



Manifestaciones psiquiátricas en relación con la infección por el SARS-CoV-2

Juan Enrique Bender del Busto^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>

Marcel D. Mendieta Pedroso² <https://orcid.org/0000-0003-1588-282X>

Roberto León Castellón³ <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Liuba Hernandez Toledo⁴, <https://orcid.org/0000-0002-7601-7111>

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba

² Hospital General Docente Leopoldito Martínez; San José de las Lajas, Cuba

³ Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Gral. Calixto García; La Habana, Cuba

⁴ Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba

*Autor para la correspondencia: jebender@infomed.sld.cu

Palabras clave

coronavirus; manifestaciones neuropsiquiátricas; SARS-CoV-2; COVID-19

RESUMEN

Desde Hipócrates se ha aceptado el papel del cerebro en las enfermedades mentales y se ha presentado la Neuropsiquiatría como la especialidad integradora de la psiquiatría, la neurología, la neuropsicología y las neurociencias en general. A la luz de los pacientes descritos con el síndrome respiratorio agudo en Wuhan (China), se realiza un resumen de la evidencia científica disponible en torno a la afectación del coronavirus 2019 y su relación con los trastornos neuropsiquiátricos. Para elaborarlo se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y manifestaciones neuropsiquiátricas. Se emplearon las bases de datos Medline, SciELO, Scopus y Medscape. Se describen las manifestaciones clínicas generales de la COVID-19 y las secuelas psiquiátricas subagudas o crónicas en relación con la infección por SARS-CoV-2, en las que se incluyen la depresión, ansiedad y el estrés relacionado con la pandemia. Se subraya el cuidado que se ha de tener con el personal de la salud, los pacientes con enfermedad mental previa y con enfermedades neurológicas crónicas, en quienes los síntomas pueden empeorar hasta llegar incluso al suicidio.

Psychiatric manifestations in relation to SARS-CoV-2 infection

ABSTRACT

Since Hippocrates, the role of the brain in mental illness has been accepted and Neuropsychiatry has been presented as the specialty integrating psychiatry, neurology, neuropsychology, and neuroscience in general. Considering the patients diagnosed with Acute Respiratory

Keywords

coronavirus; neuropsychiatric manifestations; SARS-CoV-2, COVID-19



Syndrome in Wuhan, China, which has spread and is considered a pandemic, a summary of the scientific evidence available is made regarding the impact of coronavirus 2019 and its relationship with neuropsychiatric disorders. To prepare it, the search engine Google Academic and the descriptors COVID-19, SARS-CoV-2 and neuropsychiatric manifestations were used. Medline, SciELO, Scopus and Medscape databases were used. The general clinical manifestations of COVID-19 and the subacute or chronic psychiatric sequelae are described in relation to infection with SARS. CoV-2, which include depression, anxiety and stress related to the pandemic. Emphasis is made on the care needed for health personnel, patients with previous mental illness and chronic neurological diseases, in whom symptoms can worsen and even lead into suicide.

INTRODUCCIÓN

La neuropsiquiatría es una especialidad médica integradora, que combina el conocimiento y la experiencia en psiquiatría, con el conocimiento o la experiencia en neurología, neurociencia y neuropsicología. ⁽¹⁾

Desde Hipócrates, se ha aceptado el papel del cerebro en las enfermedades mentales. En los albores de la medicina científica moderna a fines del siglo XVIII y principios del XIX, los médicos se identificaron como neurólogos o psiquiatras por razones que tenían más que ver con la naturaleza y la ubicación de la práctica, que el enfoque del problema mente-cerebro. La neurología y la psiquiatría modernas comenzaron a partir de una matriz neuropsiquiátrica común a fines del siglo XIX, que continuó prevaleciendo en el entrenamiento y la práctica europeos, hasta que en el siglo pasado, con el desarrollo de la neurobiología y otras ciencias afines, confluyen nuevamente, ⁽²⁾ y se desarrolla un nuevo marco intelectual para la comprensión del cerebro, sano y enfermo, lo cual es un reto que deberán asumir quienes quieran liderar intelectualmente ese campo y quienes hayan de educar a otros. ⁽³⁾

Por tal motivo, es menester analizar la afectación del sistema nervioso, desde la perspectiva de la situación actual, en la que el mundo está experimentando un escenario extremadamente estresante desde que, en el mes de diciembre del pasado año, se notificaron varios pacientes en Wuhan (provincia de Hubei, China), con síntomas respiratorios y neumonía, pero en el que, a su vez, se implicaban otros órganos y sistemas y entre ellos, el cerebro. Pudo precisarse que el agente causal se trataba de un nuevo coronavirus (2019-nCoV), que en febrero del 2020 fue denominado *coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo* (SRAS) por coronavirus (SARS-CoV-2), constituyendo el séptimo coronavirus conocido que infecta a seres humanos. ^(4,5) Poco después la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró la enfermedad *coronavirus disease 2019* (COVID-19). ⁽⁶⁻⁸⁾

En general, los coronavirus que afectan a los seres humanos, y su origen y posible reservorio son animales salva-

jes, incluyendo los murciélagos, pueden ser clasificados en aquellos con baja capacidad patogénica, que incluyen los HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU (coronavirus α) y aquellos altamente patogénicos, comprendidos en la categoría CoV, tales como el SARS-CoV (responsable del brote de SARS de 2003), junto con el que produjo el *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) en el año 2012 y el actual (SARS-CoV-2). A estos se los denomina *coronavirus β* y se han convertido en un verdadero problema de salud pública por su alta patogenicidad e infectividad. ⁽⁹⁾

El brote de neumonía asociada al nuevo coronavirus que se reportó inicialmente en Wuhan ^(10,11) provocó un rápido aumento del número de casos en toda la región y se expandió progresivamente a diversos países vecinos ^(12,13) y después a Europa y América, hasta que ulteriormente fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud. ^(14,15)

Múltiples autores han quedado claro en las últimas semanas que los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 pueden presentarse de varias maneras, incluso con manifestaciones neuropsiquiátricas, que podrían preceder a los síntomas pulmonares y la fiebre o presentarse ulteriormente. ⁽¹⁶⁾ Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la afectación del sistema nervioso central por el SARS-CoV-2. Para elaborarlo se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y manifestaciones/complicaciones neuropsiquiátricas. Se emplearon las bases de datos Medline, SciELO, Scopus y Medscape.

DESARROLLO

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y *distress* respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. Algunos pacientes

pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas, y este puede ser mortal.

La mortalidad global se estima en un 8 % y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico. ⁽¹⁷⁾ La infección también puede producir una neumonía intersticial y, en muchos casos, daño irreversible en el tejido pulmonar que genera secuelas graves o conduce a la muerte. ⁽¹⁸⁾

Síntomas relacionados con la afectación del sistema nervioso

Se conoce que los virus respiratorios también pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (propiedad conocida como *neurotropismo*) e inducir diversas enfermedades neurológicas (neurovirulencia). ⁽¹⁹⁾ El estudio del potencial neurotrófico del SARS-CoV-2 mediante muestras anatomopatológicas y su aislamiento del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y tejido encefálico pueden esclarecer aún más su papel en el daño cerebral y su influencia sobre el centro cardiorrespiratorio en el tronco encefálico. ⁽⁷⁾

Este tema ha suscitado diversas opiniones en el ámbito internacional en busca de una mejor definición y de hacer un llamado de alerta a la comunidad científica y médicos prácticos a estar atentos ante cualquier manifestación neuropsiquiátrica relacionada con la infección por SARS-CoV-2. ⁽²⁰⁾ En concordancia con las propiedades neurotrópicas del SARS-CoV-2, desde los primeros estudios realizados, se han expuesto las afectaciones del sistema nervioso de dicha infección, las cuales son más frecuentes en casos de infección grave, empeorando el pronóstico de los pacientes ^(6,15,21,22) Estudios de necropsia han mostrado la presencia de tejido celular cerebral hiperémico y edematoso, así como degeneración neuronal ^(23,24) y algunos investigadores han detectado ácido nucleico del SARS-CoV en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes y en el tejido cerebral estudiado. ^(25,26)

En el estudio de los primeros casos afectados, en el epicentro de Wuhan, China, se precisó de manera retrospectiva, que el 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, donde predominó la afectación al sistema nervioso central (SNC) (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %). ^(6,12,27)

Entre las manifestaciones del SNC se precisaron mareos, cefalea, enfermedad cerebrovascular aguda (ictus isquémico, trombosis cerebral senos venosos y hemorragia cerebral), ^(12, 28-31) ataxia ⁽⁶⁾ y ataxia cerebelosa seguida de encefalopatía ⁽⁵⁾ y crisis epilépticas. ^(6,32,33) Se observaron, además, confusión, agitación y síndrome disecutivo, ⁽³⁴⁾ encefalopatía hemo-

rrágica necrotizante aguda, ⁽²⁷⁾ encefalitis ⁽³⁵⁾ y meningoencefalitis, ⁽³⁶⁾ así como mielitis posinfecciosa, ^(21,27) síndrome de Guillain-Barré, miositis o polineuropatía/miopatía del paciente crítico. ⁽³⁰⁾

La infección, además, se considera que podría exacerbar una enfermedad neuromuscular conocida o hacer aflorar el diagnóstico de una cuyos síntomas y signos estuvieran enmascarados. ^(37,38) Los trastornos del gusto y del olfato, también han sido comúnmente reportados, pudiendo constituir marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2. ⁽³⁹⁻⁴²⁾

Afectación cognitiva

Se considera que la disfunción cognitiva no tiene que ser consecuencia directa a la agresión viral en el curso de la infección por coronavirus, sino que también puede ocurrir por el deterioro sistémico relacionado con el compromiso del sistema respiratorio, que es el más comprometido. Estudios neuropsicológicos en los procesos previos descritos a largo plazo en adultos que requirieron ventilación por múltiples causas mostraron deficiencias en la atención, la memoria, la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento y el funcionamiento ejecutivo en el 78 % de los pacientes un año después del alta y en alrededor de la mitad de los pacientes hasta 2 años. ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ En concordancia con ello, un estudio reciente ha estimado que el 70 % de los pacientes críticos ingresados en cuidados intensivos con COVID-19 requirieron ventilación mecánica, y que todos desarrollaron el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) dentro de los 3 días. ⁽⁴⁶⁾

Adhikari y cols. (2011) observaron problemas de memoria, que persisten hasta 5 años después del SDRA y tienen un impacto significativo en el funcionamiento diario, en particular tomar medicamentos y acudir a citas médicas. Si bien la ansiedad, la depresión y el síndrome de estrés posttraumático (TEPT) también son comunes en los pacientes con SDRA y pueden contribuir, a su vez, al deterioro cognitivo, ⁽⁴⁷⁾ existe evidencia que sugiere que los déficits cognitivos ocurren independientemente de los problemas psicológicos y que están asociados con la gravedad de la infección. ⁽⁴³⁾

La hipoxia, una causa común de cambios neuropsicológicos observados en el SDRA, se ha asociado con atrofia cerebral y ventriculomegalia, ⁽⁴⁸⁾ y la duración de la hipoxia se correlaciona con la atención, la memoria verbal y las puntuaciones de funcionamiento ejecutivo al alta. ⁽⁴⁴⁾ Sin embargo, el SDRA también puede involucrar respuestas inflamatorias, ⁽⁴⁹⁾ así como anemia e isquemia, lo que lleva a insuficiencia cardiovascular y hepática. ⁽⁵⁰⁾ Tal cascada de eventos neurológicos y fisiológicos puede exacerbar aún más la lesión neurológica en etapas agudas para promover la disfunción cognitiva crónica.

Manifestaciones psiquiátricas en relación con la infección por SARS-CoV-2

Los estudios de pandemias virales respiratorias previas, sugieren que pueden surgir diversos tipos de síntomas psiquiátricos en el contexto de una infección viral aguda, o después de períodos variables de tiempo después de la infección. Los informes de los siglos XVIII y XIX sugieren que las pandemias de influenza, en particular, se caracterizaron por una mayor incidencia de diversos síntomas, como insomnio, ansiedad, depresión, manía, psicosis, tendencias suicidas y delirio. ^(23,51,52)

La encefalitis letárgica (EL), descrita por Von Economo en 1932, es un trastorno inflamatorio del SNC que se caracteriza por hipersomnia, psicosis, catatonía y parkinsonismo, cuya incidencia aumentó en la época de la pandemia de gripe "española" de principios del siglo XX.

Durante la pandemia de influenza (H1N1) más reciente de 2009 y otras infecciones por coronavirus (epidemia de SARS-CoV-1 en 2003 y el brote de coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente en 2012) se informaron varias secuelas neuropsiquiátricas, incluida la narcolepsia, crisis epilépticas, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré (GBS) y otros procesos neuromusculares y desmielinizantes. ^(24,53-55) Un estudio de pacientes en cuarentena por sospecha o confirmación de MERS-CoV (n = 40), estimó que el 70,8 % de los pacientes confirmados que sobrevivieron a la enfermedad (n = 24) exhibieron síntomas psiquiátricos, incluidas alucinaciones y psicosis, y que el 40 % recibió un diagnóstico psiquiátrico durante su ingreso en el hospital. ⁽⁵⁶⁾ Las autopsias de víctimas del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) después de la epidemia de 2003 revelaron secuencias del genoma del SARS-CoV en toda la corteza y el hipotálamo ⁽⁵⁷⁾ y en pacientes infectados por el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) se identificaron lesiones difusas en varias regiones del cerebro, incluida la sustancia blanca y las áreas subcorticales de los lóbulos frontal, temporal y parietal. ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ Los estudios en animales precisan más específicamente la vulnerabilidad del hipocampo con una mayor pérdida neuronal en CA1 y CA3, que se considera tendrá un efecto perjudicial tanto en el aprendizaje como en la orientación espacial. ⁽⁶⁰⁾

Si el daño del hipocampo es realmente una consecuencia de la infección por el coronavirus, se plantea la cuestión de si esto puede conducir a la aceleración de la degeneración relacionada con el hipocampo, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer (EA), y acelerar la aparición de la enfermedad en individuos previamente asintomáticos. Los estudios en animales han indicado que la infección viral empeora significativamente el deterioro de la memoria espacial, que se con-

sidera una de las primeras características cognitivas de dicha enfermedad. ⁽⁶¹⁾

Algunos autores consideran que el SARS-CoV-2 podría causar delirio en una proporción significativa de pacientes en la fase aguda de la enfermedad. ⁽⁶²⁾ Sin embargo, más allá de la infección aguda, los efectos retardados o crónicos de esta pandemia, particularmente en la salud mental, no serán plenamente apreciados de inmediato. Por lo tanto, las investigaciones oportunas y longitudinales de los posibles resultados en la esfera psiquiátrica asociados con la COVID-19 son fundamentales en la vigilancia de la enfermedad y las estrategias terapéuticas basadas en la evidencia. ⁽²³⁾

Las complicaciones psiquiátricas a largo plazo después de la infección por SARS-CoV-2 son actualmente desconocidas y podrán verse en los próximos meses o años. Después de pandemias de influenza y brotes de CoV anteriores, tales complicaciones se han descrito durante períodos de tiempo muy variables, desde semanas después de síntomas respiratorios agudos en el caso de procesos neuromusculares y desmielinizantes, hasta décadas después de la exposición intrauterina a la infección viral. ^(53,55,63)

Dada la carga global de la infección por SARS-CoV2, incluso si las secuelas psiquiátricas retrasadas se asocian con una fracción de los casos, las implicaciones para la salud pública de tales complicaciones serán significativas. Por lo tanto, será imprescindible comprender la trayectoria y las características de los resultados psiquiátricos derivados de la infección por SARS-CoV-2 y, a su vez, será fundamental descubrir los mecanismos patogénicos que puedan sustentar las intervenciones terapéuticas.

Se ha informado un incremento de síntomas psicológicos, especialmente ansiedad, depresión, comportamiento suicida y síndrome de estrés postraumático en la población general después de epidemias de coronavirus humano previas, independientemente del estado infeccioso. ^(64,65)

Un estudio de 90 casos de SARS-CoV con una tasa de respuesta del 97 % mostró de manera similar altos niveles de angustia psicológica con un 59 % diagnosticado con trastornos psiquiátricos y una prevalencia continua del 33 % a los 30 meses de seguimiento. Se descubrió que la gravedad de los síntomas psicológicos estaba relacionada con la gravedad de la enfermedad y el deterioro funcional. ^(56,66) Por lo tanto, aunque se pueden esperar tasas más altas de síntomas psiquiátricos en la población general después de la epidemia debido a la exposición a eventos traumáticos de la vida (pérdida de ingresos, miedo, muerte de amigos y familiares), las personas incluidas dentro de este grupo pueden ser personas cuyos trastornos cognitivos y psicológicos están directamente relacionados con los cambios cerebrales de HCoV.

Se considera que las principales manifestaciones psiquiátricas relacionadas con la enfermedad producida por SARS-CoV-2 son la ansiedad, la depresión y el estrés. Las medidas de confinamiento tomadas para frenar el coronavirus, la dureza de la situación para enfermos y sanitarios, así como la pérdida de seres queridos en situaciones de aislamiento han generado severos daños a la salud mental colectiva. Los estudios de trabajadores de la salud durante la epidemia de SARS-CoV-1, el brote de MERS-CoV y la pandemia actual de SARS-CoV-2 sugieren que la frecuencia y la gravedad de los síntomas psiquiátricos están asociadas con la proximidad a pacientes infectados con CoV. ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾ Los autores que han revisado el tema consideran que la actual crisis sanitaria representa un gran desafío psicológico tanto para los profesionales de la salud como para la población, pues la infección por COVID-19 ha comprometido la vida social, laboral y cotidiana.

Una investigación realizada por Jianbo Lai y cols., del Departamento de Psiquiatría del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, evaluaron la magnitud de los resultados de salud mental y los factores asociados entre profesionales tratantes de pacientes expuestos a COVID-19 en China. Para esto realizaron un estudio transversal, basado en encuestas y estratificado por regiones, que reunió datos demográficos y evaluaciones de bienestar psicológico de 1257 profesionales de la salud en 34 hospitales. Al final del estudio se identificaron las manifestaciones frecuentes por deterioro mental en los profesionales, que coincidieron con las manifestaciones evocadas anteriormente. ⁽⁷¹⁾

Algunos autores consideran, que el personal sanitario que atiende directamente a los pacientes con COVID-19 sufren estrés por el temor a infectarse y que este puede producir daños sobre su salud. Si los mecanismos de ajuste psicológicos no compensan la situación, pueden sufrir de síndrome de *burnout* o trastorno de estrés postraumático (*posttraumatic stress disorder*), entidad que ha sido abordada por muchos autores, ha sido descrita más frecuente en el personal de enfermería. ^(72,73)

Un grupo vulnerable lo constituyen los enfermos con entidades mentales previas o los que han sufrido situaciones especiales capaces de desarrollar trastornos psicológicos, tales como el estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno depresivo mayor, trastornos adaptativos u otros trastornos de ansiedad, así como el desarrollo de síntomas somáticos. Los pacientes que sufren alguna enfermedad mental previa a la infección por este virus tienen mayor riesgo de presentar recaídas o de empeorar sus síntomas en esta situación. La alta vulnerabilidad al estrés de estas personas hará que su sufrimiento pueda ser mayor al del resto de la

población. Incluso, algunos autores señalan que padecer una enfermedad mental aumenta el riesgo de contagio. ⁽⁷⁴⁻⁷⁸⁾

Por otra parte, la Sociedad Española de Psiquiatría ha alertado a la comunidad científica sobre determinados grupos especiales, como los pacientes con espectro de autismo, enfermos con déficit intelectual, pacientes con enfermedad de Alzheimer, que tienen dificultad para adoptar las medidas de confinamiento indicadas, así como de higiene y protección personal, sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En este sentido los pacientes con esquizofrenia pueden experimentar una exacerbación de los síntomas y los pacientes con adicción pueden aumentar el consumo de drogas como el alcohol, cigarro entre otras sustancias perjudiciales. ^(77,78)

Se hace necesario que los neurocientíficos estén al tanto de la posibilidad de que los pacientes presenten síntomas como depresión, ansiedad, fatiga, trastorno de estrés postraumático y síndromes neuropsiquiátricos a largo plazo. ⁽⁷⁹⁾

Trastornos psicóticos

La exposición a infecciones virales en el útero, durante el desarrollo infantil y en la edad adulta se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia. ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾ Si bien la mayoría de los estudios se han centrado en los antecedentes de influenza y el riesgo de infección y psicosis, dos estudios han evaluado la presencia de anticuerpos contra varias cepas de coronavirus en individuos con psicosis. Sin embargo, no se informó asociación entre la seropositividad para HCoV-NL63 y el historial de síntomas psicóticos en pacientes con trastornos del estado de ánimo. ⁽⁸³⁾

Por otra parte, Severance y cols. encontraron una mayor prevalencia de anticuerpos contra 4 cepas de HCoV en pacientes con un episodio psicótico reciente en comparación con los controles no psiquiátricos, ⁽⁸⁴⁾ lo que sugiere una posible relación entre las infecciones por CoV y la psicosis, que también puede ocurrir en el SARS-CoV-2.

Valdés-Flrido y cols. reportan en los pacientes ingresados en los hospitales universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena (Sevilla, España), durante las dos primeras semanas de la cuarentena obligatoria a nivel nacional, el caso de 4 pacientes que cumplieron los criterios de trastorno psicótico del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5). En opinión de los autores, todos los episodios fueron desencadenados por el estrés derivado de la pandemia de COVID-19, y la mitad de los pacientes presentaron un comportamiento suicida grave a su ingreso. Consideran, a su vez, que actualmente se podría estar asistiendo a un incremento del número de trastornos psicóticos reactivos breves, como resultado de la pandemia de COVID-19. Este tipo de psicosis,

comentan los autores, tiene un elevado riesgo de comportamiento suicida y, aunque es transitorio, tiene una elevada tasa de recurrencia psicótica y baja estabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo. Por tanto, son partidarios de una supervisión estrecha tanto en la fase aguda como en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. ⁽⁸⁵⁾

En otro orden, se ha reportado que pacientes con enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple y otras enfermedades de evolución crónica del sistema nervioso central, que sufren esta entidad nosológica, pueden adquirir depresión, con disminución de las funciones neurológicas y padecer nuevos daños a nivel cerebral, todo lo cual debe tenerse en consideración con vistas al manejo integral de los pacientes. ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾

Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 evidencia afectación del sistema nervioso y, por ende, los pacientes pueden presentar manifestaciones neuropsiquiátricas. Los trastornos psiquiátricos que deben tenerse en consideración por su posible presentación son la depresión, la ansiedad, el estrés y la psicosis.

Debe preverse la posibilidad de la afectación del personal de la salud por el estrés de la pandemia y de quienes padecen las enfermedades crónicas del sistema nervioso, cuya sintomatología puede empeorar y llegar al suicidio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Koliatsos VE, Wisner-Carlson R, Watkins C. Neuropsychiatry Definitions, Concepts, and Patient Types. *Psychiatr Clin N Am* 43. 2020;213-227 <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.007>
- Shorter E. A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac. New York: John Wiley & Sons; 1997: 436, XII.
- Avendano C. Neurociencia, neurología, y psiquiatría: Un encuentro inevitable. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2002;XXII(3):65-89. DOI: <https://doi.org/10.4321/S0211-57352002000300005>
- Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Movement Disorders*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/mds.28084>
- Lahiri D, Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 2020;12(4): e7889. DOI <https://doi.org/10.7759/cureus.7889>
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Journal*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
- Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-998. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122>
- Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Antonio Reyes-Bueno J, et al. Influencia de la infección SARS-Cov2 sobre Enfermedades Neurodegenerativas y Neuropsiquiátricas: ¿Una pandemia demorada?, *Neurología* (2020), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>
- WHO. Cumulative number of reported probable cases of SARS. In: 2003;15. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140613.pdf
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-9.
- Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. *Global Health Research and Policy*. 2020; 5(1):1-9.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO. Report number: 1, 2020. [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. [08.04.2020] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
- Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic. On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. <http://ahajournals.org> April 18, 2020.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; Feb 28. [Epub ahead of print].
- Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;80(4):394-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.017>
- Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol* 2020; 70:311-322. DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
- Talan J. COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly Dened Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus. *Neurology Today*. 2020. Disponible en: <https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>
- Zhao K., Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Grith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020: 201187. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- Troyer, E.A., Kohn, J.N., Hong, S., Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms, *Brain, Be-*

- havior, and Immunity (2020), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
24. Wu, H., Zhuang, J., Stone, W.S., Zhang, L., Zhao, Zhengqing, Wang, Z., Yang, Y., Li, X., Zhao, X., Zhao, Zhongxin, 2014. Symptoms and occurrences of narcolepsy: A retrospective study of 162 patients during a 10-year period in Eastern China. *Sleep Med.* 15:607-613. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.12.012>
 25. Marc D, Dominique JF, Élodie B, et al. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents. CRC Press; 2013:93-122.
 26. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376 (6):584-594. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1408795>
 27. León R, Bender J, Velásquez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/760>
 28. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
 29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
 30. Bender J, León R, Mendieta M. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/802>
 31. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Li Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
 32. Bender J, León R, Morales L. Epilepsia y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/783>
 33. Karimi N, Sharifi A and Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J.* 2020; 22(3): e102828. DOI: <https://doi.org/10.5812/ircmj.102828>
 34. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2008597.
 35. Xinhua.net. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. [05.03.2020] http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm
 36. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94:55-58 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
 37. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology.* 2020; 94(22):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009566>
 38. Association of British Neurologists. Association of British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Published March 22, 2020. Available at: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_22.3.20.pdf Accessed on April 9, 2020.
 39. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chemical Neuroscience.* 2020 <https://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00172>
 40. León R, Bender J, Velásquez L. Disfunción olfatoria y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2020;10(2): especial COVID-19. Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/817>
 41. Menni, C., Valdes, A.M., Freidin, M.B. et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
 42. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M. Objective olfactory testing in patients presenting with sudden onset olfactory dysfunction as the first manifestation of confirmed COVID-19 infection. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066472>
 43. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, Localio AR, Demissie E, Hopkins RO, Angus DC. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:1307-1315.
 44. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional and quality of life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:340-347.
 45. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson-LOHR V. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:50-6.
 46. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
 47. Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, Matté A, Pinto R, Cheung AM, Diaz-Granados N, Herridge MS. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. *Chest.* 2011;140: 484-1493.
 48. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? Downloaded from <https://academic.oup.com/braincomms/advance-article-abstract/doi/10.1093/braincomms/fcaa069/5848404> by Centro Nacional de Informacion de Ciencias Medicas user on 06 June 2020
 49. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation [published correction appears in *J Immunol.* 2015; 194:855-860. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402513>
 50. Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Rev Path.* 2011; 6:147-163.
 51. Honigsbaum M. The art of medicine: "an inexpressible dread": Psychoses of influenza at fin-de-siècle. *Lancet* 2013; 381:988-989. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60701-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60701-1)
 52. Menninger KA. Influenza and Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1926;82:469-529. <https://doi.org/10.1176/ajp.82.4.469>

53. Kim JE, Heo J.H., Kim H.O., Song S.H., Park S.S., Park T.H., Ahn J.Y., Kim M.K., Choi J.P. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J. Clin. Neurol.* 2017;13:227-233. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
54. Manjunatha, N., Math, S.B., Kulkarni, G.B., Chaturvedi, S.K. The neuropsychiatric aspects of influenza/swine flu: A selective review. *Ind. Psychiatry J.* 2011; 20:83-90. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.102479>
55. Tsai, L.K., Hsieh, S.T., Chao, C.C., Chen, Y.C., Lin, Y.H., Chang, S.C., Chang, Y.C. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch. Neurol.* 2004; 61:1669-1673. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1669>
56. Kim HC, Yoo SY, Lee BH, Lee SH, Shin HS. Psychiatric Findings in Suspected and Confirmed Middle East Respiratory Syndrome Patients Quarantined in Hospital: A Retrospective Chart Analysis. *Psychiat Invest* 2018; 15: 355-360.
57. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005; 1:415-24.
58. Arbi YM, Harthi A, Hussein J. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015; 43:495-501.
59. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? Downloaded from <https://academic.oup.com/braincomms/advance-article-abstract/doi/10.1093/braincomms/fcaa069/5848404> by Centro Nacional de Informacion de Ciencias Medicas user on 06 June 2020
60. Jacomy H, Fragoso G, Almazan G, Mushynski WE, Talbot PJ. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology* 2006;349:335-346.
61. Sy M, Kitazawa M, Medeiros R, Whitman L, et al. Inflammation induced by infection potentiates tau pathological features in transgenic mice. *Am J Pathol.* 2011; 178:2811-2822.
62. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, et al. 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; [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
63. Kępińska, A.P., Iyegbe, C.O., Vernon, A.C., Yolken, R., Murray, R.M., Pollak, T.A. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918-1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. *Front. Psychiatry* 2020;11: 1-19. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00072>
64. Jeong H, Yim HW, Song YJ, Ki M, Min JA, Cho J, Chae JH. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health.* 2016; 38 DOI: <https://doi.org/10.4178/epih.e2016048>
65. Du L, Zhao J, Shi Y, Xi Y, Zheng, GG, Yi Y, He WP. A report of 4 cases of severe acute respiratory syndrome patients with suicide tendency. *Academic Journal of Second Military Medical University.* 2003; 24:636-637.
66. Mak IWC, Chu CM, Pan PC, Yiu MGC, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:318-326.
67. Wing YK, Leung CM. Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study. *Hong Kong Med J* 2012; 18:24-27.
68. Kang, L., Ma, S., Chen, M., Yang, J., Wang, Y., Li, R., et al. Impact on Mental Health and Perceptions of Psychological Care among Medical and Nursing Staff in Wuhan during the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak: a Cross-sectional Study. *Brain. Behav. Immun.* 2020:1-7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.028>
69. Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw.* 2020;3, e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
70. Lee, S.M., Kang, W.S., Cho, A.-R., Kim, T., Park, J.K. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. *Compr. Psychiatry* 2018;87:123-127. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.003>
71. Lin, C.Y., Peng, Y.C., Wu, Y.H., Chang, J., Chan, C.H., Yang, D.Y. The psychological effect of severe acute respiratory syndrome on emergency department staff. *Emerg. Med. J.* 2007;24:12-17. <https://doi.org/10.1136/emj.2006.035089>
72. Mealer M, Burnham EL, Goode CJ, Rothbaum B and Moss M. The prevalence and impact of post traumatic stress disorder and burnout syndrome in nurses. *Depress Anxiety.* 2009; 26(12):1118-1126. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.20631>
73. Arango C. Lessons learned from the coronavirus health crisis in Madrid, Spain: How COVID-19 has changed our lives in the last two weeks. *Biological Psychiatry*, in press.
74. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-5. Editorial Médica Panamericana. 2014.
75. Brooks S.K, Webster R.K, Smith L.E, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, & Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of evidence. *Lancet*; 2020;(395):912-20. 4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
76. Pandya A. Psiquiatría de adultos en situación de desastre. En FOCUS, APA (Asociación de Psiquiatría Americana) Lifelong learning in Psychiatry. Trastorno por estrés postraumático y Psiquiatría de desastres (I). Washington DC and London, UK; 2009;7-11.
77. Yao H, Chen J.H, Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(4) PE21.15-16 6.
78. Peña Koka X. Ya se notan los efectos del confinamiento: depresión, estrés, insomnio y ansiedad. *El confidencial.* 26 marzo 2020. Disponible en: https://www.elconfidencial.com/espana/2020-03-26/estres-pandemia-depresioncoronavirus_2520347//
79. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
80. Menninger, K.A. Influenza and Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1926;82:469-529. <https://doi.org/10.1176/ajp.82.4.469>
81. Brown, A.S., Derkits, E.J. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am. J. Psychiatry.* 2010;167:261-280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
82. Khandaker, G.M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., Jones, P.B. Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of

- population-based studies. *Schizophr. Res.* 2012; 139:161-168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.023>
83. Okusaga, O., Yolken, R.H., Langenberg, P., Lapidus, M., Arling, T.A., Dickerson, F.B., Scrandis, D.A., Severance, E., Cabassa, J.A., Balis, T., Postolache, T.T. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J. Affect. Disord.* 2011;130:220-225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.029>
 84. Severance, E.G., Dickerson, F.B., Viscidi, R.P., Bossis, I., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Sullens, A., Yolken, R.H. Inmunorreactividad del coronavirus en individuos con un inicio reciente de síntomas psicóticos. *Schizophr. Toro.* 2011;37:101-107. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp052>
 85. Valdes-Flrido MJ, Lopez-Diaz A, Palermo-Zeballos FJ, Martinez-Molina I, Martin-Gil VE, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M, Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: clinical perspectives from a case series, *Revista de psiquiatria y salud mental (Barcelona)*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.009>
 86. Rey PC. Manifestaciones neuropsiquiátricas del COVID-19. Departamento de Salud Mental. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. 2020. Disponible en: <https://psiquiatria.com/bibliopsiquis/manifestaciones-neuropsiquiatricas-del-covid-19/>
 87. Brauser D. Depresión vinculada a neurodisfunción y lesiones cerebrales en la esclerosis múltiple. *Medscape-21*. Mayo de 2020. Disponible: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905450>

Recibido: 8 de septiembre de 2020
Aprobado: 12 de septiembre de 2020

