

Algunas secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de la COVID-19

LUZ MARÍA GÓMEZ ÁVILA

La pandemia por COVID-19 y sus consecuencias sobre la salud han arrojado luz sobre la necesidad de estudiar y comprender los diversos impactos del SARS-COV-2 sobre los tejidos, órganos y sistemas del cuerpo humano y sus funciones relacionadas. La evidencia que está surgiendo ha apuntado a que la COVID-19 es capaz de producir secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de larga duración en muchos de quienes se han recuperado. Se cree que problemas de salud mental (tales como «niebla mental», ansiedad, depresión, consciencia alterada, parestesia y deterioro cognitivo, entre otros) son parte de la «COVID persistente». El edema en los tejidos cerebrales y los procesos de neurodegeneración se han encontrado asociados con la infección por SARS-COV-2, lo cual puede dar lugar a daños importantes en el sistema nervioso. Este artículo está dirigido a revisar algunas evidencias y hallazgos disponibles sobre los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos de larga duración de la post COVID-19. Se llevó a cabo una investigación documental con la finalidad de recolectar evidencias a partir de la literatura científica.

PALABRAS CLAVE: SARS-COV-2, COVID-19, secuelas cognitivas, secuelas neuropsiquiátricas

Some cognitive and neuropsychiatric sequelae of COVID-19

The COVID-19 pandemic and its health outcomes have shed light upon the need to study and understand the diverse impacts of SARS-COV-2 on the human body tissues, organs and systems and their related functions. Emerging evidence has pointed out that COVID-19 can lead to long-term cognitive and neuropsychiatric sequelae in many of those who have recovered. Mental health issues (such as “brain fog”, anxiety, depression, altered consciousness, paresthesia, and cognitive decline, among others) are thought to be part of “long COVID”. Brain tissue oedema and neurodegeneration processes have been found associated with SARS-COV-2 infection, which can give rise to important nervous system damage. This paper aims to review some of the available evidence and findings about the cognitive and neuropsychiatric long-lasting symptoms of post-COVID-19. Documental research was carried out in order to collect evidence from the open scientific literature.

Keywords: SARS-COV-2, COVID-19, cognitive sequelae, neuropsychiatric sequelae



Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado un número acumulado de contagios por COVID-19 que ha alcanzado casi 514,000,000 en la primera semana de mayo de 2022. La cantidad de decesos se ha calculado en un aproximado de 6,249,000 a nivel global. Ambas cifras siguen creciendo día tras día. México ha presentado un estimado de 5,739,680 de contagios, con un registro oficial de casi 334,330 fallecimientos (OMS, 2022). *The Lancet* (en IHME, 2022) ha evaluado que la cifra real de decesos en México ha sido de alrededor de 798,000.

Aún no se cuenta con estadísticas exactas acerca del número de personas que han desarrollado síntomas de co-

VID-19 persistente; sin embargo, se han detectado cientos de miles de casos a escala mundial. Ilustrativo de esto resulta el examen sistemático con metaanálisis llevado a cabo por Di Gennaro, Belati, Tulone et al. (2022), con la revisión de 196 estudios previos y más de 120,000 sujetos. En él se encontró que la COVID prolongada puede afectar a más del 50% los contagiados, con síntomas manifiestos después de 6 meses del diagnóstico inicial. Otros estudios han reportado que los síntomas post COVID pueden involucrar a distintos tejidos, órganos y sistemas corporales. En este sentido, Rodríguez, Armenteros, Rodríguez y Gó-

mez (2021) han identificado hasta 201 síntomas, reportados por 1,834 pacientes con «COVID larga», encuestados en España. Los síntomas aludidos se clasificaron en: neurológicos, del aparato locomotor, respiratorios, dermatológicos, otorrinolaringológicos, nefro-urológicos, endocrinológicos, digestivos, hematológicos, oftálmicos y cardiovasculares. En concordancia con esto, las investigadoras López-León, Wegman-Ostrosky, Perelman et al. (2021), encontraron, por medio de una revisión sistemática y metaanálisis de 15 investigaciones experimentales, que pueden constatar más de 50 síntomas de larga duración en pacientes post COVID, siendo los cinco más frecuentemente citados: fatiga, dolor de cabeza, desórdenes de atención, pérdida de cabello y disnea. Es decir: el tercer síntoma mayormente reportado es de tipo cognitivo.

Hay dos puntos que pueden tenerse como certeros: el primero, que es altamente probable que en el futuro se continúe con la detección de casos de COVID persistente en individuos ya «recuperados» de la infección. La pandemia no ha concluido; las mutaciones del virus continúan en curso. La variante Ómicron (BA.1) fue reconocida en su momento como el virus más contagioso conocido hasta entonces. Se cree que BA.2 puede ser 30% más contagioso que Ómicron. Y a su vez, BA.2.12.1, ya presente en varios países, es 25% más transmisible que BA.2 (Xiaoliang, Yunlong, Ayijiang et al., 2022). El segundo punto plantea circunstancias apremiantes: resulta urgente el desarrollo de políticas de salud pública, investigaciones a gran escala, campañas de prevención eficaces y de largo alcance, servicios de salud mejorados y adopción de tratamientos pertinentes, para prevenir futuros casos y atender oportuna y correctamente a los pacientes con COVID larga.

El presente artículo tiene como objetivo divulgar información actualizada sobre algunas de las secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de la COVID-19, reportadas en la literatura científica. No pretende ser exhaustivo; solo se ofrecerá un panorama general acerca de estos importantes impactos de larga duración, sobre el estado de salud de los afectados, causados por la infección por SARS-COV-2.

Es menester enfatizar que los datos que aquí se consignan fueron recopilados mediante las técnicas de investigación documental habituales. Este escrito no constituye una revisión sistemática, aunque fueron utilizadas algunas de estas herramientas para su conformación, tales como las que a continuación se enumeran: 1) Formulación de una pregunta de investigación («¿qué secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de la COVID-19 se han reportado en la literatura científica?»). 2) Formulación de criterios de elegibilidad de los artículos. En este caso, se realizó la selección de artículos utilizando los motores de búsqueda *Google Scholar*, *Elsevier*, *PubMed* y *MedRxiv*. Los artículos debían ajustarse a cualquiera de los siguientes criterios de selección: A) constituirse como metaanálisis sobre las secuelas de la COVID-19; en especial, secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas; B) presentar un análisis sistemático sobre los temas mencionados en el inciso A; C) ser reportes de investigación llevados a cabo con sujetos con COVID persistente; y, en específico, con secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de dicho síndrome. 3) Búsqueda sistemática y 4) Recolección de los datos.

Cabe subrayar que para realizar una revisión sistemática es necesario el trabajo coordinado de un equipo de investigación, para poder llevar a cabo una evaluación minuciosa de los datos y un

análisis crítico de los mismos, con vistas a lograr el más alto grado de rigurosidad (Salcido, Vargas, Medina et al., 2021). No obstante, en este caso, el presente escrito no es obra de un equipo de investigación, y su objetivo se restringe a cumplir con una función de divulgación; es decir, de hacer accesible el conocimiento a potenciales lectores interesados en este tema. Es entonces, por su producto metodológico, clasificable como una revisión narrativa (Salcido et al., 2021).

1. Surgimiento del SARS-COV-2

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, comenzaron a registrarse casos de neumonía severa, de rápida expansión, cuya gravedad se exacerbaba en adultos a partir de la tercera década de vida. La mayor parte de los casos procedían de trabajadores o asistentes al *Huanan Seafood Wholesale Market*, en el cual se expendían especies marinas y otros animales silvestres, destinados para alimentación humana. Los primeros análisis se orientaron a la detección de los agentes patógenos causantes del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, por sus siglas en inglés) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), por medio de métodos de secuenciación genética. Los resultados demostraron que se había hallado un nuevo agente viral, del grupo de los coronavirus, el cual originalmente fue denominado como 2019-n (nuevo coronavirus de 2019). Se encontró una vinculación genética con el SARS, pero con ciertas diferencias relevantes. La velocidad de transmisión del agente patógeno provocó que este se diseminara a diversas zonas de China y a otros países de Asia, y eventualmente, a regiones ex-

tra asiáticas. El primer caso en América se conoció en Estados Unidos, el 20 de enero de 2020. En América Latina, Brasil confirmó la presencia del virus en su territorio a finales de febrero. La enfermedad causada por este coronavirus fue nombrada COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*). La OMS declaró que esta emergencia sanitaria constituía una pandemia (11 de marzo de 2020), y convocó a los gobiernos a diseñar acciones y tomar medidas tendientes a frenar y controlar en lo posible la expansión del virus. Actualmente, a la COVID-19 se le reconoce como posiblemente la emergencia en salud pública de mayores alcances y repercusiones enfrentada por la humanidad en tiempos modernos (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya, 2020).

1.1 El SARS-COV-2

Los coronavirus que afectan a los seres humanos tienen un origen zoonótico; es decir, provienen de otras especies animales, que son sus hospederos naturales. En el caso del SARS-COV-2, que provoca la COVID-19, se encuentra en murciélagos. Estructuralmente, los coronavirus presentan una envoltura lipoproteica, en cuya conformación se encuentran: la proteína de la nucleocápside (N); la glicoproteína de membrana (M); la proteína de la envoltura (E) y la glicoproteína de superficie (S). Esta última recibe el nombre de *spike*, o espícula, en castellano. Dichas espículas son las que le proveen de su aspecto de corona. La espícula es fundamental para la transmisión del virus, ya que posibilita la fusión de la membrana viral con las células del organismo infectado. Al ocurrir esto, el genoma del virus se liberará en las células que han resultado blanco de la infección.

La replicación del virus ocurre gracias a una proteína funcional que no forma parte de la envoltura: la ARN polimerasa (Dabanch, 2021). La espícula es capaz de registrar mutaciones diversas, e interviene en el grado de afinidad con los receptores celulares de organismos potencialmente hospederos, como el ser humano, algunos roedores (hamster, visones); varias especies felinas (gatos, tigres, leones); cánidos y primates (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2022).

El SARS-COV-2 utiliza una proteína que se encuentra en la membrana de la célula hospedera, para poder ingresar a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2. Estos receptores se encuentran en múltiples tejidos: cardíacos, renales, biliares, hepáticos, intestinales y, por supuesto, pulmonares. Dichos receptores juegan un papel importante en la intensa reacción proinflamatoria que el virus provoca en los organismos contagiados. Esto explica por qué los individuos con patologías previas, caracterizadas por la presencia de inflamación crónica (como la obesidad) pueden experimentar peores síntomas y pronósticos al resultar infectados por este coronavirus.

Cabe señalar que, en los niños de menos de 10 años, hay una menor expresión de estos receptores en el recubrimiento de nariz y faringe, por lo cual, este grupo etario sería un poco menos vulnerable ante la infección (Dabanch, 2021). Es frecuente que la infección en ellos curse de manera asintomática. Sin embargo, es factible que en este sector demográfico también se registren casos graves, decesos, así como COVID prolongada. López-León, Wegman-Ostrosky, Perelman et al. (2022), mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de 21 investigaciones, que contaron en total con 80,071 niños y adolescentes, quienes habían sufrido CO-

VID, lograron estimar que la prevalencia de COVID prolongado en estos sectores etarios es de aproximadamente 25,24%. Entre los síntomas más recurrentes se encuentran los de tipo neuropsicológico: trastornos del ánimo y desórdenes del sueño. Otras investigaciones han reportado que las secuelas más citadas por sujetos de estas etapas de la vida son «niebla mental», y estado de ánimo deprimido (Gurdasani, Akrami, Bradley et al., 2022).

Los síntomas provocados por la infección de SARS-COV-2 han sido profusamente descritos en estos dos pasados años, siendo los más frecuentes: fiebre, tos, astenia, dolor muscular y de articulaciones, dolor de garganta, expectoración, cefalea, congestión nasal, vómito, diarrea, congestión conjuntival (Ministerio de Sanidad de España, 2021). Sin embargo, la enfermedad desencadenada por este coronavirus se caracteriza por ser sistémica; es decir, que es capaz de provocar diversas afectaciones en órganos y en sistemas. Así, Ramos-Casals, Brito-Zerón y Mariette (2021) han reportado más de 70 problemas sistémicos vinculados con la infección por este coronavirus. Si bien los más mencionados son los que atañen al sistema respiratorio (y esto ha contribuido a que se haya caído en el error de «gripalizar» a la COVID; en particular, a la variante Ómicron), la respuesta inflamatoria severa puede involucrar a diferentes tejidos, órganos y sistemas: neurológicos, cardiovasculares, hematológicos, renales, entre muchos otros. Algunas manifestaciones patológicas podrán surgir en las primeras semanas de la infección, pero otras podrán aparecer en etapas posteriores, incluso en individuos que hayan cursado de forma asintomática.

Algunas investigaciones muy recientes están develando información acerca de varios puntos sobre los cuales conviene prestar especial atención:

- Existe un riesgo incrementado de desarrollar diabetes hasta un año después de haber cursado con COVID, aún en el caso de que se hayan experimentado síntomas no graves. Un estudio de grandes dimensiones, llevado a cabo con alrededor de 180,000 sujetos, arrojó como resultado que aproximadamente 13 de cada mil contagiados entraría en estos casos: una secuela en ellos fue el desarrollo de diabetes tipo 2. Quienes hayan resultado infectados contarían con un 40% más de probabilidades de desarrollar tal síndrome metabólico; el grado de severidad de la COVID-19 también tendría un papel relevante en esta situación. No obstante, algunos casos se registraron incluso en personas que previamente no contaban con factores de riesgo para la diabetes, o cuya infección por SARS-COV-2 había causado síntomas leves. Los individuos con un índice de masa corporal elevado tendrían el doble de riesgo de desarrollar diabetes después de infectarse. Xie y Al-Aly (2022), autores de esta investigación, previamente habían mostrado que la COVID-19 también eleva los riesgos de presentar enfermedades renales, fallas cardíacas e infartos cerebrales.

- La COVID-19 ha sido asociada con cambios degenerativos en el cerebro. Un estudio examinó a 785 casos, mediante técnicas de imagenología cerebral aplicadas en dos ocasiones, con una separación entre ellas de 141 días, en promedio. Tres fueron los hallazgos más importantes: 1) la reducción del espesor de la materia gris en la corteza orbitofrontal del encéfalo (área relacionada con el procesamiento y fijación de la memoria, y también, con la regulación y organización de las conductas y la toma de decisiones); y en el giro parahipocampal (implicado en la codificación y recuperación de la memoria); 2) daño en

tejidos de áreas que funcionalmente están vinculadas con la corteza olfativa (relacionados con la pérdida del olfato [anosmia] y el gusto [disgeusia]); y 3) disminución en las dimensiones globales del cerebro. Esto trae aparejados cambios en la estructura cerebral de los afectados. Concatenado con estas consecuencias neurológicas, los individuos contagiados también presentaron afectaciones cognitivas vinculadas con la neuro inflamación ocasionada por el SARS-COV-2. Aún no se tiene certeza sobre si estos efectos negativos podrán ser reversibles, al menos parcialmente, o si su persistencia será prolongada (Douaud, Lee, Alfaro et al., 2022).

Estos datos acerca de las consecuencias deletéreas de la COVID-19 en torno a la funcionalidad cognitiva y al desarrollo de patologías neuropsiquiátricas, abren el espacio para la exploración de estas, con mayor extensión, posteriormente, en este escrito.

2. COVID persistente

La OMS (2021, p. 18) ha lanzado una definición acerca de lo que constituye la «condición post COVID»:

ocurre en individuos con una historia de infección probable o confirmada por SARS-COV-2, habitualmente 3 meses después de la aparición de síntomas de COVID-19; son síntomas que duran por al menos 2 meses y no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo.

Estos síntomas reducen el grado de funcionalidad de los individuos, y pueden decaer o arreciar o provocar recaídas a lo largo del tiempo. Por lo general, estos síntomas aparecen «agrupados» en dos o más manifestaciones patológicas que ocurren

simultáneamente. Una de las manifestaciones de la COVID prolongada, tal como lo subraya la OMS en este documento, son las afectaciones cognitivas. A continuación, se hará un breve recuento de algunas secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas que potencialmente podrían desarrollarse tras la infección por este coronavirus.

2.1 Algunas secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas

Se ha estimado que aproximadamente un tercio de los individuos infectados por SARS-COV-2 podrían desarrollar síntomas neurológicos, algunos de los cuales serían: cefaleas, confusión, parestesias. Otros, con repercusiones más graves son: edema en los tejidos cerebrales, degeneración neuronal, encefalitis (Reiken, Sittenfeld, Dridi et al., 2021). Enfocándose en sólo algunas de las repercusiones de tipo cognitivo y neuropsiquiátrico, pueden encontrarse los resultados de los siguientes reportes de investigación:

- Un estudio que utilizó un grupo experimental, constituido por individuos que habían padecido COVID-19, y un grupo control (libre de la enfermedad) se centró en analizar los lisados cerebrales de los sujetos, en la búsqueda de marcadores de estrés oxidativo y vías señalizadoras de inflamación, así como de marcadores bioquímicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer (EA). Los hallazgos mostraron que en los contagiados había un incremento importante en la carga oxidativa y que se estaban registrando cambios bioquímicos asociados comúnmente presentes en la EA (Reiken, Sittenfeld, Dridi et al., 2022). En un orden de ideas complementario, se ha encontrado que un gen, denominado

OAS1, en una de sus variantes (rs1131454), está coligado con un riesgo incrementado, de entre 3 y 6%, para el desarrollo de EA. Tal gen también eleva las probabilidades de presentar un caso de COVID agravado. La EA involucra inflamación cerebral. Actualmente se está estudiando la relación de la EA con el sistema inmunológico. Cambios importantes en tal sistema pueden suscitarse tanto en la EA como en la COVID-19: «Colectivamente, nuestros datos respaldan un vínculo entre el riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer y la susceptibilidad a enfermedades críticas con COVID-19, centradas en OAS1» (Magusali, Graham, Piers et al., 2021, p. 3727).

- Un estudio fue llevado a cabo entre abril de 2020 y mayo de 2021, con una cohorte de pacientes post COVID, mayores de 18 años, sin antecedentes de demencia. Los sujetos fueron evaluados en torno a varias funciones neurocognitivas: atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, lenguaje, entre otras. En todas estas funciones se detectaron déficits asociados con la infección por SARS-COV-2, resultando los más acentuados en: memoria (24% de los sujetos); fluidez verbal (20%); funciones ejecutivas (16%); y atención (10%). Si bien las conclusiones de este estudio destacan la importancia de estudiar la influencia de otras variables propias de los sujetos, tales como la edad, el sexo, el origen étnico, el nivel educativo, la presencia de comorbilidades, el tabaquismo, y el índice de masa corporal, se declara que hay suficientes evidencias para relacionar la COVID-19 con el desarrollo de disfunciones cognitivas (Becker, Lin, Doernberg et al., 2021).

- Un estudio realizado en la Universidad Americana del Centro Médico de Beirut,

tomó como sujetos a 52 pacientes post COVID, que presentaron esta enfermedad sistémica de forma aguda. La mayor parte de ellos contaba con comorbilidades previas. El 21.2% del total requirieron intubación. Entre las secuelas neuropsiquiátricas desarrolladas por estos sujetos se encontraron: 30% con delirio; 15.4% con episodio depresivo mayor; 15.4% con desórdenes de ansiedad. El 90% de estos pacientes requirieron medicamentos psiquiátricos. Los tratamientos no medicamentosos estuvieron centrados en terapia. Los resultados de esta investigación enfatizan la importancia de que los pacientes que hayan sufrido de COVID agudo y grave deban ser canalizados a revisión psiquiátrica, con la finalidad de que este tipo de intervención forme parte de un tratamiento integral (El Hayek, Kassir, Zalzale et al., 2021).

- Diversos estudios han reportado una posible relación entre la infección SARS-COV-2 y el desarrollo de la enfermedad de Parkinson (EP). Brundin, Nath y Beckham (2020) reportan que algunos pacientes con COVID prolongado presentan una mayor probabilidad de desarrollar EP ya sea de forma inmediata al contagio, o tiempo después, a pesar de que el virus ya no sea detectable en el sujeto. La EP es un desorden neurodegenerativo que comprende síntomas motores y no motores, asociados a neuro inflamación, decremento en la dopamina, y formación de conglomerados de proteínas intraneuronales. Aunque se conocen bien los vínculos de la EP con los predeterminantes genéticos, con el riesgo incrementado por el envejecimiento, la inflamación neuronal, y la deficiente regulación del sistema inmunológico, también se han estudiado casos esporádicos en los que parecería haber un involucramiento de infecciones bacterianas

y virales. Entre estos últimos se encuentran los estudios de caso de pacientes que, habiendo sido afectados por la COVID-19, desarrollaron EP. En la mayoría de estos casos, la infección por SARS-COV-2 requirió hospitalización. El empleo de imagenología cerebral develó la función reducida del sistema de dopamina en la *substantia nigra*, comúnmente asociada con la EP. Ninguno de los pacientes contaba con antecedentes familiares de EP. No hay resultados concluyentes acerca de la correlación unívoca entre el SARS-COV-2 y el desarrollo de la EP. Se argumenta que este coronavirus pudo haber acelerado la pérdida de la dopamina en la sustancia negra, y se colige una posible relación entre esto y la COVID-19, ya que existen evidencias de inflamación neuropatológica en áreas asociadas con la EP.

Los receptores tipo toll (TLR), principalmente los TLR4, se activan durante la patogénesis de la EP; de manera paralela, con ello sobreviene una respuesta inmune neuro inflamatoria. Progresivamente se están encontrando evidencias acerca de que algunas infecciones virales pueden catapultar estos fenómenos y desencadenar la EP. Una creciente cantidad de pacientes que se están recuperando de COVID-19 están presentando síntomas neurológicos, entre los que se cuentan afectación de la conciencia, eventos agudos cerebrovasculares, así como síntomas de afectación motora y no motora (típicos de la EP). Actualmente se está estudiando la potencial participación neurotrópica del SARS-COV-2 en la patogénesis de la EP. Se piensa que los receptores tipo toll 4 están comprometidos en las vías que permiten el ingreso del virus, y en la respuesta inflamatoria intensa asociada con ello. Se está buscando la relación entre la espícula de este coronavirus y los TRL4, y la participación de

éste como causante de muerte neuronal (Conte, 2021).

Las afectaciones producidas por el SARS-COV-2 incluyen otras afectaciones neurológicas, como la ya muy conocida pérdida del olfato y del gusto. Otros síntomas involucran la dificultad de concentración, el estado de alerta reducido, e incluso, convulsiones y, como ya se ha aseverado, inflamación de los tejidos encefálicos. Los pacientes con EP no son más susceptibles que otros individuos para contraer COVID-19. Sin embargo, la infección sí puede conducir a un índice mayor de mortalidad en este tipo de pacientes; sobre todo, si la enfermedad es de larga duración. Se han detectado mecanismos de interacción en el sistema dopaminérgico y la respuesta inflamatoria sistémica asociada con COVID. Ésta y la EP cuentan con características bioquímicas similares: alteración en el microbioma intestinal, marcadores incrementados de estrés oxidativo, inflamación, agregación de proteínas intraneuronales. Esto ha conducido al desarrollo actual de investigaciones enfocadas en las similitudes entre los aspectos neurodegenerativos de la EP y las infecciones originadas por virus de ARN, como es el SARS-COV-2 (Rosen, Kurtishi, Vázquez y Geir, 2021).

- Finalmente, un estudio con 37 pacientes, realizado en el Reino Unido, estuvo orientado a evaluar síntomas conductuales y neuropsicológicos. Estos sujetos habían reportado sufrir de fatiga como secuela de la COVID-19. Ninguno había requerido hospitalización. Las pruebas físicas a las que se les sometió incluyeron: exámenes de sistemas neuronales específicos; medición de la oxigenación en sangre; toma de temperatura en el tímpano; estimulación magnética transcraneal para evaluar la función del córtex motor. Se encontraron

evidencias de desregulación autonómica asociadas a la infección por SARS-COV-2. Se evidenció que el ritmo cardíaco en reposo, en los sujetos del grupo experimental, se hallaba incrementado con respecto al registrado en promedio por el grupo control. Otras diferencias significativas entre el grupo experimental y el control se ubicaron en el nivel de saturación de oxígeno en sangre, tiempo de reacción visual y de respuesta a estímulos en la piel. Los efectos físicos y psicológicos de la fatiga post COVID traen consigo consecuencias negativas para las vidas individuales, y para las esferas sociales y económicas. Se ha estimado que alrededor de 1% de los infectados desarrollarán esta secuela. Puede parecer un porcentaje insignificante, pero dado que el número de contagios asciende a millones de individuos, los efectos psicológicos, sociales, económicos, pueden ser devastadores. El estudio resalta la importancia y necesidad de que se lleven a cabo investigaciones sobre los mecanismos fisiológicos que subyacen a la COVID persistente y sobre los posibles biomarcadores que permitan identificar las diferentes manifestaciones de esta enfermedad sistémica, las cuales tocan tanto a lo orgánico como a lo cognitivo y lo psicoemocional. Resulta imperativo conocer con mayor profundidad cómo se afectan los sistemas neurales y diseñar terapias abocadas a paliar sus efectos perniciosos (Baker, Maffitt, Del Vecchio et al., 2022).

Conclusiones

El breve recuento acerca de las secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de la COVID-19 presentado en el presente escrito dista mucho de ser exhaustivo. Las investigaciones sobre estos temas se encuentran

en pleno desarrollo, y resultaría infructuoso tratar de abarcarlas a cabalidad en unas cuantas páginas.

Sin embargo, es posible destacar varios puntos: 1) La generación de vacunas contra el SARS-COV-2 ha prevenido un enorme número de hospitalizaciones y de defunciones, y ha provisto de protección a millones de personas en diversos países. A pesar de ello: A) Esta inmunidad no es inviolable; no es completa. El riesgo de infección y desarrollo de secuelas es potencial, y por ello, las medidas de cuidado individual y por parte de las autoridades sanitarias, deberían ser insoslayables. B) Millones de personas en diversas áreas del mundo no han sido inmunizadas, y eso abre la puerta a la aparición, desarrollo y diseminación de nuevas variantes que, potencialmente, podrían representar riesgos de grandes dimensiones. 2) El reconocimiento y tratamiento de las secuelas, entre ellas, las cognitivas y las neuropsicológicas, no ha ocurrido en todos los países. Algunos, como Finlandia, Reino Unido, Estados Unidos y España, están diseñando estrategias y han desplegado recursos terapéuticos y hospitalarios para tratarlas. Aún no se sabe si este tipo de secuelas será reversible o no. De nuevo, el papel de la prevención de contagios aparece como la mejor vía. 3) Tampoco se tiene claro cuándo la pandemia se convertirá en endemia. Sin embargo, aunque eso sucediera en un futuro muy próximo, es posible que algunos de esos contagios desembocarán en COVID persistente. 4) El desarrollo de vacunas que ofrezcan protección contra múltiples coronavirus, así como la investigación conducente a producir antivirales más efectivos contra el SARS-COV-2 llevará tiempo y requerirá de inversiones multimillonarias. Es posible que, al igual que como ocurre en el caso de la influenza, se precise

de aplicaciones periódicas, semestrales o anuales, de vacunas que refuercen la inmunidad ante este virus. 5) La humanidad no está exenta de enfrentar otras pandemias causadas por virus cuyos hospederos naturales son animales silvestres. La invasión de los nichos ecológicos de estas especies incrementa los riesgos de que nuevas pandemias surjan. Se requiere de un análisis que involucre a todas las naciones, y que conduzca al diseño y seguimiento de políticas ambientales más respetuosas.

Si bien el objetivo del presente escrito se enfocó en la divulgación de información reciente acerca de las secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de la COVID-19, y no es su meta primordial formular propuestas de intervención, a manera de cierre se ofrecen sólo algunas medidas o herramientas que podrían incidir en la prevención o remediación de las citadas secuelas. Estas conjuntan estrategias globales y locales, que deberían actuar en concordancia y sinergia: 1) Es necesario fortalecer los mecanismos de donación de vacunas para los países de menores recursos económicos, para atender a los millones de personas que aún no cuentan con ni siquiera una dosis. Hacen falta planes de prevención y atención globales, aunados a los locales. 2) Se requiere que los organismos internacionales y los gobiernos y sus autoridades sanitarias diseñen planes y estrategias asesorados por equipos científicos, y que las decisiones en salud pública no se tomen solo con afanes políticos, sino de prevención, cuidado, atención y tratamiento. Se ha constatado en múltiples ocasiones que el relajamiento de las medidas de precaución ha conducido a repuntes importantes en el número de contagios. Si esto ocurre en países con altos índices de vacunación, es probable que la cantidad de hospitalizaciones y de-

cesos sea menor. Pero aún estaría latente el riesgo de desarrollar COVID prolongada. 3) Las organizaciones internacionales encargadas de los asuntos sanitarios y los diversos gobiernos deben diseñar campañas educativas claras y accesibles, y estrategias de comunicación exentas de ambigüedades, para dar a conocer los potenciales riesgos de la COVID persistente. Lo prioritario es buscar que la gente comprenda que el virus es aerotransportado, y qué es lo que ello implica, así como cuáles son las medidas de cuidado que deben adoptarse. Las mejores estrategias son las preventivas, no las correctivas. Debe involucrarse a los individuos para que participen activamente en la toma de decisiones informadas sobre las medidas de cuidado que personalmente pueden implementar para evitar futuras infecciones o reinfecciones. Administrar correctamente las campañas de vacunación, y alentar a la población a que acudan a ellas y reciban sus refuerzos oportunamente. Subrayar la importancia de la adquisición de hábitos saludables que propicien una alimentación sana; ejercicio físico periódico; medidas para fortalecer el sistema inmunológico; evitar en lo posible la obesidad y otras condiciones que cursan con inflamación crónica. Estar conscientes de la importancia que las comorbilidades, tales como la diabetes, los padecimientos cardiovasculares, o diferentes condiciones de inmunodepresión, pueden prestar para un riesgo incrementado de COVID grave. 4) Los sistemas de atención a la salud deben ser fortalecidos. Deben establecerse robustas redes nacionales de detección, registro y seguimiento de los casos de contagios. Deben hacerse las compras necesarias y distribución eficiente y equitativa de los antivirales que han probado efectividad contra SARS-COV-2, y deben administrarse oportunamente a los infectados. Los equi-

pos de protección para el personal médico deben ser garantizados. El personal sanitario debe recibir capacitación periódica, e incluso atender algo que se ha descuidado enormemente en los momentos más álgidos de la pandemia: el cuidado de la salud mental de los trabajadores en primera línea de atención a pacientes COVID. 5) Los gobiernos deben impulsar el desarrollo de investigaciones en ciencias de la salud y otras relacionadas. Entre ellas, las vinculadas con inmunología, virología, desarrollo de medicamentos y vacunas. 6) En cuanto al tratamiento de las secuelas cognitivas y neuropsiquiátricas de la COVID-19, también deberá continuarse con la investigación y la implementación de medidas remediales: psicoterapéuticas, neuropsicológicas, neurológicas y psiquiátricas. La correcta y suficiente atención en estos campos aún es inaccesible en muchos países, y habrá que trabajar por años para poder establecer y fortalecer redes de atención terapéutica en estas especialidades. 7) No se deben transmitir mensajes erróneos acerca de que la pandemia ha terminado. El fenómeno de *gaslighting*¹ resulta sobremanera común en la actualidad: descalificar a quienes siguen cumpliendo con las medidas de autocuidado, incluso, aludiendo esto a «actitudes paranoicas» y «angustia irrealista». Se ha

¹ El término *gaslighting* no cuenta con una traducción exacta al castellano; literalmente sería «luz de gas», pero su significado tiene connotaciones relacionadas con el maltrato psicológico. Se refiere a la manipulación (o abuso psicoemocional, si alcanza un nivel exacerbado) que uno o varios individuos o grupos (u organizaciones, instituciones o gobiernos) pueden ejercer sobre otra u otras personas, con la finalidad de que éstas duden o se cuestionen acerca de su percepción de la realidad, sus vivencias y conocimientos. Incluso, se les podría inducir a dudar de su propia salud mental. Este fenómeno se ha estado acrecentando a medida que la información sobre la COVID-19 se ha politizado: una persona o un sector de la población tienden a descartar, negar o invalidar las experiencias o cogniciones de la víctima de *gaslighting*.

tendido a ejercer *gaslighting* en contra de los individuos que conservan sus medidas personales de protección, calificándolos como «paranoicos», «ansiosos», «esquizoides», «alarmistas». También se tiene noticia del *gaslighting* médico, que consiste en que los profesionales de la salud traten con escepticismo, incredulidad, negación o diagnósticos erróneos, a quienes los consultan por síntomas de COVID persistente. A numerosos pacientes se les ha diagnosticado que sus síntomas no existen «objetivamente», y que sólo son manifestaciones de «ansiedad» (Rubin, 2020).



Referencias

- Baker, A., Maffitt, N., Del Vecchio, A., McKeating, K., Baker, M., Baker, S y Soteropoulos, D. (2022). Neural Dysregulation in Post-COVID Fatigue. *MedRxiv. The preprint server for medical sciences*. Recuperado de <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.18.22271040v1> [25 de febrero de 2022].
- Becker, J., Lin, J., Doernberg, M., Stone, K., Navis, A., Festa, J. y Wisnivesky, P. (2022). Assessment of Cognitive Function in Patients after COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open* 4(10): e2130645. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2785388> [28 de febrero de 2022].
- Brundin, P., Natrh, A. y Beckham, D. (2020). Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease? *Trends in Neurosciences*. Recuperado de [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(20\)30242-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223620302423%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(20)30242-3?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223620302423%3Fshowall%3Dtrue) [20 de marzo de 2022].
- Conte, C. (2021). Possible Link between SARS-COV-2 Infection and Parkinson's Disease: The Role of Toll-Like Receptor 4. *Int J Mol Sci*, 22(13): 7135. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34281186/> [21 de marzo de 2022].
- Douaud, G., Lee, F., Alfaro, S., Arthofer, C., Wang, C. McCarthy, P. et al. (2022). SARS-COV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04569-5> [21 de marzo de 2022].
- Dabanch, J. (2021). Emergencia de SARS-cov-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Los Condes* 32(1): 14-19. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849593/> [21 de marzo de 2022].
- Díaz-Castrillón, F. y Toro-Montoya, A. (2020). SARS-COV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio*, 24(3). Recuperado de <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268#:~:text=El%20brote%20de%20la%20enfermedad,pandemia%20en%20marzo%20de%202020> [18 de marzo de 2022].
- Di Gennaro, F., Belati, A., Tulone, O., Diella, L., Bavaro, D., Bonica, R., Genna, V., Smith, L. Trott, M., Bruyere, O., Mirarchi, L., Cusumano, C., Barbagallo, M., Domínguez, L., Saracino, A., Veronese, N. (2022). Long COVID: A systematic Review and Meta-Analysis of 120, 970 patients. *The Lancet Pre-Prints*. Recuperado de https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4099429 [5 de mayo de 2022].

El Hayek, S., Kassir, G., Zalzale, H., González, J. y Bizri, M. (2021). Emerging Psychiatric Themes in Post-COVID-19 Patients on a Psychiatry Consultation Liaison Service. *Psychiatric Quarterly*, 92: 1785-1796. Recuperado de <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/es/covidwho-1378979> [29 de marzo de 2022].

Gurdasani, D., Akrami, A., Bradley, V., Costello, A., Greenhalgh, T., Flaxman, S. et al. (2022). Long COVID in children. *The Lancet. Child and Adolescent Health*, 6(1). Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(21\)00342-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00342-4/fulltext) [30 de marzo de 2022].

IHME (2022). *The Lancet: Global death toll of COVID-19 pandemic may be more than three times higher than official records, estimates of excess deaths indicate*. Recuperado de <https://www.healthdata.org/news-release/lancet-global-death-toll-covid-19-pandemic-may-be-more-three-times-higher-official> [7 de mayo de 2022].

López-León, S. Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P., Cuapio, A. y Villapol, S. (2021). More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv. The Preprint Server for Health Sciences*. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532785/> [30 de marzo de 2022].

López-León, S. Wegman-Ostrosky, T., Ayuso, C., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P., Cuapio, A. y Villapol, S. (2022). Long COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *MedRxiv. The Preprint Server for Health Sciences*. Recuperado de <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.22272237v1> [8 de mayo de 2022].

Magusali, N., Graham, A., Piers, T., Panichnantakul, P., Yaman, U., Shoai, M. et al. (2021). A genetic link between risk for Alzheimer's disease and severe COVID-19 outcomes via the *OAS1* gene. *Brain*, 144(12): 3727-3741. Recuperado de <https://academic.oup.com/brain/article/144/12/3727/6382473> [29 de marzo de 2022].

Ministerio de Sanidad de España (2021). *Información Científica-Técnica. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19*. Recuperado de <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf> [12 de marzo de 2022].

Organización Mundial de la Salud (2021). *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*. Recuperado de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf> [31 de marzo de 2022].

Organización Mundial de la Salud (2022). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Recuperado de https://covid19.who.int/?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIAI-QobChMI4cLfif3N9wIVksDICH302g-PEAAYASABEgLA9fD_BwE [7 de mayo de 2022].

Organización Mundial de Sanidad Animal (2022). *COVID-19*. Recuperado de <https://www.oie.int/es/que-ofrecemos/emergencia-y-resiliencia/covid-19/#ui-id-2> [21 de marzo de 2022].

Ramos-Casals, M., Bito-Zerón, P. y Mariette, X. (2021). Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nature Reviews Rheumatology*, 17, 315-332. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00608-z> [28 de marzo de 2022].

Reiken, S., Sittenfeld, L., Dridi, H., Liu, Y., Liu, X. y Marks, A. (2022). Alzheimer's-like signaling in brains of COVID-19 patients. *Alzheimer's and Dementia. The journal of the Alzheimer's Association*. Recuperado de <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12558> [29 de marzo de 2022].

Rodríguez, P., Armenteros, L., Rodríguez, E. Gómez, A. (2021). Descripción de los 201 síntomas de la afectación multiorgánica producida en los pacientes afectados por la COVID-19 persistente. *Medicina General y de Familia*, 10(2): 60-68. Recuperado de <https://medes.com/publication/160447> [15 de marzo de 2022].

Rosen, B., Kurtishi, A., Vázquez, G. y Geir, S. (2021). The Intersection of Parkinson's Disease, Viral Infections and COVID-19. *Molecular Neurobiology*, 58(9): 4477-4486. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8143990/> [30 de marzo de 2022].

Rubin, R. (2020). As their numbers grow, COVID-19 “Long Haulers” stump experts. *The Journal of the American Medical Association*, 324(14): 1381-1383. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2771111> [15 de mayo de 2022].

Salcido, M., Vargas, A., Medina, N., Ramírez, F., García, M., Briseño, A., Jiménez, J. (2021). Revisión sistemática, el más alto nivel de evidencia. *Orthotips*, 17(4). Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/orthotips/ot-2021/ot214g.pdf> [7 de mayo de 2022].

Thorp, H. (2002). It ain't over 'til it's over. *Science*. Editorial, 5 May 2022. Recuperado de <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abq8460> [8 de mayo de 2022].

Xiaoliang, X., Yunlong, C., Ayijiang, A. (2002). BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron BA.1 infection. *Research square* (preprint). Recuperado de https://assets.researchsquare.com/files/rs-1611421/v1_covered.pdf?c=1651516226 [6 de mayo de 2022].

Xie, Y. y Al-Aly, Z. (2022). Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *The Lancet. Diabetes and Endocrinology*, 10(5):311-321. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(22\)00044-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(22)00044-4/fulltext) [31 de marzo de 2022].