
Dolor de garganta	101 (72)	46 (61)	27 (61)	0.214
Diarrea	93 (66)	42 (56)	23 (52)	0.162
Anosmia	83 (59)	39 (52)	19 (43)	0.171
Afectación pulmonar	46 (33)	32 (43)	12 (27)	0.179
Disgeusia	69 (49)	40 (53)	20 (46)	0.689
Fatiga	77 (55)	36 (48)	24 (55)	0.628
Número de comorbilidades médicas reportadas				
1	26 (18.4)	15 (20)	7 (16)	
2	1 (1)	5 (7)	3 (6.8)	
3	0	1 (1)	0	
Antecedente de enfermedad médica				
Hipertensión Arterial Sistémica	5 (4)	10 (13)	1(2.3)	0.009*
Diabetes Mellitus	3 (2)	5 (7)	3(7)	0.186
Obesidad	9 (6)	5 (7)	4(9)	0.822
Hipotiroidismo	4 (3)	3 (4)	0	0.424
Tiroiditis crónica o tiroiditis de Hashimoto	2 (1)	0	1(2.3)	0.486
Asma	2 (1)	5 (7)	2(4.5)	0.121
Epilepsia	3 (2)	0	2(4.5)	0.212

a valor de p para prueba de χ^2 o prueba de ANOVA, según el caso

Frecuencia de los diferentes diagnósticos psiquiátricos en los pacientes con diagnóstico psiquiátrico previo al COVID-19 y con diagnóstico psiquiátrico posterior al COVID-19

Del grupo de participantes que contaban con un trastorno psiquiátrico previo a la infección por COVID-19, el 17% (n=24) contaban con diagnóstico de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el 1% (n=1) de la población contaba con algún diagnóstico relacionado a un trastorno psicótico primario, el 51% (n=72) contaban con un trastorno de ansiedad o relacionado al miedo, el 11% (n=15) contaban con algún diagnóstico relacionado al espectro obsesivo compulsivo, 11% (n=16) con algún diagnóstico asociado al estrés, el 2% (n=3) contaban con algún diagnóstico relacionado a la conducta alimentaria, 1% (n=1) con algún trastorno de eliminación, 4% (n=6) contaron con algún trastorno relacionado al uso de sustancias; el 42% (n=59) con algún trastorno de personalidad o rasgos de personalidad y el 1% (n=2) con diagnóstico relativo a trastornos neurocognitivos.

Del grupo de pacientes que desarrollaron un trastorno psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19 se encontraron 38.7% (n=29) pacientes con algún trastorno del ánimo, 60% (n=45) con algún trastorno de ansiedad o relacionado al miedo, 7% (n=5) con algún trastorno relacionado al espectro obsesivo compulsivo, 20% (n=15) con algún diagnóstico relacionado al estrés, 1% (n=1) con algún trastorno relacionado a la conducta alimentaria, 4% (n=3) con algún trastorno por uso de sustancias, 3% (n=2) con algún trastorno la personalidad o rasgos y 1% (n=1) con algún trastorno neurocognitivo. No se identificaron trastornos de eliminación o psicóticos posterior a la infección por COVID-19.

Lo arriba mencionado se condensa en la *tabla 3*, hay que recalcar que los diagnósticos relacionados a trastornos del neurodesarrollo, del afecto y relacionados a trastornos de la personalidad y rasgos fueron estadísticamente diferentes en el grupo de pacientes que contaban con algún diagnóstico previo a la infección por COVID-19.

Tabla 3. Frecuencia de diagnósticos psiquiátricos en el grupo de pacientes con trastorno psiquiátrico previo y el grupo con diagnóstico psiquiátrico posterior al COVID-19

Trastornos psiquiátricos relacionados	Porcentaje de pacientes con un trastorno psiquiátrico previo a la infección	Porcentaje de pacientes con un trastorno psiquiátrico posterior a la infección	Valor de P ^a
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	24 (17)	0	<.001*
Trastornos psicóticos primarios o esquizofrenia	1 (1)	0	.461
Trastornos del afecto	94 (67)	29 (38.7)	<.001*
Trastornos de ansiedad o relacionados al miedo	72 (51)	45 (60)	.210
Trastorno obsesivo compulsivo o trastornos relacionados	15 (11)	5 (7)	.338
Trastornos asociados con estrés	16 (11)	15 (20)	.084
Trastornos de la conducta alimentaria	3 (2)	1 (1)	.680
Trastornos de eliminación	1 (1)	0	.465
Trastornos por uso de sustancias	6 (4)	3 (4)	.929
Trastornos de personalidad o rasgos de personalidad	59 (42)	2 (3)	<.001*
Trastornos neurocognitivos	2 (1)	1 (1)	.959

a valor de p para prueba de X^2 .

Se obtuvo el porcentaje entre la muerte de algún familiar y el desarrollo de trastornos psiquiátricos posterior a la infección por COVID-19. Ningún trastorno psiquiátrico, en el grupo que desarrolló un trastorno posterior a la infección por COVID-19, se asoció con la muerte de algún familiar.

Tabla 4. Porcentaje de participantes con y sin muerte de familiar en el grupo de participantes con desarrollo de algún trastorno psiquiátrico (n=75).

Trastorno psiquiátrico	Con muerte de familiar n (%)	Sin muerte de familiar n (%)	Valor de p ^a
T. de neurodesarrollo	0	0	NS
T. psicóticos primarios	0	0	NS
T. afectivos	14 (48.3)	15 (51.7)	0.49
T. de ansiedad	23 (51.1)	22 (48.9)	0.64
T. obsesivo compulsivo	3 (60)	2 (40)	0.80
T. estrés	8 (53.3)	7 (46.7)	1
T. alimentación	1 (100)	0	0.35
T. eliminación	0	0	NS
T. uso de sustancias	2 (66.7)	1 (33.33)	0.64
Personalidad	1 (50)	1 (50)	0.92
T. neurocognitivos	1 (100)	0	0.35

a valor de p para prueba de X^2 .

Se tomaron los diagnósticos relacionados a trastornos del afecto, trastornos de estrés y trastornos de ansiedad para la correlación con los síntomas y las comorbilidades médicas más prevalentes; ya que fueron los diagnósticos con mayor prevalencia reportada de éstos trastornos en ambos grupos. En el grupo de participantes que desarrollaron algún trastorno psiquiátrico solo se encontró correlación estadística en la presencia de cefalea ($p=.006$) y fatiga ($p=0.006$) con el desarrollo de algún trastorno del afecto. Los resultados se resumen en la *tabla 5*

Tabla 5. Porcentaje de pacientes con antecedente de trastorno psiquiátrico y la prevalencia de síntomas durante el período de infección por COVID-19 en pacientes con antecedente de un trastorno psiquiátrico.

	Cefalea N (%)		Fiebre N (%)		Dolor de garganta N (%)		Diarrea N (%)		Anosmia N (%)		Afectación Pulmonar N (%)		Disgeusia N (%)		Fatiga N (%)	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
T. afecto	82 (71.9)	32 (28.1)	51 (68.9)	23 (31.1)	68 (67.3)	30 (32.3)	63 (67.7)	30 (32.3)	59 (71.1)	24 (28.9)	32 (69.6)	14 (30.4)	47 (68.1)	22 (31.9)	59 (76.6)	18 (23.4)
P^a	.006*		.551		.792		.706		.183		.611		.721		.006*	
T. ansiedad	56 (49.1)	58 (50.9)	39 (52.7)	35 (47.3)	47 (46.5)	54 (53.5)	45 (8.4)	48 (51.6)	39 (47)	44 (53)	23 (50)	23 (50)	30 (43.5)	39 (56.5)	37 (48.1)	40 (51.9)
P^a	.343		.682		.087		.376		.247		.860		.078		.433	
T. estrés	13 (11.4)	101 (88.6)	7 (9.5)	67 (90.5)	10 (9.9)	91 (90.1)	10 (10.8)	83 (89.2)	9 (10.8)	74 (89.2)	6 (13)	40 (87)	12 (17.4)	57 (82.6)	5 (6.5)	72 (93.5)
P^a	.966		.458		.389		.757		.821		.659		.027		.046	

a valor de p para prueba de X^2 .

En el grupo de pacientes que contaban con algún trastorno psiquiátrico previo a la infección por COVID-19. Solo se encontró un valor estadísticamente significativo a la presencia de disgeusia y el antecedente referido de algún trastorno de ansiedad ($p=.005$) previo a la infección por COVID-19. Los resultados se resumen en la *tabla 6*.

Tabla 6. Porcentaje de pacientes con antecedente de trastorno psiquiátrico y la prevalencia de síntomas durante el período de infección por COVID-19 en pacientes que desarrollaron algún trastorno psiquiátrico posterior a la infección por COVID-19

	Cefalea N (%)		Fiebre N (%)		Dolor de garganta N (%)		Diarrea N (%)		Anosmia N (%)		Afectación Pulmonar N (%)		Disgeusia N (%)		Fatiga N (%)	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
T. afecto	24 (36.4)	42 (63.6)	18 (43.9)	23 (56.1)	20 (43.5)	26 (56.5)	16 (38.1)	26 (61.9)	19 (48.7)	20 (51.3)	12 (37.5)	20 (62.5)	15 (37.5)	25 (62.5)	13 (36.1)	23 (63.9)
P^a	.267		.307		.281		.909		.063		.858		.824		.662	
T. ansiedad	40 (60.6)	36 (39.4)	19 (46.3)	22 (53.7)	29 (63)	17 (37)	27 (64.3)	15 (35.7)	23 (59)	16 (41)	18 (56.3)	14 (43.8)	18 (45)	22 (55)	23 (63.9)	13 (36.1)
P^a	.772		.008		.498		.393		.850		.567		.005*		.509	
T. estrés	12 (18.2)	54 (81.8)	12 (29.3)	29 (70.7)	7 (15.2)	39 (84.8)	8 (19)	34 (81)	9 (23.1)	30 (76.9)	7 (21.9)	25 (78.1)	12 (30)	28 (70)	7 (19.4)	29 (80.6)
P^a	.286		.028		.192		.816		.488		.726		.021		.908	

^a valor de p para prueba de χ^2 .

Discusión

El actual estudio tuvo como objetivo principal analizar la frecuencia de trastornos psiquiátricos en pacientes que tuvieron infección por SARS-CoV-2 antes y/o después de dicha infección, con un especial énfasis en conocer si la presencia de algunos síntomas físicos durante la infección aguda tiene alguna relación con la presentación de trastornos psiquiátricos previos o posteriores a la COVID-19. La mayor parte de los participantes fueron mujeres y no hubo diferencias en relación a la edad y la escolaridad entre aquellos participantes que tuvieron únicamente trastornos psiquiátricos antes de la COVID-19, los que tuvieron sólo trastornos psiquiátricos posterior a la infección y los que no tuvieron ningún trastorno antes ni después de la infección. Al contrario de lo esperado, no se encontró que el haber tenido la muerte de algún familiar durante la pandemia fuera un factor asociado a la presencia de psicopatología. La gravedad no fue estadísticamente diferente entre los grupos, sin embargo, se encontró que el grupo que contaba con antecedente de algún trastorno psiquiátrico contaba con el mayor número de casos de menor gravedad. De la población general se encontró la cefalea (80%) como síntoma más frecuente durante el período de infección, seguido por dolor de garganta (67%), diarrea (61%), anosmia (54%), fiebre (53%) y fatiga (53%). El grupo con mayor número de comorbilidades médicas reportadas fue el grupo que contaba con algún trastorno psiquiátrico previo a la infección por COVID-19. Las comorbilidades médicas más reportadas en la muestra total fueron obesidad (7%), seguida por hipertensión arterial (6%), diabetes mellitus (4%) e hipotiroidismo (3%). Aunque, en algunos pacientes, la detección de trastornos del neurodesarrollo y trastornos de personalidad se hizo al momento de la evaluación psiquiátrica; este diagnóstico se incluyó en el grupo de participantes que contaban con un trastorno psiquiátrico previo a la infección; por lo que en comparación con el resto de los grupos fue estadísticamente significativo, pero no relevante en la presentación clínica de la infección por COVID-19 ni en las enfermedades médicas reportadas. Los trastornos psiquiátricos más prevalentes en los grupos que involucraban psicopatología fueron los trastornos del afecto, los trastornos de ansiedad y los trastornos relacionados a estrés. Se encontró que aquellos participantes que contaban con algún trastorno del afecto habían presentado mayor cefalea y fatiga durante la infección por COVID-19; mientras que, aquellos que habían presentado disgeusia durante la infección por COVID-19 tendían a desarrollar un trastorno de ansiedad posterior a la infección.

Karpenko et al; 2020, dirigieron un estudio del impacto de la pandemia de COVID-19 en la población general, evaluando ansiedad, depresión y angustia a través de una encuesta en Rusia. Sus resultados coinciden con el nuestro sobre la mayor proporción de mujeres participantes, con el nivel educativo promedio y con el estado civil de las muestras totales. De acuerdo a su estudio, habían niveles elevados de ansiedad (n=105; 29.83% y 16.76%) medidos a través de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) y existía asociación con el antecedente de contar con un historial autoinformado de problemas de salud mental, el género femenino, experiencias personales de consecuencias graves como la hospitalización y la muerte de personas cercanas y en personas con condiciones desfavorecidas (dificultades finanzas, pérdida de empleo, familiares ancianos o con enfermedades crónicas) (Karpenko, et al, 2020). Sus resultados difieren de los nuestros, ya que en nuestro estudio no se encontró relación entre el desarrollo de psicopatología y el antecedente de muerte de algún familiar o de contar con alguna enfermedad crónica.

De acuerdo a un estudio Iraní publicado en el año 2021, los pacientes recuperados de COVID-19 tuvieron una prevalencia de ansiedad, depresión y trastorno de estrés postraumático comparable a la de la población general (5.8%, 5.0% y 3.8%, respectivamente) y se encontraron mayores síntomas en personas menores de 50 años, de género femenino y con antecedente de algún trastorno psiquiátrico (Khademi et al., 2021). Los resultados de éste estudio son comparables a nuestros resultados ya que el antecedente de infección por COVID-19 no se estableció como un factor de riesgo para el desarrollo

de psicopatología; considerando que la prevalencia estimada en México de los trastornos del afecto es del 9.1%, de trastornos de ansiedad es del 8% y de los trastornos de estrés es del 2.6%. Sin embargo, la metodología de ambos estudios difiere de forma considerable ya que el citado estudio consistió en la aplicación vía telefónica del Cuestionario de Salud del Paciente para la Depresión y Ansiedad (PHQ-4) y la lista de verificación del trastorno de estrés postraumático de acuerdo a los criterios de DSM-5 vía telefónica. En este sentido, cabe recalcar, que el actual estudio aporta la fortaleza de haber sido conducido con entrevista individual de los participantes para la valoración psiquiátrica, lo cual da mayor certeza diagnóstica.

En un estudio de Rossi et al; 2020, se aplicaron escalas de evaluación de síntomas de estrés postraumático, depresión, insomnio, trastorno de ansiedad generalizada, estrés percibido y trastornos adaptativos en población general. En éste estudio, además, se evalúa el antecedente de trauma infantil y cualquier enfermedad mental previa. En éste estudio se encontró correlación de los síntomas psiquiátricos con la localización de la vivienda de los participantes y aunque se encontraron niveles altos para todos los síntomas evaluados, constituyeron menos de una tercera parte de la muestra total (n=18 147). Se encontró mayor prevalencia de síntomas en mujeres jóvenes con antecedente de un trastorno psiquiátrico y asociado a estar en cuarentena, contar con la muerte de algún familiar, pérdida del empleo, problemas financieros o problemas de vivienda (Rossi et al., 2020). A diferencia de nuestro estudio, se analizaron variables socioeconómicas y demográficas y la evaluación fue a través de autoinforme, sin embargo, en ambos estudios se encontraron prevalencias similares de psicopatología a la reportada en población general.

En la mayor parte de los estudios revisados y en el expuesto como propio, resalta la alta prevalencia de mujeres participantes. Ésta particular y relevante diferencia en la muestra, da pie al debate del desequilibrio del género en la investigación científica y médica. El análisis del género provee un entendimiento de los problemas epidemiológicos en la salud mental, decisiones y tratamientos de éstos problemas en grupos subreportados e incluso aumenta el potencial de la participación pública en la salud (Vlassoff et al., 2002). Algunos estudios han informado que los efectos de la participación social varían según las características sociales de las personas. Por ejemplo, informes anteriores encontraron que la participación social produce mayores beneficios para la salud de las mujeres que para los hombres. (Strazdins et al., 2004).

En éste estudio no se presentaron tantas diferencias entre los grupos por la baja prevalencia de pacientes con enfermedades crónico degenerativas reportadas dentro de la muestra total; esto podría haberse favorecido porque la selección de pacientes no fue de población hospitalaria. La heterogeneidad de la presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2, no permite realizar predicciones sobre la población que desarrolló algún trastorno psiquiátrico, ni correlaciones entre el antecedente de contar con algún trastorno psiquiátrico y el haber presentado algún síntoma en particular. Probablemente, la presentación clínica de la infección en pacientes con enfermedades crónico degenerativas pudiera estar influida por el tiempo de evolución de la enfermedad y las potenciales complicaciones; un ejemplo es la neuropatía diabética, que implica cambios en la sensibilidad predisponiendo a otras presentaciones clínicas de diferentes patologías.

Fortalezas

No hay estudios que describan las diferencias en la presentación clínica de la infección por COVID-19 en poblaciones con algún trastorno psiquiátrico, tampoco hay estudios que analicen la presentación clínica como predictores de algún trastorno psiquiátrico. El estudio de estas correlaciones obedece a la integración de la inflamación como parte del sustrato fisiopatológico de los trastornos psiquiátricos; con la infección por SARS-CoV-2 como desencadenante de una cascada inflamatoria. Tampoco se han encontrado estudios relacionados a la salud mental en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 que consideren a las enfermedades crónicas como un estado inflamatorio crónico con implicaciones psicológicas, sociales y económicas que pudieron exacerbarse durante la pandemia, por el aislamiento social, las dificultades para el acceso a servicios de salud, pérdida de empleo; y que favorezcan el desarrollo de psicopatología o variabilidad en la presentación clínica de la infección.

Es el único estudio encontrado que estudio ampliamente otros trastornos psiquiátricos, no limitándose trastornos relacionados al afecto ansiedad o estrés. Además, esta evaluación fue realizada por médicos psiquiatras experimentados con base en los diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 11ª edición y a través de una entrevista abierta. Las pautas del estudio permitieron mayor objetivación de la evaluación con menor sesgo y mayor confiabilidad de la información a diferencia de otros estudios a nivel mundial que han hecho uso de entrevistas semiestructuradas, estructuradas o escalas autoaplicables para la colección de la información.

Limitaciones

Hay ciertas limitaciones relacionadas en la forma en que se promocionó el estudio ya que la mayor parte de la muestra fue obtenida a través de publicaciones difundidas en los medios digitales de los Institutos Nacionales participantes. El alcance de esta invitación fue en mayor medida a personal de salud (enfermeras, médicas) y personal relacionado a salud mental (psicólogos y trabajadores sociales). Este sector cuenta con mayor acceso a la salud y mayores estrategias para contener las situaciones adversas predisponentes para el desarrollo de psicopatología.

Además, la participación estaba limitada por el acceso de los participantes a alguna red de Internet y dispositivos móviles o digitales para responder los cuestionarios autoaplicables y para participar en la entrevista médica de evaluación. Considerando que para el año 2020 el 91.8% de la población en México contaban con algún equipo inteligente, el 78.3% de la población urbana era usuaria de internet y en zonas rurales la población usuaria era de un 50.4% de acuerdo a la encuesta de la Secretaría de Comunicaciones y Transporte (SCT) y el Instituto Federal de Telecomunicaciones (IFT). La población con mayor acceso a internet es el grupo de 25 a 34 años (19.1) con un menor alcance a poblaciones de más de 55 años (10.4) que de acuerdo a la estadística es el grupo de menor acceso a Internet. La mayor participación de las mujeres también se puede sustentar con éstos resultados ya que las mujeres (51.3%) cuentan con mayor acceso a internet que los hombres (48.7%). (8). Por lo anterior no se considera que la muestra total sea totalmente representativa de la población mexicana.

En éste estudio no se reportó el intervalo de tiempo desde la infección y la entrevista por lo que no es posible indagar si los casos en que hubo desarrollo de psicopatología están relacionados con un período de tiempo determinado posterior a la infección y si este período de tiempo no se cubría en los casos en los que no se detectó psicopatología al análisis transversal. Tampoco se consideró el estudio de las variables en los períodos de tiempo de aumento exponencial de casos de infección en el país, correspondientes a la primera, segunda o tercera ola; períodos en los que aumentaron las medidas de restricción social, pérdida de empleo o desarrollo de resiliencia.

Otra de las limitaciones al comparar este estudio con la literatura mundial reportada, que es la mayoría de la literatura primaria surge del análisis de psicopatología en población hospitalaria, con antecedente de intubación y uso de oxígeno suplementario. Aunque es una debilidad a la comparación con material disponible, también surge como una ventaja sobre otros estudios al tener como principal objetivo el estudio de la población en general.

Perspectivas a futuro

Los estudios futuros deberán considerar variables sociales, culturales y económicas para determinar la relación entre el impacto de la infección por COVID-19 y el desarrollo de psicopatología ya que las variables clínicas no se establecieron como predictores ni mediadores de los síntomas psiquiátricos. La evaluación global subjetiva del paciente deberá incluirse como predictor y éste podría correlacionarse con marcadores de inflamación para solidificar la teoría inflamatoria de la infección. También habrá que considerar la resiliencia de la población que cuenta con alguna enfermedad médica como modulador en el desarrollo de algún trastorno psiquiátrico por la falta de correlación en este estudio.

Consideraciones éticas

- Durante la fase preparatoria, se informara a todos los sujetos participantes a través del consentimiento informado de manera virtual ante dos testigos y el investigador responsable que su participación es voluntaria y que los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los participantes y del Comité de Ética en Investigación del INPRFM, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos.
- Durante la fase de recolección de datos, se aseguró a los encuestados que todos los datos se tratarían de forma confidencial y que se utilizarían exclusivamente para fines de evaluación.
- Los cuestionarios autoaplicables no contienen ningún campo de datos personales que pudiese dar lugar a la identificación personal de los encuestados ya que el registro de los participantes es con un folio numérico.
- El tipo de riesgo de la presente investigación, basado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (2014, artículo 17, fracción II), dada la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio, es mínimo. En caso de presentar malestar emocional durante la exploración clínica, podrá canalizarse con especialistas o técnicos médicos y expertos capacitados en salud mental del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, según sea el caso, quienes brindarán atención inmediata y seguimiento, en caso de requerirlo.
- El valor social y científico de la investigación se ha definido con base en las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (OPS/CIOMS, 2017). En este sentido se ha considerado que este estudio proporcionará información de carácter científico importante que brindará elementos para una mejor comprensión del fenómeno ocasionado por COVID-19 en el ámbito de la salud mental de la población de la Ciudad de México.

Por consiguiente, se podrán diseñar guías, basadas en evidencia, para la detección y tratamiento oportuno para quienes se recuperaron de la infección por SARS-CoV-2 y tengan trastornos mentales tanto previos como secundarios a la enfermedad.

- Aunado lo anterior, el balance riesgo-beneficio se estableció después de una minuciosa revisión de los elementos de la investigación para así equilibrar de la manera más razonable, los posibles riesgos y beneficios para cada individuo que decida participar en el estudio. Lo anterior considerando el principio de beneficencia en el sentido de salvaguardar la salud y bienestar de los participantes en la medida de las posibilidades de los investigadores involucrados en el estudio tal como la canalización a los servicios necesarios para atender de forma inmediata las posibles molestias físicas y emocionales que pudieran presentarse derivado de la obtención de información y toma de muestras biológicas.
- Los participantes otorgarán el consentimiento de su participación al plasmar su firma en el documento de consentimiento informado en formato virtual para las entrevistas vía remota. En los documentos de consentimiento informado, se incluye de manera explícita y clara toda la información acerca de la participación en la investigación, riesgos y beneficios, así como los datos del investigador principal para cualquier situación que requiera clarificarse.
- Todas las evaluaciones tanto presenciales como en modalidad a distancia, se realizarán en instalaciones y plataformas que resguardan la privacidad y anonimato de los participantes. Los datos obtenidos serán resguardados en archivo físico y digital bajo llave y contraseñas conocidas únicamente por el investigador principal, los cuales se conservarán por un periodo de 5 años para después ser eliminados. Los participantes del estudio podrán en todo momento solicitar información y datos de contacto de las instituciones involucradas, así como de los temas abordados en la presente investigación. Toda la información proporcionada por el participante es de carácter confidencial y se garantizará la privacidad de los mismos, limitando la recolección de información ajena a los objetivos del estudio. Se asegura la protección de los datos asignando un folio (código numérico), de modo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes científicos que se generen a partir de la información obtenida, evitando así la posible identificación de los participantes y su consecuente estigmatización por el padecimiento.
- El beneficio directo para el participante será el recibir material informativo en modalidad de folleto, el cual contendrá tanto estrategias de autocuidado para la salud mental en situación de pandemia, como enlaces con material audiovisual y líneas telefónicas de ayuda proporcionada por instituciones y profesionales de salud mental. Además, se acordará, con las instituciones participantes, la posibilidad de gozar de manera prioritaria de la atención especializada implementada a partir de la evidencia resultante de la presente investigación en el ámbito de problemas de salud mental.
- De manera indirecta, los participantes ayudarán a contribuir con el conocimiento sobre las implicaciones en la salud física y mental que tiene el padecer COVID-19. Los conocimientos derivados de este estudio aportarán información acerca del fenómeno del padecimiento, así como su correcto abordaje e intervención en esta población.
- Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos y no se les dará otro uso, salvo autorización escrita y expresa de los participantes y del Comité de Ética en Investigación del INPRFM, guardando la absoluta confidencialidad de los pacientes que accedan a participar. Los datos generados en la investigación serán utilizados únicamente con fines científicos.

- El documento SPSS correspondiente al análisis de datos será editable y accesible únicamente para el investigador de este proyecto quien enviará la última actualización de sus datos al correo institucional para evitar el acceso a terceros y contará como respaldo el acceso al documento a través de un correo exclusivo para su carga en línea.
- El manejo del documento será a través de la encriptación que permite convertir los datos a una forma o código no legible bajo contraseña.
- Con la finalidad de asegurar la confidencialidad de los datos, se hará un registro digital en Excel del último uso y el nuevo uso para asegurar el nulo acceso de otras personas.
- Para asegurar un respaldo de datos en una locación diferente y fija, el investigador de este estudio realizara las modificaciones y el guardado correspondiente en un procesador personal con contraseña y con antivirus.
- De forma periódica se actualizará el servicio de antivirus para asegurar la impenetrabilidad del documento o el copiado no autorizado del mismo.
- De acuerdo, a la convención para definir nombres a objetos digitales, el título del documento no tendrá signos especiales, solo contará con caracteres alfanuméricos, sin espacios y solo tendrá minúsculas y se irá actualizando la versión con el número 1, 2, 3 de acuerdo a las modificaciones para asegurar la eliminación de los documentos previos y la permanencia de un documento único.
- El investigador de este proyecto eliminará los datos correspondientes a la investigación en un período de 5 años.

Anexo

Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO VÍA REMOTA (INTERNET)

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Proyecto Psy-SARS-CoV-2: Diseño de estrategias basadas en evidencia para una atención oportuna con respeto a derechos humanos de las manifestaciones psiquiátricas y neuropsiquiátricas secundarias a COVID-19, orientadas hacia el primer y segundo nivel de atención.

Folio de participante, Fase 1: _____

Se le invita a participar en una investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, cuyo objetivo principal es identificar y describir consecuencias en su salud mental derivadas de padecer la enfermedad COVID-19. A continuación, se presenta información importante que le solicitamos lea cuidadosamente, en caso de tener dudas o no tener algo claro, no dude en preguntar al investigador.

Sobre su participación

Si decide participar en esta investigación, será citado para responder 8 cuestionarios (vía remota/virtual) mediante una plataforma virtual, sin ningún costo para usted. Se le preguntará sobre aspectos de su vida cotidiana antes, durante y después de haber cursado la enfermedad COVID-19. Se le realizará, una evaluación clínica por un especialista de la salud mental (vía remota/virtual). Lo cual tomará un tiempo aproximado de 2 a 3 horas.

Su participación en este estudio es voluntaria y podrá abandonar el mismo en cualquier momento si así lo desea. Para esto, le pedimos le comunique su decisión al responsable del proyecto, cuyos datos vienen al final de este documento, quien le aclarará cualquier duda referente a sus datos y participación en el estudio.

Riesgos

Las entrevistas pueden generar en usted algún malestar, en caso de presentar cualquier forma de incomodidad, le solicitamos informarlo de inmediato a su evaluador, quien está capacitado para contener las posibles molestias o incomodidades. Si desea recibir atención psiquiátrica después de la entrevista, se le canalizará a los servicios de Atención Psiquiátrica Continua del Instituto Nacional de Psiquiatría, además, se le proporcionará un catálogo virtual con las direcciones de los centros de atención psiquiátrica.

Sobre los beneficios de su participación

Se le entregará un folleto con información sobre estrategias de cuidado para su salud mental en situación de pandemia y enlaces en los que podrá acceder a material de apoyo proporcionado por profesionales en salud mental para llevar a cabo los cuidados mencionados. Además, tendrá la posibilidad de recibir atención especializada, implementada a partir de los resultados de la investigación sobre problemas de salud mental y otras condiciones médicas y neurológicas asociadas con COVID-19.

De manera indirecta, usted ayudará a contribuir con el conocimiento sobre los efectos en la salud mental por padecer COVID-19. Los conocimientos procedentes de este estudio aportarán información acerca del padecimiento, así como su correcto abordaje e intervención en esta población.

Sobre sus derechos como participante

Usted, tiene el derecho de obtener una retroalimentación de los hallazgos obtenidos, como posibles diagnóstico o diagnósticos y resultados de las evaluaciones. Si al comunicarle los mismos desea continuar su atención, podrá ser referido al Instituto Nacional de Psiquiatría o al Instituto Nacional de Neurología en caso de que cumpla con los criterios de admisión para esa institución o se le brindará un directorio para que decida en qué lugar quiere iniciar su atención. Es importante mencionarle que los costos generados por la continuidad de sus consultas en cualquier institución no corresponden a esta investigación y recaerán sobre usted.

¿Está de acuerdo en recibir retroalimentación de los hallazgos obtenidos? Sí () No ()

Confidencialidad

Toda la información proporcionada por usted es de carácter confidencial y se resguardará su privacidad al obtener solo la información necesaria para cumplir con los objetivos de la presente investigación. Se asegurará la protección de sus datos asignando un folio (código numérico), de modo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes científicos que se generen a partir de la información obtenida.

Todas las evaluaciones tanto presenciales como a distancia, se realizarán en instalaciones y plataformas que resguardan su anonimato y privacidad. Los datos obtenidos serán resguardados en archivo físico y digital bajo llave y contraseñas conocidas únicamente por el investigador principal, los cuales se conservarán por un periodo de 5 años para después ser eliminados.

Posibilidad de Recontacto

Le solicitamos si usted está de acuerdo, nos proporcione un medio y horario de contacto para invitarlo a participar a la siguiente fase del estudio, en la cual se le realizaría una entrevista sobre sus experiencias de haber cursado la enfermedad y el funcionamiento en distintas áreas de su vida. También, se llevaría a cabo una evaluación psiquiátrica, neurológica (**exploración de sus sentidos, movimientos y funciones mentales**) y del sueño por investigadores y clínicos expertos. Además, se le realizarían tomas de muestras de saliva y de epitelio nasal por profesionales capacitados y una toma de resonancia magnética sin medios de contraste.

En esta fase sólo se seleccionarán a 60 personas con ciertas características, como aumento de algunos síntomas psiquiátricos después de la infección por COVID. En caso de ser seleccionado para esta fase del estudio: ¿Está de acuerdo en ser recontactado para futuras investigaciones relacionadas con este estudio?: Sí () Teléfono o mail para contacto: _____ No ()

Datos de contacto

Si requiere de información complementaria o durante algún momento tiene alguna duda sobre cualquier aspecto de la investigación y su participación, puede comunicarse con el responsable del proyecto, Dr. Nicolás Martínez López al correo electrónico drmaln@imp.edu.mx o al teléfono 4160-5505.

Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos claros que me permiten entenderlo. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. Basado en esta información, acepto de manera voluntaria participar en esta investigación. Entiendo que pueda retirar mi participación en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias con mi persona. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o los resultados generados. Recibí copia de la hoja de información.

Acepto participar de manera voluntaria en esta fase del estudio

Sí (). No ().

Referencias

- Abd El-Aziz, T. M., & Stockand, J. D. (2020). Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 83, 104327. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
- Bandelow, B., Baldwin, D., Abelli, M., Bolea-Alamanac, B., Bourin, M., Chamberlain, S. R., . . . Riederer, P. (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*, 18(3), 162-214. doi:10.1080/15622975.2016.1190867
- Beach S., Praschan N., Hogan C., Dotson S., Merideth F., Kontos N. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2020;65:47–53. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.05.008.
- Boada-Grau, J., Merino-Tejedor, E., Gil-Ripoll, C., Segarra-Pérez, G., & Vigil-Colet, A. J. U. P. (2014). Adaptación al español del Inventario Multidimensional de Fatiga al entorno laboral. *13*, 1279-1287.
- Bo H., Li W., Yang Y., Wang Y., Zhang Q., Cheung T. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol. Med*. 2020:1–7. doi: 10.1017/S0033291720000999.
- Bobes Bascarán, M. T., Flórez, G., Seijo, P., & Bobes García, J. (2019). Does ICD-11 improve the epidemiological and nosological purposes of mental, behavioral and developmental disorders? *Adicciones*, 31(3), 183-188. doi:10.20882/adicciones.1368
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Chen, B., Tian, E.-K., He, B., Tian, L., Han, R., Wang, S., . . . Cheng, W. Overview of lethal human coronaviruses.
- Correa-Palacio A.F., Hernandez-Huerta D., G'omez-Arnau J., Loeck C., Caballero I. Affective psychosis after COVID- 19 infection in a previously healthy patient: a case report. *Psychiatry Res*. 2020 doi: 10.1016/j.psychres.2020.113115.
- De la Peña, F. (2017). Compendio. de Guías Clínicas en Psiquiatría: Adultos (1.a ed.). Asociación Psiquiátrica Mexicana.
- Dinakaran D., Manjunatha N., Naveen Kumar C., Suresh B. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: a selective review. *Asian J. Psychiatr*. 2020;53:102188. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102188.
- Epstein D., Andrawis W., Lipsky A.M., Ziad H.A., Matan M. Anxiety and suicidality in hospitalized patient with COVID-19 infection. *EJCRIM*. 2020;7 doi: 10.12890/2020_001651.
- Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S.-M., & Bahreini, E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., . . . Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*, 7(1), 11. doi:10.1186/s40779-020-00240-0
- Haraldsson, P., Jonker, D., Rolander, B., Strengbom, E., & Areskoug-Josefsson, K. (2019). Structured Multidisciplinary Work Evaluation Tool (SMET): Reliability testing of a multidisciplinary/multifactorial work questionnaire. *Work*, 62(2), 287-297. doi:10.3233/WOR-192863
- Honigsbaum M. The art of medicine: “an inexpressible dread”: psychoses of influenza at fin-de-siècle. *Lancet*. 2013;381:988–989. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60701-1
- Jasti M., Nalleballe K., Dandu V., Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J. Neurol*. 2020:1–6. doi: 10.1007/s00415-020-09950-w.
- Karpenko, O. A., Syunyakov, T. S., Kulygina, M. A., Pavlichenko, A. V., Chetkina, A. S., & Andrushchenko, A. V. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and

- distress – online survey results amid the pandemic in Russia. *Consortium Psychiatricum*, 1(1), 8-20. doi: 10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20
- Khademi, M., Vaziri-Harami, R., & Shams, J. (2021). Prevalence of Mental Health Problems and Its Associated Factors Among Recovered COVID-19 Patients During the Pandemic: A Single-Center Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.602244>
- Kong X., Zheng K., Tang M. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.24.20043075
- Lucas, K., & Maes, M. (2013). Role of the Toll Like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. *Mol Neurobiol*, 48(1), 190-204. doi:10.1007/s12035-013-8425-7
- Mawhinney J.A., Wilcock C., Haboubi H. Neurotropism of SARS-CoV-2: COVID-19 presenting with an acute manic episode. *BMJ Case Rep*. 2020;13 doi: 10.1136/bcr-2020-236123.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & Hlh Across Speciality Collaboration, U. K. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395(10229), 1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Menninger K.A. Influenza and schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 1926;82:469–529. doi: 10.1176/ajp.82.4.469.
- México, S. d. S. d. G. d. I. C. d. (2020). Comunicado Técnico Diario del Nuevo Coronavirus (COVID-19).
- Morris, G., & Maes, M. (2014). Oxidative and Nitrosative Stress and Immune-Inflammatory Pathways in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Curr Neuroparmacol*, 12(2), 168-185. doi:10.2174/1570159X11666131120224653
- Muñiz, J., & Bartram, D.
- Ng Kee Kwong, K. C., Mehta, P. R., Shukla, G., & Mehta, A. R. (2020). COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci*, 77, 13-16. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124
- Qi, R., Chen, W., Liu, S., Thompson, P. M., Zhang, L. J., Xia, F., . . . Lu, G. M. (2020). Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. *medRxiv*. doi:10.1101/2020.05.08.20031666
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., . . . 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
- Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Haque, S., Sah, R., Tiwari, R., Malik, Y. S., . . . Rodriguez-Morales, A. J. (2020). SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med*, 28(2), 174-184.
- Raony, Í., de Figueiredo, C. S., Pandolfo, P., Giestal-de-Araujo, E., Oliveira-Silva Bomfim, P., & Savino, W. (2020). Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *11(1170)*. doi:10.3389/fimmu.2020.01170
- Rogers J., Chesney E., Oliver D., Pollak T., McGuire P., Fusar-Poli P. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020:1–17. doi: 10.1016/s2215-0366(20)30203-0.
- Rohde C., Jefsen O.H., Noerremark B., Danielsen A.A., Østergaard S.D. Psychiatric symptoms related to the COVID-19 Pandemic. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.16.20067744. 04.16.20067744.
- Rossi, R. (2020). COVID-19 Pandemic and Lockdown Measures Impact on Mental Health Among the General Population in Italy. *Frontiers*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00790/full>
- Strazdins L, Broom D: Acts of love (and work): gender imbalance in emotional work and women's psychological distress. *Journal of Family Studies*. 2004, 25: 356-378.

- Szczęśniak, D., Gładka, A., Misiak, B., Cyran, A., & Rymaszewska, J. (2021). The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 104, 110046. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110046>
- Singhal T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian journal of pediatrics*, 87(4), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp*, 220(8), 463-471. doi:10.1016/j.rce.2020.05.007
- Troyer E., Kohn J., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020:1–6. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
- Vlassoff C, Garcia Moreno C. Placing gender at the centre of health programming: challenges and limitations. *Soc Sci Med* 2002; 54:1713-23
- Williams, F. M. K., Muirhead, N., & Pariante, C. (2020). Covid-19 and chronic fatigue. *BMJ*, 370, m2922. doi:10.1136/bmj.m2922
- Zhang, Y.-y., Li, B.-r., & Ning, B.-t. (2020). The Comparative Immunological Characteristics of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 Coronavirus Infections. *11*(2033). doi:10.3389/fimmu.2020.02033