

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Deterioro cognitivo asociado a COVID 19, revisión de un caso clínico

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad en Psiquiatría para optar por el grado y título de Especialista
en Psiquiatría

SUSTENTANTE: Valeria Balsevicius Siri

2024

Agradecimientos

A mi esposo Luis por ser mi lugar seguro

A mi hija Olivia por enseñarme el amor más grande y puro

A Mayra Mora Flores, mi suegra, una mujer digna de ser admirada, por toda su ayuda, apoyo y amor.

A la doctora Karla Montero por su guía y ayuda.

Dedicatoria

Sin lugar a duda le dedico esta tesis a mi hija Olivia, quien me dio el título más importante, el de ser madre, ella mi motor más grande para hacer las cosas cada día mejor y a mi esposo Luis a quien admiro por su entrega, compromiso y ética de trabajo, por su apoyo, pero, sobre todo por creer en mí, gracias por construir a mi lado nuestra pequeña familia.

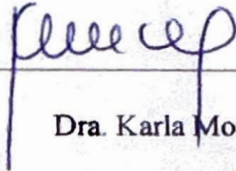
Hoja de aprobación

“Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Psiquiatría del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría”



Dr. Roberto Chavarría

Coordinador de posgrado psiquiatría



Dra. Karla Montero Leiva

Tutora de tesis



Dra. Carolina Montoya Brenes

Lectora de tesis



Dra Valeria Balsevicius Siri

Sustentante a la especialidad de Psiquiatría

Tabla de contenido

Agradecimientos	i
Hoja de aprobación	iii
Resumen.....	v
Summary.....	vii
Índice de ilustraciones.....	ix
Índice de abreviaturas	x
Información del equipo investigador.....	1
Propósito de la investigación biomédica	2
Introducción	3
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos.....	4
Metodología	4
Capítulo I. Infección por COVID 19.....	7
Capítulo II.....	20
Alteraciones fisiopatológicas en Sistema Nervioso Central asociadas a la infección por COVID 19.....	20
Capítulo III.....	27
Trastornos cognitivos asociados a infección por	27
COVID-19.....	27
Capítulo IV.....	37
Presentación de caso de clínico	37
Capítulo V.....	54
Discusión de caso.....	54
Capítulo VI.....	61
Conclusiones.....	61
Bibliografía	64
Anexos	72

Resumen

Palabras claves: COVID-19, deterioro cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos, SARS-CoV-2

La pandemia por SARS-CoV 2 constituyó un reto en la atención de salud en múltiples campos, tras la infección se ha presentado síntomas en diferentes aparatos y sistemas que constituyen el síndrome post COVID.

Este se puede producir en relación con la amplia distribución de receptores ACE 2 en diferentes tejidos, la implicación del sistema renina angiotensina aldosterona en la cascada de inflamación y el efecto sistémico de esta a mediano y largo plazo, con la particularidad de alterar la homeostasis cerebral.

Una de sus manifestaciones lo constituyen los síntomas neuropsiquiátricos dentro de los cuales está el deterioro cognitivo que puede afectar dominios de atención, memoria y actividades ejecutivas, aún sin determinarse en qué grado o pronóstico. Existe una entidad conocida como niebla mental que podría corresponder con estas alteraciones, pero requiere definiciones operativas para sistematizar su estudio.

Ante la necesidad de estudiar el fenómeno y sin antecedentes de estudios en Costa Rica se plantea la presentación de un caso clínico el cual se trata de una femenina de 50 años con antecedentes de hipertensión arterial y asma que el 3 junio 2021, a nueve días de haber sido diagnosticada con COVID-19, se ingresó al Hospital Maximiliano Peralta, por una infección causada por SARS-CoV-2 severa. Tras su egreso inicia un seguimiento ambulatorio de psiquiatría en el Hospital Especializado Dr. Roberto Chacón Paut en donde se aborda como un trastorno de estrés postrauma y un trastorno depresivo con escasa respuesta a la medicación, ameritando de una incapacidad prolongada. Durante su evolución, la paciente asocia síntomas de deterioro cognitivo tales como: fallos de memoria, problemas de atención y planeación de tareas que se identifican en la evaluación por parte de psicología clínica evidenciándose alteración cognitiva leve con fallos en los dominios de: atención, memoria y ejecución de tareas que objetivamente se catalogan

como leves, a su vez, presenta datos clínicos de trastorno de estrés postrauma y síntomas afectivos hipertímicos displacenteros.

La paciente en cuestión presenta datos correspondientes con síndrome post COVID con compromiso cognitivo multidominio, trastorno de estrés postrauma y depresión. Los factores que presenta como elementos vinculados al síndrome post COVID son: una edad de 50 años, el sexo femenino, el haber requerido de una hospitalización con suplementación de oxígeno, elevación del Dímero D y antecedentes médicos personales de hipertensión arterial y asma.

Cabe destacar que el síndrome post COVID puede presentarse con manifestaciones mixtas como lo es el trastorno de estrés postrauma, la depresión y el compromiso cognitivo.

Monitorizar el déficit cognitivo en pacientes post-COVID se podría implementar en el protocolo de seguimiento de pacientes recuperados, y al momento del diagnóstico, sobre todo cuando requiere de hospitalización, implementar medidas de prevención y estadiaje.

Es necesario plantear estudios longitudinales para determinar la evolución a largo plazo, la relación con las diferentes variantes del virus y el efecto que tiene la vacunación en la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en COVID-19.

Summary

The SARS-CoV 2 pandemic constituted a challenge in health care in multiple fields, after infection there have been symptoms in different apparatus and systems that constitute the post-COVID syndrome.

This may occur in relation to the wide distribution of ACE 2 receptors in different tissues, the involvement of the renin angiotensin aldosterone system in the inflammation cascade and the systemic effect of this in the medium and long term, with the particularity of altering brain homeostasis.

One of its manifestations is the neuropsychiatric symptoms, including cognitive impairment that may affect attention, memory and executive activities, although the degree and prognosis have not yet been determined. There is an entity known as mental fog that could correspond to these alterations but requires operational definitions to systematize its study.

In view of the need to study the phenomenon and with no previous studies in Costa Rica, a clinical case is presented. A 50-year-old woman with a history of arterial hypertension and asthma was admitted to the Maximiliano Peralta Hospital on June 3, 2021, nine days after being diagnosed with COVID-19, for infection due to severe SARS-CoV-2. After her discharge, she began outpatient psychiatric follow-up at the Dr. Roberto Chacón Paut Specialized Hospital, where she was treated as post-traumatic stress disorder and depressive disorder with poor response to medication, requiring prolonged disability. In this evolution she associates symptoms of cognitive impairment referred by the patient as: memory failures, attention and task planning problems that are identified in the evaluation by clinical psychology with mild cognitive impairment with failures in the domains of: attention, memory and execution of tasks that objectively are classified as mild, at the same time presents clinical data of post-traumatic stress disorder and dysphoric hyperthymic affective symptoms.

The patient in question presents data corresponding to post COVID syndrome with multidomain cognitive compromise, post-traumatic stress disorder and depression.

As factors that present as elements linked to post COVID syndrome, her age (50-year-old), that she was a female who required hospitalization with oxygen supplementation, D-dimer elevation and previous medical diagnoses of arterial hypertension and asthma.

Post-COVID syndrome may present with mixed manifestations of post-traumatic stress disorder, depression and cognitive compromise.

Monitoring cognitive deficit in post-COVID patients could be implemented in the follow-up protocol of recovered patients, and at the time of diagnosis, especially when hospitalization is required, prevention and staging measures could be implemented.

Longitudinal studies are needed to determine the long-term evolution, the relationship with the different variants of the virus and the effect of vaccination on the presentation of neuropsychiatric symptoms in COVID-19.

Índice de ilustraciones

Figura 1. Partícula viral SARS-CoV 2

Figura 2. Diseminación hematológica

Figura 3. Diseminación neural

Índice de abreviaturas

Sigla	Nombre completo
ACE 2	Enzima convertidora de angiotensina 2
ARDS	Síndrome de distrés Respiratorio agudo (<i>Acute respiratory distress syndrome</i>)
BHE	Barrera hematoencefálica
BHCR	Barrera hematoencefalorraquídea
CoVs	Coronavirus
FNT	Factor de necrosis tumoral
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Cuidados (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
IMC	Índice de masa corporal
IL	Interleukina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	Marcos de lectura abierta (<i>Open Reading Frames</i>)
RBD	Dominio de unión del receptor, (<i>receptor binding domain</i>)
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV 2	Síndrome Respiratorio Agudo Severo por coronavirus 2
SNC	Sistema nervioso central
SOFA	Evaluación de fallo orgánico secuencial (<i>Sequential organ failure assesment</i>)
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TAC	Tomografía axial computarizada
TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana celular 2
TEPT	Trastorno de estrés postrauma
VO	Vía oral



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SEP Sistema de Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Valeria Bolívar Jiménez, con cédula de identidad 901130702, en mi condición de autor del TFG titulado Detección cognitiva asociada a COVID-19, revisión de un caso clínico.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Información del equipo investigador

Investigador principal 1:

Nombre: Valeria Balsevicius Siri

Dirección de domicilio: en Condominio Barlovento Norte, casa #329, Concepción de Tres Ríos, Cartago

Teléfono: 88394037

Correo electrónico: val_3bs@hotmail.com

Título profesional: médica residente de la especialidad de Psiquiatría

Grado académico: Licenciatura en Medicina y Cirugía

Código profesional: 15627

Institución donde labora: Hospital Nacional de Salud Mental

Código de autorización como investigador CONIS: pendiente

Fecha de realización del último curso de BPC: octubre 2023

Institución que extiende el certificado del curso BPC: CENDEISSS

Número de investigaciones activas: 0

Propósito de la investigación biomédica

Requisito de graduación como especialista en Psiquiatría

Introducción

El COVID-19 ha sido la pandemia definitoria en estándares de salud a nivel mundial en el siglo XXI. En nuestra época no se había registrado un reto de la magnitud que representó el virus SARS-CoV2, el cual alterara de manera tan profunda las relaciones humanas, la política, la economía e incluso la misma visión del quehacer científico y médico.

La propagación de noticias falsas que abarcaran desde que la pandemia era un evento meramente prefabricado hasta que las vacunas eran herramientas de la élite para instalar chips de control en las personas fueron problemáticos (Ferreira Caceres et al., 2022).

Esto deja en evidencia la enorme necesidad de estudiar bajo los estándares metodológicos científicos más estrictos las condiciones y problemas derivados del COVID-19 con el fin de contar con información verás que oriente la toma de decisiones en salud, tanto de forma clínica como a través de políticas sanitarias.

Como cabría de esperar, las personas afectadas por la pandemia, no solo los pacientes *per se* sino también el personal de salud, familiares, y toda aquella persona que vio afectada su economía, relaciones de familia, pareja, amistades, etc., sufrieron una afectación en su salud mental en una amplia gama de manifestaciones: ansiedad, depresión, fatiga y compromiso cognitivo.

Propiamente estudios desarrollados en el país sobre la asociación de síntomas neuropsiquiátricos en COVID-19 no se conocen (Google Search, 2024) y por tanto el informe y reportes de caso constituye un modelo adecuado para iniciar la investigación en esta área.

En el presente trabajo se describirán las características generales del SARS-CoV 2, la infección y sus síntomas, los mecanismos bajo los cuales se produce la neuroinvasión y el daño celular, así como las revisiones que describen los hallazgos en cuanto al deterioro cognitivo asociado al COVID-19 para finalmente vincularlo con el caso clínico de una usuaria que requirió hospitalización por contagio y posteriormente desarrolló trastorno de estrés postrauma y deterioro cognitivo.

Problema

- ¿Cuáles son las características clínicas, y las posibles alteraciones patológicas que las explican, de las personas adultas que desarrollan deterioro cognitivo posterior a la infección por SARS-CoV 2?

Objetivo general

- Revisar las características clínicas y posibles alteraciones patológicas descritas en la literatura científica en relación con los trastornos cognitivos que se presentan en la población adulta tras la infección por el SARS-CoV 2

Objetivos específicos

- Describir la infección por SARS-CoV 2.
- Describir los cambios fisiopatológicos a nivel cerebral tras la infección por SARS-CoV 2.
- Analizar las características clínicas de los trastornos cognitivos asociado a COVID 19
- Vincular la literatura científica publicada sobre la presentación clínica de los trastornos cognitivos posteriores a la infección por COVID 19 con el caso clínico.

Metodología

El presente trabajo de graduación tiene como metodología de elaboración la presentación de un caso clínico, lo cual constituye un trabajo de investigación de naturaleza observacional, retrospectivo y cualitativo. Para la realización de este estudio se siguió la Lista de Chequeo CARE (Riley et al., 2017). La misma se presentó en el Congreso Internacional de Revisión por Pares y Publicación Biomédica 2013 y ha recibido el aval de numerosas revistas médicas y ha sido traducido a nueve idiomas diferentes.

Esta lista de chequeo estandarizada busca que los informes de casos tengan una alta calidad, que permitan identificar información confiable para futuros estudios con metodologías más complejas, económicamente más costosas y que pueden establecer relaciones causales o estudios experimentales.

Criterios de búsqueda

Con la finalidad de construcción del marco teórico y sustento bibliográfico de calidad científica se realizó búsqueda de la información requerida en las siguientes bases de datos digitales:

- NCBI
- Clinical Key
- Scielo

Se escogieron artículos de revistas indexadas, publicados entre 2020 al 2024. Para la información relativa a compromiso cognitivo y estrés post trauma, virología y antecedente de infecciones por coronavirus no aplicó el criterio de temporalidad.

Objetivo 1

- Describir la infección por SARS-CoV 2.

Tabla de términos

Subtema	Términos de búsqueda
Generalidades de la Infección por SARS-CoV-2	COVID-19 + virología
	SARS-CoV-2 + línea de tiempo
	SARS-CoV-2 + epidemiología
	Coronavirus + virología
	Coronavirus + historia
	COVID-19 + síntomas
	Síndrome post COVID
	Long COVID

Objetivo 2

- Describir los cambios fisiopatológicos a nivel cerebral tras la infección por SARS-CoV 2.

Tabla de términos

Subtema	Términos de búsqueda
Fisiopatología cerebral COVID	Neurobiología + COVID-19
	Cambios cerebrales asociados a COVID
	COVID y cerebro
	Fisiopatología COVID
	Lesiones cerebrales asociados a COVID
	COVID + neurotropismo

Objetivo 3

- Analizar las características clínicas de los trastornos cognitivos asociados a COVID19

Tabla de términos

Subtema	Términos de búsqueda
Características clínicas deterioro cognitivo asociado a COVID-19	Brain fog + COVID 19
	Cognitive imparment +COVID 19
	Long COVID + neuropsychiatric manifestation
	Deterioro cognitivo y COVID
	Trastorno de estrés postrauma+ COVID

Marco Teórico

Capítulo I. Infección por COVID 19

El 30 de diciembre 2019 se reportó en Promed.org, portal de comunicaciones de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas, un grupo de casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Para el 10 de enero 2020 en el *Journal Travel of Medicine* (Bogoch et al., 2020) se publicó sobre una neumonía de etiología desconocida con el potencial de propagarse a través de viajes internacionales. El 11 de febrero 2020 el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que se tenía nombre para la enfermedad: COVID 19 (*WHO Director-General's Remarks at the Media Briefing on 2019-NCoV on 11 February 2020*, n.d.) Un mes después, el 11 de marzo 2020, se tenían documentados 118 000 casos en 114 países y con 4291 muertes declarándose el COVID-19 como pandemia por parte de la OMS (*CDC Museum COVID-19 Timeline*, 2023).

Se trataba así del inicio de la pandemia que cambiaría durante prácticamente los siguientes dos años las atenciones en salud, la economía, las relaciones sociales, los entornos educacionales, labores y familiares y repercutiendo en la salud mental a lo largo y ancho del planeta.

Antes de realizar una introducción a los cambios que llegaría a genera la infección, es meritorio establecer lo esencial respecto a la virología del agente infeccioso.

El primer coronavirus que se aisló fue un virus de bronquitis infecciosa en embriones de pollos en 1937, y hasta la década de los 60 del siglo pasado es cuando se caracterizaron los coronavirus que infectan humanos por microscopia electrónica (Yang & Rao, 2021).

Los coronavirus (CoVs) son una subfamilia de virus ARN monocatenario de polaridad positiva con cubierta de 120 a 160 nm que pertenecen al orden de los *Nidovirales*, suborden de los *Coronaviridae*, que adicionalmente tiene otra familia la *Arteviridae* (Riedel et al., 2020). Hay más de 50 CoVs conocidos clasificados en 4 géneros: α , β , γ y δ . La clasificación se realiza con base en agrupamiento filogenético. Los géneros α y β solamente infectan mamíferos. Los β -CoVs se clasifican a la vez en cinco subgéneros (Yang & Rao, 2021).

Existían hasta hace poco solo cuatro CoVs que causan infección en seres humanos: 2α (HCoV-229E HCoV-NL63) y 2β (HCoV-OC43 y HCoV-HKU1), pero en el

siglo XXI aparecieron 3 β -CoV's que causan el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS-CoV) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo COVID-19 (SARS-CoV-2) (Tang et al., 2022). Los virus 229E, OC43, HKU-1 son los responsables del 10 al 30% de las infecciones respiratorias de vía área superior por año (Fung & Liu, 2019)

El SARS-CoV-2 tiene como huésped natural al murciélago del género *Hipposideros* (Zhou et al., 2020) y como posible huésped intermedio al pangolín (Lam et al., 2020).

El virión está compuesto por una bicapa lipídica que envuelve a la cadena de 30 kb de ARN. El genoma lo constituyen 14 marcos de lectura abierta (*Open Reading Frames* ORF) de los cuales dos terceras partes codifican para 16 proteínas no estructurales que forman el complejo de replicación; esto quiere decir proteínas necesarias para el proceso de transcripción y replicación. El tercio restante lo constituyen 9 proteínas accesorias, que se involucran en la regulación de la infección viral pero que no se incorporan en el virión. Además, se tiene cuatro ORF que codifican para las cuatro proteínas estructurales (Zhou et al., 2020):

1. La proteína S es una glicoproteína homotrimérica, que protruye del virión y da la apariencia externa de corona a la partícula viral. Es altamente inmunogénica al ser el blanco de los linfocitos citotóxicos. Es una de las dianas de los anticuerpos que lo neutralizan después de la infección o la aplicación de vacunas. Esta proteína es esencial para la fijación del virus en la superficie de la célula huésped, inicialmente en células del epitelio ciliar en bronquios y neumocitos tipo II. La proteína S es donde se da la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2.) (W. Li et al., 2003). Existen dos subunidades funcionales de la proteína, que se producen al ser escindida por una proteasa tipo furina: la S1 que es la subunidad responsable de la unión al receptor de la célula huésped y la subunidad S2 que es la responsable por la fusión entre la membrana viral y celular facilitando la entrada del virus a la célula (Generoso et al., 2021). La subunidad S1 envuelve a la subunidad S2 una vez que se ingresa a la célula

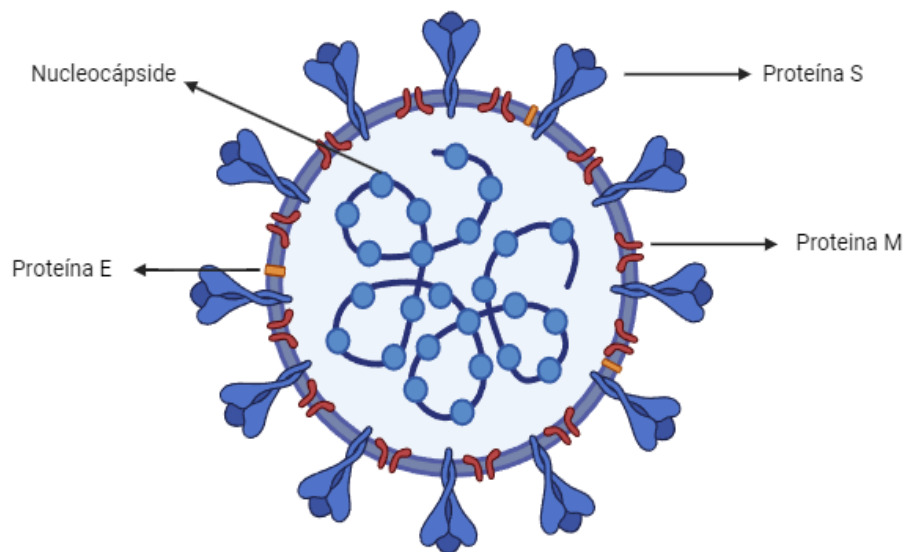
(Wrapp et al., 2020). La primera contiene el dominio de unión a receptor (RBD) y un dominio amino terminal (NTD)

2. La proteína M es una estructura de aproximadamente de 25-30 kDA; es la más abundante en el virus y es la que define la forma de la envoltura viral. La interacción entre las proteínas M y N estabiliza la forma de la nucleocápside promoviendo el ensamblaje viral completo. La proteína M existe en dos conformaciones: *M long* que se asocia con la rigidez, agrupamientos de espigas y la curvatura de la membrana; y la *M compact* que se asocia a la flexibilidad y baja densidad de espigas. Además, la interacción entre M y S es esencial en la fijación de S al retículo endoplásmico (Hurst et al., 2005).
3. La proteína N: esta proteína se asocia al material genético que forma la nucleocápside y está involucrada en la transcripción y replicación del ARN y la respuesta de la célula huésped a la infección viral. La interacción entre la proteína M y N facilita el ensamblaje del virión (Dhama et al., 2020). La proteína N funciona como la única proteína estructural dentro del virión, sirviendo como un elemento vital que salvaguarda el genoma del ARN viral y lo envuelve en un complejo de ribonucleoproteína (Yang & Rao, 2021). Además, contribuye a limitar la respuesta inmune del huésped (Lu et al., 2011).
4. La estructura más pequeña es la proteína E de 8 a 12 kDa, que tiene un rol en la producción viral y maduración. La inactivación de esta proteína se relaciona a cambios en la virulencia (DeDiego et al., 2007). Una vez que ingresa a la célula regula la lisis viral y la liberación del genoma; también tiene un rol en la activación de la respuesta inflamatoria del huésped (Nieto-Torres et al., 2015). Se cree que desempeña este papel regulando la extrusión de calcio del retículo endoplásmico. Esta regulación puede desencadenar la activación del inflamasoma celular, fortaleciendo así la respuesta antiviral del hospedador (Yang & Rao, 2021).

La proteína E tiene una estructura compuesta por un haz de cinco hélices y en el centro se establece un canal iónico (Yang & Rao, 2021).

H

Figura 1. Estructura General SARS CoV-2



Created in BioRender.com 

Elaboración propia a través de BioRender

Patogénesis de la infección inicial/respiratoria

Los CoVs humanos se transmiten principalmente a través de gotas respiratorias mayores a 5 μm , por aerosoles que corresponden a gotas menores de 5 μm , y a través de contacto directo con superficies contaminadas (Y. Li et al., 2005). La transmisión directa por gotas respiratorias es reforzada por la replicación de SARS-CoV-2 en la vía área e inferior (Harrison et al., 2020). Los aerosoles pueden viajar alrededor de un metro, las gotas respiratorias menos de un metro y además de ingresar directamente a la vía área de la persona no infectada pueden contaminar fómites y de ahí al nuevo huésped.

Una vez que las gotas o aerosoles ingresan, inicia el proceso de unión del virión. La proteína S en su dominio de unión a receptor (*Receptor Binding Domain* RBD) se une

con el ACE 2. A través del RBD la membrana viral se fusiona con la membrana de la célula huésped y gracias a la acción de la serina proteasa transmembrana celular 2 (TMPRSS2) de la célula huésped, en el sitio S1/S2, se da el punto de corte (Trogakos et al., 2021). Además, se requiere la acción de las catepsinas celulares L y B, ambas promueven la entrada del virus a la célula facilitando la fusión con la membrana celular (Harrison et al., 2020).

Posteriormente el genoma viral se libera en el citoplasma donde se conduce a su traducción inmediata en dos grandes marcos de lectura abiertos, ORF1a y ORF1b. (*Open Reading Frame* ORF 1a/b). Las poliproteínas pp1a y pp1ab resultantes sufren modificaciones co traduccionales y post traduccionales para formar las proteínas individuales no estructurales (nsps), que incluyen la ARN polimerasa dependiente del ARN: RdRP. El proceso de replicación se inicia dentro de las vesículas de doble membrana inducidas por virus (DMV) que se originan en el retículo endoplásmico (ER), formando eventualmente redes intrincadas de membranas enrevesadas. Dentro de este entorno, el genoma de la hebra positiva actúa como plantilla para generar ARN de hebra negativa de longitud completa y ARN subgenómico (sg). La traducción del sgRNA conduce a la producción de proteínas tanto estructurales como accesorias. Las proteínas estructurales traducidas migran a las membranas del retículo endoplásmico (ER) y atraviesan el compartimento intermedio ER-to-Golgi (ERGIC), donde la interacción con el ARN genómico N-encapsulado y recién sintetizado conduce al brote en el lumen de los compartimentos vesiculares secretores. En última instancia, los viriones recién sintetizados incorporan genomas de ARN de sentido positivo posteriores y se liberan de la membrana plasmática por exocitosis (Harrison et al., 2020).

Epidemiología

Con base en el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023), se han reportado 772 millones de casos de COVID 19 en todo el mundo y alrededor de 7 millones de muertes.

De acuerdo con la información de la Organización Panamericana de Salud (OPS) (2024), desde el 1 de enero 2020 se han reportado 193 370 000 casos de COVID-19 en el continente americano. El total de pacientes que han requerido hospitalizaciones es de aproximadamente 14 110 000 y han ocurrido un total de 3 020 000 muertes.

Para Costa Rica (OPS, 2024), el porcentaje de casos hospitalizados que requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos fue de 18.23%, mientras que el ratio de muertes por COVID-19/pacientes hospitalizados fue 24.26. La máxima ocupación en UCI fue el 30 de agosto 2021 para un total de 366 pacientes.

De acuerdo con los últimos datos en la página del Ministerio de Salud (Ministerio de Salud, 2022) publicados el 6 de mayo 2022, se tiene en Costa Rica un total de 861 715 casos de COVID-19 y 8 433 personas fallecidas, que representan 1% de los casos. Se han registrado un total de 690 377 adultos recuperados, así como de 47 881 adultos mayores 101 293 menores de edad y 106 cuya edad se ignora. La provincia con más casos recuperados es San José con 292 275, seguido por Alajuela con 166 134, Cartago 87 739, Heredia 91 145, Guanacaste 55 882, Puntarenas 81 925 y Limón con 64 132. Para propósitos de esta revisión, específicamente para el cantón de La Unión se presentaron 19 499 casos y 138 personas fallecidas.

Presentación clínica

Infección aguda

En principio se produce una fase asintomática. Esta etapa puede durar un par de días y la respuesta del sistema inmune es limitada. Se puede propagar el virus y este se detecta en un hisopado nasal, la carga viral es baja. En esta fase el virus se replica y propaga en las células ciliares del epitelio de la vía aérea. (Parasher, 2021). El periodo de incubación, que va desde la exposición al virus hasta el inicio de los síntomas, es entre 5 a 6 días, pero puede durar hasta 14 días (Wang et al., 2020).

El tiempo medio de incubación, es alrededor de 5 días (da Silva et al., 2022). En la revisión narrativa de Long et al. (2022) se anota que aproximadamente el 98% de los

pacientes que desarrollan síntomas lo harán en los primeros 12 días de exposición al virus. Esta revisión sugiere que los síntomas más comunes son tos (60 a 86%), disnea (53 a 80%) y cambios en el olfato y gusto (64 a 80%).

El COVID-19, de acuerdo con la OMS (2021), puede tener una presentación clínica asintomática o sintomática. Los casos sintomáticos a su vez se clasifican en: no severos, severos y críticos. Se exponen a continuación la clasificación de casos que presentan síntomas, descrita en el *Guideline Clinical management of COVID-19 patients* (2021):

- I. No severo: cualquier paciente que no cumpla criterios para severo. Se incluyen aquí los casos con manifestaciones leves y moderados. Los síntomas más comunes de COVID-19 son fiebre, tos seca, fatiga, anorexia, disnea y mialgias. Otras manifestaciones como la ageusia pueden preceder el inicio de los síntomas respiratorios.
 - a. Leve: casos sintomáticos que cumple la definición de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. El 40% de los individuos sintomáticos tiene esta presentación.
 - b. Moderados: adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida), pero no con signos de neumonía severa, se incluye a personas saturando más del 90% aire ambiente. El 40% de los pacientes sintomáticos presentan severidad moderada.
- II. Severo: adultos o adolescentes con signos clínicos de neumonía más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto o, porcentaje de saturación de oxígeno menor a 90% aire ambiente con signos de distrés respiratorio (uso de músculos accesorios, incapaz de hablar en oraciones completas). El 15% de los usuarios sintomáticos tiene evolución de severo.
- III. Crítico, ~~está~~ la presentan el 5% de los pacientes sintomáticos:
 - a. Síndrome distrés respiratorio agudo (ARDS): este se caracteriza por el inicio dentro de la primera semana de la condición clínica conocida (la neumonía), o la aparición, empeoramiento de síntomas respiratorios; con

parámetros de oxigenación en adultos que va desde el leve con $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ (PEEP o CPAP $> 5 \text{ cmH}_2\text{O}$) hasta el severo con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP $> 5 \text{ cmH}_2\text{O}$). Presentan hallazgos en estudios de imágenes de opacidades bilaterales pulmonares que no se explican mejor por la sobrecarga de volumen, colapso lobular o pulmonar, o nódulos.

- b. Sepsis: disfunción orgánica que amenaza la vida que se presenta por la respuesta desregulada del huésped ante el proceso infeccioso. Los síntomas de la disfunción orgánica incluyen el estado mental alterado, dificultad para respirar o respiraciones rápidas, baja saturación de oxígeno, gasto urinario bajo, taquicardia, pulso débil, extremidades frías, baja tensión arterial, evidencia en laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, elevación del lactato o hiperbilirrubinemia.
- c. Shock séptico: cuadro séptico persistiendo hipotensión pese a la reposición de volumen, requiriendo vasopresores para mantener una presión arterial media $> 65 \text{ mmHg}$ y niveles séricos de lactato $> 2 \text{ mmol/L}$
- d. Trombosis aguda: ya sea tromboembolismo pulmonar, síndrome coronario agudo o isquemia aguda u otras condiciones que requieren terapias para sostén de la vida como ventilación mecánica o uso de vasopresores.

Los factores de riesgo que se asocian a mayor severidad de acuerdo con la misma guía de la OMS son:

- Edad mayor a 60 años
- Enfermedad subyacente no transmisible: diabetes, hipertensión, cardiopatía, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cerebrovascular, demencia, trastornos mentales, enfermedad renal crónica, inmunosupresión, VIH, obesidad y cáncer.
- Tabaquismo
- Puntuación alta en la *sequential organ failure assesment* (SOFA)
- Dímero D $> 1 \mu\text{g/ml}$.

- En el embarazo se deben considerar una edad materna avanzada, Índice de masa corporal (IMC) alto, etnicidad no blanca, enfermedades crónicas y específicas del embarazo como preeclampsia y diabetes gestacional.

Síntomas posibles por aparatos y sistemas (Harrison et al., 2020):

- Vía aérea superior: sinusitis, rinitis, anosmia, rinorrea, dolor faríngeo, ageusia, faringitis.
- Vía aérea inferior: tos, disnea, expectoración, neumonía y ARDS.
- Cardíaco: arritmias y dolor torácico.
- Muscular: mialgias, artralgias, dolor de espalda y cuello.
- Digestivo: diarrea, vómito, náusea y dolor abdominal.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas: ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, cefalea, mareos, pérdida de percepción del olfato o del gusto, mialgias, delirium/encefalopatía, agitación psicomotriz, accidente cerebrovascular, lesiones cerebrales hipóxicas, convulsiones, coma, meningo-encefalitis y síndrome de Guillain-Barré.
- Síntomas sistémicos: como escalofríos, fatiga, malestar general, fiebre.

Infección latente y síndrome post-COVID

El NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) define al síndrome post COVID-19 como una constelación de síntomas que se desarrollan durante o después de la infección por SARS-CoV2 que persisten por más de 12 semanas y que no se explican mejor por diagnósticos alternativos. Usualmente se presenta como un agrupamiento de síntomas que se superponen los cuales pueden fluctuar o cambiar en el tiempo y que pueden afectar a cualquier sistema en el cuerpo. Se podría considerar el síndrome post COVID antes de las 12 semanas mientras que la posibilidad de una enfermedad alternativa se está evaluando (NICE, 2020). La OMS define la condición post-COVID-19 como la persistencia de síntomas que ocurren 3 meses desde el inicio del cuadro en aquellos individuos que cuentan con una prueba confirmatoria o probable infección por

SARS-CoV-2 que persisten por lo menos dos meses y no se pueden explicar por diagnósticos alternativos (OMS, 2021).

La OMS amplía esta definición señalando que los síntomas pueden ser de nuevo inicio tras la recuperación de la enfermedad aguda o persistir desde la enfermedad inicial, y al igual que NICE los síntomas pueden fluctuar o recaer con el tiempo.

Más del 30% de los individuos afectados por COVID-19 y alrededor del 80% de los pacientes hospitalizados pueden presentar síntomas post COVID-19 (Ceban et al., 2022).

El metaanálisis de Thompson et al., (2022) en donde se analizaron 10 estudios longitudinales que incluyeron a un total de 48 901 pacientes sugiere que los factores que se pueden asociar con un síndrome post COVID-19 serían: edad avanzada reflejado en un aumento absoluto de 3.02% por década (95% CI: 1.86–4.17) respecto a síntomas que limitan la funcionalidad, sexo femenino OR=1.49; (95%CI:1.24-1.79), pobre salud mental OR=1.46 (1.17-1.83) pre pandemia, asma OR=1.32 (1.07-1.62), tabaquismo, vapeo, hospitalización o sobrepeso OR=1.25 (1.01-1.55) .

La presentación clínica de síndrome post-COVID-19 es variada y afecta diversos órganos y sistemas. En la revisión de Nalbandian et al., (2021) se describe que los sobrevivientes de COVID-19, pueden presentar un cuadro similar al descrito en individuos con síndrome crónico post-SARS. Este en principio tiene una presentación difusa caracterizada por malestar duradero, mialgia difusa, manifestaciones depresivas y sueño no reparador. De manera resumida se expone las posibilidades clínicas de manifestaciones del síndrome según esta revisión:

A. Respiratorio:

- a. La disnea, la reducción de la capacidad de ejercicio y la hipoxemia son síntomas y signos que se observan con frecuencia.
- b. La disminución de la capacidad de difusión, la fisiología pulmonar restrictiva y los hallazgos de opacidades del vidrio molido y alteraciones fibróticas en las imágenes se han identificado en las evaluaciones de seguimiento de sobrevivientes de COVID-19.

B. Hematológico

- a. Se ha documentado que las ocurrencias tromboembólicas son inferiores al 5% en el COVID-19 post agudo en análisis retrospectivos.

C. Cardiovascular

- a. Los síntomas persistentes pueden abarcar palpitaciones, disnea y dolor torácico. Las consecuencias a largo plazo pueden implicar mayor demanda cardio metabólicas, fibrosis miocárdica o cicatrización (detectable mediante resonancia magnética cardíaca), arritmias, taquicardia y disfunción autonómica.

D. Renal

- a. La resolución de la lesión renal aguda en la fase aguda de COVID-19 es común entre la mayoría de los pacientes. No obstante, se ha documentado una disminución en la tasa estimada de filtración glomerular en un subconjunto de individuos en el periodo de seguimiento de 6 meses.

E. Endocrino

- a. Después del COVID-19, los pacientes pueden encontrar complicaciones endocrinas como la aparición o exacerbación de diabetes mellitus, tiroiditis subaguda y desmineralización ósea.

F. Gastrointestinal y hepatobiliar

- a. Incluso después de los resultados negativos en las pruebas de hisopo nasofaríngeo, los pacientes con COVID-19 pueden continuar excretando el virus en sus heces durante un período prolongado.
- b. El impacto del COVID-19 en el microbioma intestinal tiene el potencial de conducir a cambios como la proliferación de patógenos oportunistas y una reducción de organismos comensales beneficiosos.

G. Dermatológico

- a. Aproximadamente el 20% de las personas que se han recuperado de COVID-19 han reportado haber experimentado pérdida de cabello como síntoma principal.

H. Patología neuropsiquiátrica

- a. Patología psiquiátrica: la revisión sistemática de (Marchi et al., 2023), incluyó 33 informes con 282 711 participantes con COVID-19 prolongado. Las manifestaciones psiquiátricas más comunes fueron la alteración del sueño, seguida de depresión, trastorno de estrés postrauma, la ansiedad y el deterioro cognitivo como el déficit de atención y memoria. En otra revisión sistemática (Zakia et al., 2023) se encontró como factores de riesgo para el desarrollo de síntomas psiquiátricos el ser mujer y tener antecedentes de enfermedad mental. Específicamente para déficit cognitivo en la revisión de Zakia se identifican dos estudios en donde aparecen como factores de riesgo: la edad, la raza caucásica, tener una educación mayor a 12 años, la historia familiar de demencia, tener ingreso por COVID 19 a una unidad de cuidados intensivos y con puntuaciones en la escala *Hospital Anxiety Depression Scale* HADS más elevadas (OR para un rango interquartil OR: 1.96, 95% CI: 1.08–3.57) (Frontera et al., 2021; Gouraud et al., 2021).
- b. Patología neurológica: cefalea, disautonomía, fatiga.

Capítulo II.

Alteraciones fisiopatológicas en Sistema Nervioso Central asociadas a la infección por COVID 19

Neurotropismo y neuroinvasión

Desde la década de los 40 se ha descrito el neurotropismo de los β - CoVs gracias al descubrimiento de una cepa causante de encefalomiелitis en ratones en los cuales se observaron áreas de desmielinización (Cataldi et al., 2020 citando a Pappenheimer, 1958).

El acceso al sistema nervioso central (SNC) por el SARS-CoV-2 puede ocurrir de dos maneras, a saber, la diseminación hematológica (Gu et al., 2005) o la vía neural (Desforgues et al., 2019).

La diseminación hematológica implica el uso de leucocitos como vehículo para llegar al SNC a través de la barrera hematoencefálica (BHE) o la barrera hematoencefalorraquídea (BHCR). Esto puede ser facilitado por la expresión de ACE2 en células endoteliales vasculares o por leucocitos infectados que atraviesan la BHE; este mecanismo es conocido como caballo de Troya (Bohmwald et al., 2018). De esta forma se secuestran células periféricas sanguíneas: monocitos y macrófagos que se infectan en la vía área durante la fase aguda y transmigran de la sangre al cerebro por la ruta paracelular entre las células endoteliales. La invasión a través de la BHE se asocia a alteraciones de las uniones estrechas endoteliales que llevan a un aumento de la permeabilidad y también a daño directo de la célula endotelial, a su vez la proteína S genera una respuesta inflamatoria en el endotelio que altera el estado funcional de la BHE (Reynolds & Mahajan, 2021).

La intensa respuesta inflamatoria asociada al COVID-19 puede provocar un aumento en la permeabilidad BHE, permitiendo que las células infectadas, citocinas, e incluso el propio virus ingresen al SNC (Mao et al., 2020). El SARS-CoV 2 produce una elevación en interleukina 1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (FNT) que llevan al aumento de la permeabilidad vascular, edema y daño en múltiples órganos (Fotuhi et al., 2020; Mehta et al., 2020) .

Figura 2. Neuroinvasión por vía hematogena

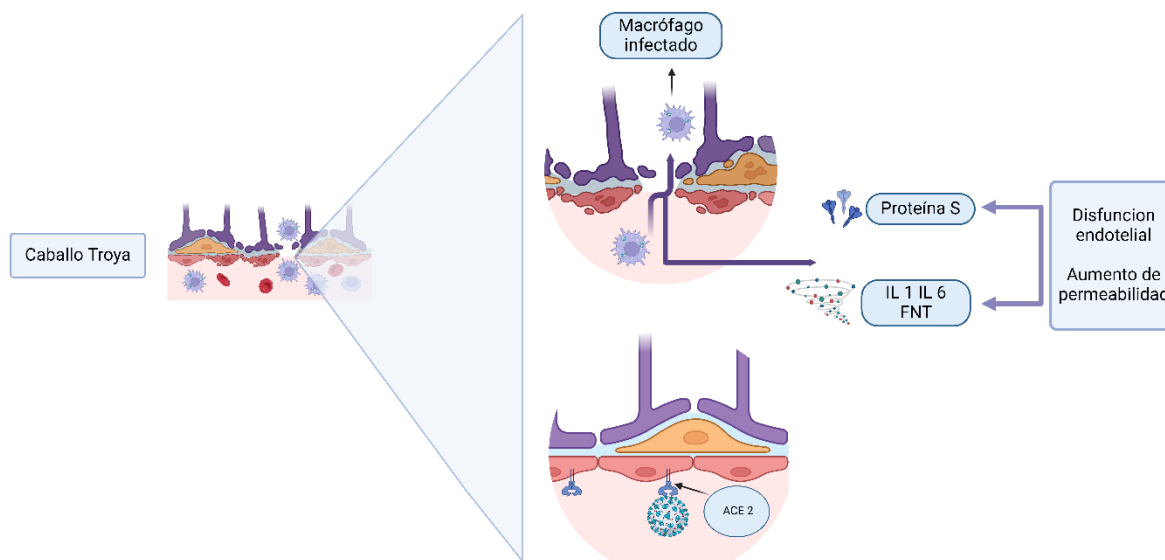


Figura 2. Se describe la neuroinvasión por vía hematogena en donde macrófagos y monocitos infectados por el SARS-CoV 2 atraviesan la barrera hematoencefálica, a través del espacio para celular, dado el aumento de la permeabilidad por citoquinas como IL-1, IL-6 Y factor de necrosis tumoral, también la proteína S del virión facilita la disfunción endotelial. El virus también puede adherirse a ACE2 del endotelio de la BHE. Síntesis de elaboración propia.

Elaboración propia a través de Biorender.

Respecto a la vía neural, el acceso se da a través de la disrupción del epitelio nasal y rinofaringe. El virus ingresa a través del bulbo olfatorio, lo cual implica el transporte del virus a través de la cavidad nasal. Posteriormente, este se propaga a través de la transferencia trans-sináptica, utilizando procesos de endocitosis y exocitosis y también mecanismo de transporte axonal rápido de vesículas a lo largo de microtúbulos para llegar a los cuerpos celulares neuronales (Zubair et al., 2020).

El ingreso también se puede dar a través del nervio vago, uniéndose a receptores ACE 2 en el epitelio intestinal, o a través del nervio trigémino y el nervio óptico (Chen et al., 2022; Reynolds & Mahajan, 2021).

Posteriormente se distribuye a regiones más distales, no solo a estructuras con relación al tracto olfatorio como la corteza piriforme, los ganglios basales y el mesencéfalo, sino también a otras regiones cuáles (Cataldi et al., 2020).

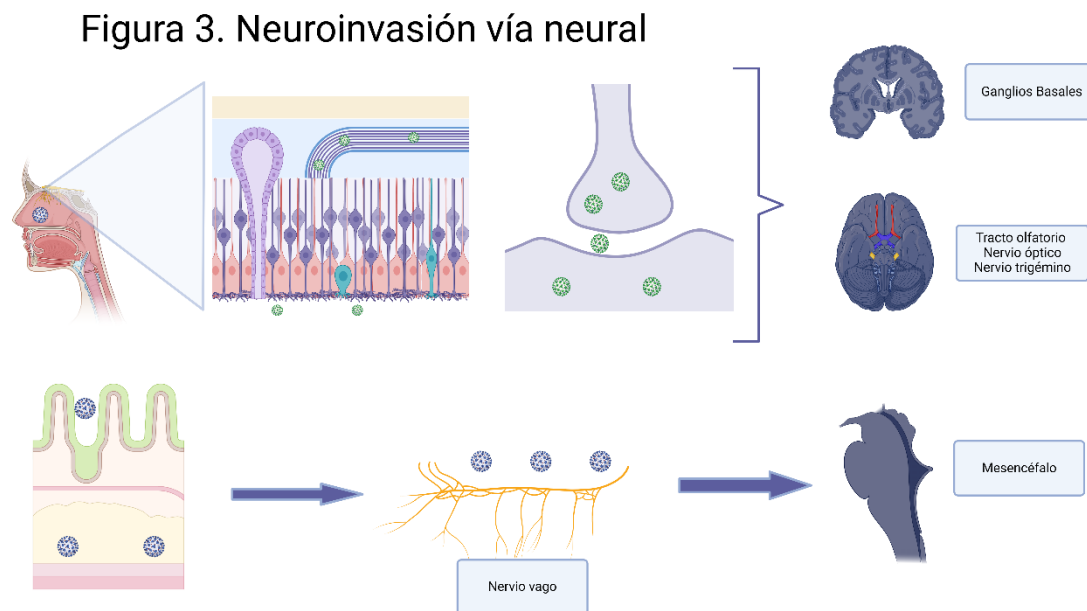


Figura 3. Neuroinvasión por vía neural

Elaboración propia a través de BioRender

Mecanismos de daño celular

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está compuesto por la renina, la enzima convertidora de angiotensina, la angiotensina II y sus dos receptores. Cuando este sistema se encuentra en un estado sobre reactivo, se ha implicado en la fisiopatología de la aterosclerosis, falla cardíaca, hipertensión, diabetes, desórdenes renovasculares, hipertensión pulmonar, neumonía, fibrosis y sepsis (Imai et al., 2010)

La expresión aumentada de ACE-2, TMPRSS2 y catepsinas B y L se asocian a un alto riesgo de infección viral y se expresan en una amplia variedad de tejidos; quizá la tormenta de citoquinas se relaciona con la sobreexpresión de ACE-2 y esta sobreexpresión hace a los tejidos más susceptibles a la infección (Imai et al., 2010).

La vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, apoptosis y necrosis endotelial (Imai et al., 2010) conducen a daño celular.

Las neuronas contienen niveles significativos de ACE 2 y pueden interrumpir los mecanismos celulares de producción de energía mitocondrial y de plegamiento de proteínas (Lippi et al., 2020).

Las manifestaciones de la enfermedad podrían deberse en parte a una respuesta de estrés programada dirigida a la invasión del virus en la vía área superior, produciendo una forma de senescencia celular inducida. La senescencia celular es un estado de estrés en donde la célula entra en un arresto del ciclo celular y adquiere un fenotipo secretor asociado a senescencia; este fenotipo se caracteriza por la secreción de citoquinas proinflamatorias y factores modificadores de la matriz extracelular que se asocian a daño tisular. Si existen una mayor cantidad de células senescentes de base, se presume que la respuesta inflamatoria sería mayor, asociándose a endotelitis, fibrosis, micro trombosis e infiltración de células inmunes (Schmitt et al., 2023).

La inflamación del sistema respiratorio conduce a la inflamación del sistema nervioso a través de quimiocinas sistémicas. Las citocinas y microglía activada dentro del SNC interrumpen varios tipos de células neurales, alteran el equilibrio y la adaptabilidad de la mielina, dificultan la neurogénesis del hipocampo y provocan la reactividad neurotóxica de los astrocitos, las cuales tienen el potencial de impedir la función del circuito neural y, en consecuencia, la cognición.(Monje & Iwasaki, 2022). Continúan explicando Monje & Iwasaki (2022), que los autoanticuerpos anti neurales y las células T poseen la capacidad de iniciar encefalitis autoinmune en pacientes con COVID-19, posiblemente contribuyendo a un daño mediado por el sistema inmunológico sostenido.

Monje & Iwasaki (2022), exponen que las funciones cognitivas dependen de la actividad precisa de circuitos neuronales, los cuales a su vez dependen de interacciones finamente reguladas entre neuronas y células de la glía. Así los astrocitos controlan la formación y función de sinapsis y promueven la neurogénesis hipocampal, la microglia regula la excitabilidad neuronal y modela la conectividad entre los circuitos y los oligodendrocitos regulan la velocidad de los potenciales de acción y proveyendo soporte metabólico a los axones.

La reactividad de la microglia lleva a la secreción de citoquinas y la fagocitosis para limitar la propagación de los patógenos, pero cuando no está apropiadamente regulado puede generar disrupción de los circuitos neuronales que lleva a trastornos cognitivos o condiciones neuropsiquiátricas. La microglia sobre reactiva, y la infiltración de macrófagos limitan los mecanismos de homeostasis y plasticidad cerebral (Monje & Iwasaki, 2022). Además, en los astrocitos puede suceder un estado de reactividad neurotóxica así estos pueden inducir muerte de oligodendrocitos y neuronas.

La fisiopatología asociada a síndrome post COVID puede estar dada por la lesión tisular a largo plazo y los procesos inflamatorios no resueltos. Es así como las manifestaciones neuropsiquiátricas que incluyen el deterioro cognitivo, cefalea, depresión, ansiedad, insomnio, fatiga, alteraciones del gusto y del olfato se asocian a estas alteraciones, considerando que el tallo cerebral tiene una alta expresión de ACE-2 y en reportes de autopsias se han encontrado evidencia de genes y proteínas virales del SARS-CoV-2, además de activación vascular e inmune (Yong, 2021).

También se debe considerar que la activación de la coagulación se relaciona con micro trombosis que dificultan la vascularización y la neurotransmisión, la activación de la microglia, procesos autoinmunes aberrantes tras la fase aguda de la infección, desordenes metabólicos cerebrales, y residuos de partículas virales que contribuyen la respuesta inflamatoria (Castanares-Zapatero et al., 2022).

Al igual que otros CoVs, el SARS-CoV 2 puede permanecer dentro de las neuronas sin ser agudamente tóxico (Nath, 2020) y el plegamiento anormal y agregación de proteínas en pacientes que sobreviven y se recuperan de la infección aguda por SARS-CoV 2 podrían teóricamente presentar degeneración décadas más adelante (Nath, 2020).

Es importante rescatar el marco conceptual propuesto por (Fotuhi et al., 2020) basado en el análisis de los potenciales mecanismos fisiopatológicos que podrían sustentar las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV2. El grupo propone el siguiente estadiaje de neuroCOVID:

- Estadio I: La unión del SARS-CoV2 a los receptores ACE2 se limita a las células epiteliales nasales y gustativas. La tormenta de citocinas inducida por el virus se

encuentra en un nivel leve y regulado. Los individuos pueden presentarse únicamente con deficiencias olfativas o gustativas y con frecuencia se recuperan sin necesidad de ninguna intervención médica.

- Estadio II: El SARS-CoV2 provoca una reacción inmune vigorosa marcada por niveles elevados de citocinas, lo que lleva a concentraciones elevadas de ferritina, proteína C reactiva y dímero D. Esto se traduce posteriormente en un estado hipercoagulable, causando potencialmente accidentes cerebrovasculares como consecuencia de oclusión arterial o trombosis venosa. Adicionalmente, la respuesta inmune escalada desencadena vasculitis en músculos o nervios.
- Estadio III: La tormenta de citocinas iniciada por el SARS-CoV2 compromete la integridad de la barrera hematoencefálica, facilitando la infiltración de agentes inflamatorios y otros componentes sanguíneos (incluyendo partículas virales) en el parénquima cerebral. El consiguiente edema y daño cerebral dan lugar a delirio, encefalopatía y/o convulsiones. Los niveles virales elevados que ocupan una mayor proporción de ACE2 en el torrente sanguíneo dan como resultado niveles elevados de angiotensina II, culminando en un aumento de la resistencia vascular periférica y la hipertensión, elevando así el riesgo de hemorragia intracraneal.

Capítulo III.
Trastornos cognitivos asociados a infección por
COVID-19

Debido a que se ha investigado lo suficiente como para reconocer que la infección por COVID-19 no se restringe exclusivamente al sistema respiratorio, que el virus tiene un potencial de infectar el SNC gracias al neurotropismo y que además existen síntomas en la infección aguda del SNC, como lo es la ageusia y la anosmia, por lo que se podría hipotetizar que es posible que existan déficit cognitivos asociados (quizá es aún muy temprano para decir causados) al COVID-19. Se entiende por déficit cognitivo el deterioro fisiológico de las funciones cerebrales por ejemplo memoria, atención y funciones de aprendizaje asociado al envejecimiento (Organización Panamericana de la Salud, 2020).

Revisión de alcance

Se tiene como antecedente la revisión de alcance realizada por Cipolli et al. (2023) en la cual se da respuesta a la interrogante de cuáles dominios cognitivos pueden estar comprometidos en adultos con síndrome post-COVID-19. Se investigó el deterioro cognitivo identificado como déficits en la memoria episódica, atención, lenguaje, funciones visoespaciales y ejecutivas, que se presentaron secundarios al COVID-19 cuatro semanas después de la infección. Los estudios abarcados en esta revisión consistieron en ensayos observacionales y clínicos/experimentales, estudios de caso e informes, que además tuviera revisión por pares y siguiendo la metodología JBI para revisiones de alcance.

Se incluyeron finalmente 39 estudios y 8 reportes. Todas las investigaciones examinaron las funciones cognitivas de los participantes después de la fase aguda utilizando evaluaciones cognitivas validadas. Los problemas cognitivos se categorizaron con base en la distinción de dos fases post agudas de COVID-19 (Nalbandian et al., 2021b) : subagudo (entre 4 a 12 semanas tras la infección) y crónico o persistente (más de 12 semanas). De los 47 estudios analizados, 12 evaluaron las capacidades cognitivas de los participantes entre 4 y 12 semanas después de la infección, mientras que 35 estudios se centraron en la cognición más allá de las 12 semanas del inicio del COVID-19.

La mayoría de los estudios utilizaron la prueba de MoCA en lugar del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) como una herramienta de cribado. Al considerar la gravedad de la enfermedad, algunos estudios indicaron que los individuos que recibían ventilación mecánica (invasiva o no) mostraron una función cognitiva inferior en comparación con

aquellos que no requirieron dichas intervenciones, mientras que otros no establecieron un vínculo claro.

Un estudio resaltó que los pacientes hospitalizados exhibieron alteraciones de la función ejecutiva, atención y memoria más pronunciadas que los individuos no hospitalizados, lo que implica una conexión entre la gravedad de la enfermedad y el deterioro cognitivo. Otro estudio no descubrió una correlación entre la gravedad de la enfermedad y las capacidades cognitivas. Los estudios abarcados señalaron la función cognitiva impactada por COVID-19 mostraba mejoría con el tiempo. Por ejemplo, se encontraron déficits cognitivos a los seis meses posteriores al inicio de la enfermedad, observándose recuperación después de un año. Otro estudio demostró deterioros cognitivos en pacientes adultos un año después del diagnóstico, proponiendo que los déficits cognitivos extendidos podrían estar vinculados a condiciones de autoinmunidad del paciente como enfermedades reumáticas o esclerosis múltiple (Woo et al., 2020).

Estudios anteriores han indicado que el deterioro cognitivo en el síndrome de COVID-19 post-agudo podría estar asociado con diversos factores de riesgo, entre ellos la edad avanzada, el limitado nivel educativo, las comorbilidades preexistentes, el delirio, el género masculino e historia de trastornos neuropsiquiátricos.

En cuanto a la edad, cinco estudios de esta revisión se centraron en adultos mayores. Investigaciones con adultos mayores revelaron una prevalencia sustancial de deterioro cognitivo dentro de este grupo demográfico, 60% a los tres meses después de la infección y 30% a los seis meses. La ocurrencia de deterioro cognitivo 12 meses después del alta se ubicó en 12.45%. Estos resultados subrayan la importancia de las alteraciones cognitivas en el COVID-19 post-agudo, particularmente entre los pacientes mayores, especialmente si experimentaron una infección grave.

Como limitaciones señaladas por el autor se señala la ausencia de información sobre el estado cognitivo previo a la infección en los estudios revisados, dificultando las comparaciones con padecimientos previos a la enfermedad.

Revisiones sistemáticas

En la revisión sistemática de Nasserie et al. (2021), en donde se revisan 45 estudios que incluyen a 9751 pacientes con COVID 19 y se examinaron síntomas persistentes tras la infección por COVID-19, se definió “síntoma persistente” como aquellos que permanecían más de 60 días tras el diagnóstico, el inicio de los síntomas u hospitalización, o por al menos 30 días después de la recuperación de la fase aguda o tras ser dados de alta hospitalaria.

En 13 estudios se reportó compromiso cognitivo, y las frecuencias reportadas fueron consistentes entre estudios. El déficit cognitivo, sin definirse dentro de la revisión sistemática se reportó en 6 estudios (frecuencia media, 17.6%; IQR, 15.0%-21.6%), mientras que la pérdida de memoria, que no se especificó la caracterización, se reportó en 5 estudios (frecuencia media, 28.3%; IQR, 18.6%-35.8%), y se reportó dificultad para concentrarse en 4 estudios con frecuencias variables (22.0%, 25.4%, 25.6%, y 28.0%). Las limitaciones que señala el autor son la heterogeneidad de los diseños, las diferentes formas en las que se reportaban los síntomas o como se medían los mismos, sin estandarización de utilizar una única escala, los datos limitados en la duración de los síntomas persistentes y el porcentaje de síntomas que finalmente resolvían.

En el metaanálisis de Ceban et al., (2022) se buscó cuantificar la proporción de individuos que experimentaban fatiga y compromiso cognitivo posterior a 12 semanas de haberse realizado el diagnóstico de COVID-19 y caracterizar los correlatos inflamatorios y funcionales del síndrome postCOVID. Se incluyeron en total 81 estudios que correspondían a 56 estudios prospectivos, 14 estudios transversales, 10 cohortes retrospectivas, y un estudio retrospectivo de casos y controles. Las variables del estudio para el resultado primario fueron fatiga y trastorno cognitivo. Este como medida objetiva se utilizó herramientas validadas para la función cognitiva como el *Montreal Cognitive Assessment*, *Telephone interview for Cognitive Status*, o *Screen for Cognitive Impairment for Psychiatry* o a través de diagnóstico clínico de disfunción cognitiva. Como medida subjetiva se utilizó el auto reporte o medidas de compromiso cognitivo no validadas.

Los resultados arrojaron una proporción agregada de individuos que demostraron deterioro cognitivo, sin especificar dominios específicos, entre pacientes con COVID-19

a doce o más semanas después del diagnóstico de 0.22 (IC 95%, 0.17, 0.28; $p < 0.001$; $n = 13,232$). Se observó una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, hacia una mayor proporción de deterioro cognitivo en mujeres en comparación con varones (0.56 de mujeres vs 0.36 de varones; $p_{\text{subgrupo}} = 0.063$); sin embargo, la proporción del subgrupo femenino no alcanzó significación estadística (0.56; IC 95%, 0.46, 0.66; $p = 0.960$). Los estudios que utilizaron medidas objetivas para evaluar el deterioro cognitivo reportaron proporciones notablemente mayores de individuos afectados en comparación con aquellos que se basaron en métodos de evaluación subjetiva (0.36 evaluados objetivamente vs 0.18 evaluados subjetivamente; $p_{\text{subgrupo}} = 0.002$).

No se encontró varianza estadísticamente significativa entre las proporciones de individuos hospitalizados y no hospitalizados que reportaron deterioro cognitivo post-COVID (0.30 hospitalizados vs 0.20 no hospitalizados; $p_{\text{subgrupo}} = 0.096$). De igual manera, no hubo distinción significativa en las proporciones que reportan deterioro cognitivo a menos de seis meses en comparación con seis meses o más de seguimiento (0.22 cuando < 6 meses vs 0.21 cuando ≥ 6 meses; $p_{\text{subgrupo}} = 0.794$).

En resumen, una quinta parte de los individuos experimentaron compromiso cognitivo, sin determinar severidad o dominios alterados, a las 12 semanas o más y la incidencia fue similar entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados; además, existe una proporción similar de individuos con afectación antes de los 6 meses y en el seguimiento posterior a los 6 meses lo que sugiere que el compromiso cognitivo puede mantenerse más tiempo.

Como resultado secundario pareciera que los individuos que tienen marcadores proinflamatorios tienen mayor asociación con compromiso cognitivo; en 9 de los 14 estudios que evaluaban marcadores inflamatorios sistémicos se encontró la presencia de estos marcadores junto a fatiga persistente y déficit cognitivo.

Como limitaciones de esta revisión se señala que la naturaleza observacional de los estudios excluye la inferencia de relaciones causales. En segundo lugar, una parte significativa de la investigación no logró establecer la secuencia temporal de resultados en relación con la infección por COVID-19. En consecuencia, sigue existiendo la posibilidad de que síntomas como la fatiga y el deterioro cognitivo precedieron al inicio

de la infección por SARS-CoV-2, aunque la infección pudo haber exacerbado estas afecciones. En tercer lugar, el sesgo hacia individuos hospitalizados en la mayoría de los estudios plantea preocupaciones con respecto a la generalización de los hallazgos a la población más amplia afectada por COVID-19.

En términos de sesgo de selección, el enfoque desproporcionado en los casos hospitalizados puede sesgar los hallazgos, con algunos informes posiblemente influenciados por el síndrome de cuidados post-intensivos, comorbilidades y medicamentos. Por el contrario, las personas con síntomas post-COVID que no buscan atención médica probablemente estén subrepresentadas. Además, la fatiga y los déficits cognitivos podrían derivarse de otras consecuencias de la infección por SARS-CoV-2. Otro desafío metodológico radica en la heterogeneidad sustancial observada en los metaanálisis, probablemente derivada de las diferencias en los métodos de recolección de datos y las características de los participantes en los estudios de componentes.

En otra revisión sistemática de Tavares-Júnior et al., (2022), se analizaron 22 estudios con pacientes con COVID-19 confirmado por serología o PCR que desarrollaron compromiso cognitivo o empeoró el mismo tras la infección.

Las herramientas para evaluar el deterioro cognitivo fueron *Brief Memory and Executive Test*, *Logial Memory I and II of Wechsler Memory Scale IV*, *CogState Test Battery*, *MoCA*, *MMSE*, *iPad-based online neuropsychological test*, *questionnaire about deterioration or new concentracion memory, or thinking complaint*, *extensive neuropsychological testing*, *Trail making test*, *stroop test digit span and fluency*, *test de aprendizaje verbal España-Complutense*, *FAB*, *Navon task*, *Modified telephone interview for cognitive status*, *verbal learning immediate and delayed memory subtest screen for cognitive impairment in psychiatry*, *animal naming testing from controlled oral Word Association test for semantic verbal fluency ant de subtest digit span backward from the Wechker Adult Intelligence Scale*, *Orientation, memory and concentration test*, *biref assesment of cogntion in schizophrenia*.

Se excluyeron los estudios que se centraban en síntomas psiquiátricos, pautas o procedimientos institucionales. En cuanto a la metodología de investigación, se tomaron en cuenta tanto los estudios prospectivos como retrospectivos, así como los estudios

transversales. Trece de los 22 artículos de investigación seleccionados utilizaron evaluaciones que describieron los dominios cognitivos más impactados. Los dominios afectados con mayor frecuencia en estos estudios incluyeron funciones ejecutivas (en 9 estudios), atención (en 7 estudios) y memoria episódica (en 7 estudios). Los 13 estudios exhibieron una tendencia de disfunción cognitiva en la velocidad de procesamiento, falta de atención, o mal funcionamiento ejecutivo evaluado a través de la memoria de trabajo. No obstante, los datos derivados de los estudios elegidos fueron incapaces de discernir si el deterioro cognitivo observado se alineaba con deterioro cognitivo leve o demencia. En los estudios no se hizo una evaluación de la disminución del funcionamiento diario. En relación con las investigaciones que analizaron a los pacientes en las fases aguda/subaguda, todas ellas escrutaron a pacientes que estaban hospitalizados o lo estuvieron.

Por el contrario, en los estudios concentrados en pacientes después de las 12 semanas, la mitad de ellos incluyó únicamente a pacientes que recibían atención ambulatoria. Adicionalmente, en cuanto a las distinciones de las muestras, 75% de los estudios abarcaron pacientes que tenían antecedentes de ingreso en UCI, mientras que solo 16.6% de los estudios involucraron pacientes con ingreso en UCI en cualquier momento. Por otra parte, en cuanto a los objetivos primarios, la mitad de los estudios tuvieron como objetivo principal evaluar el deterioro cognitivo inducido por la enfermedad, mientras que el 66.6% de los estudios buscaron evaluar el deterioro cognitivo después de 12 semanas de enfermedad. De esta revisión se extrae que existe una posibilidad de compromiso cognitivo aun en sujetos con síntomas leves seis meses después del inicio.

Como limitaciones, se tiene que ciertas investigaciones no abordan la prevalencia o incidencia del deterioro cognitivo. Adicionalmente, casi todos los estudios carecían de información sobre las evaluaciones cognitivas previas de los pacientes. Además, en la mayoría de los estudios faltaban detalles del subtipo de deterioro cognitivo. Otra limitación es la ausencia de grupos control en la mayoría de los estudios, lo que dificulta las comparaciones directas. Otra limitación potencial de esta revisión sistemática fue la diversa gama de herramientas de evaluación cognitiva utilizadas, impactando la validez externa. Por último, ninguno de los estudios incluidos en esta revisión realizó una

evaluación neuropsicológica cognitiva integral, la cual se considera el método de evaluación estándar de oro. Estas restricciones hacen que un metaanálisis sea inviable.

La revisión sistemática y metaanálisis de (Crivelli et al., (2022), se estudiaron los efectos cognitivos del COVID-19 en adultos sin antecedentes de compromiso cognitivo. Esta revisión incluyó 27 estudios con 2049 individuos, con una media de edad de 56.05 años en un rango que va de los 50.03 a los 62.07. La proporción de mujeres fue de 0.44. Trece de los estudios fueron cohortes, siete fueron casos y controles, cinco series de casos y dos reportes de casos. Los casos fueron desde pacientes asintomáticos hasta aquellos que requirieron internamiento en una unidad de cuidados intensivos. El tiempo de evaluación fue entre la fase aguda y siete meses después de la infección. Para evaluar los efectos en la cognición se utilizaron herramientas generales de sondeo y baterías neuropsicológicas más complejas, en unos estudios se usaron variables continuas y en otras se caracterizó el compromiso cognitivo como leve, moderado o severo versus sin compromiso cognitivo. En Europa se realizaron 16 estudios, 2 en Asia, cinco en América del Norte tres en América del Sur y uno en América Central.

El funcionamiento cognitivo durante la fase aguda de COVID se examinó en cinco estudios, en los cuales la ocurrencia de déficit cognitivo va de 61.5% en una cohorte de pacientes leves a moderados en un hospital general a 80% en una cohorte de pacientes de moderados a severos en una clínica de rehabilitación, de los cuales 40% también presentaban depresión de leve a moderada. En un reporte de caso de una presentación de COVID moderado se encontró que el déficit aumento hasta el día 10 hasta que la función cognitiva mejoró hasta el día 16. Otro estudio de casos y controles encontró diferencias en la fluencia (p menor de .001), percepción visual (p igual a .032) y nominación (P igual a ,016)(Crivelli et al., 2022).

Esta revisión sistemática encuentra que la evidencia sobre las consecuencias cognitivas del COVID es escasa. Se encuentra que las personas con COVID-19 tienen un desempeño cognitivo más pobre, evidenciándose en la fase aguda y 6 meses post infección mediante la aplicación de un MoCa en comparación con aquellos que no han contraído la enfermedad siendo un punto de diferencia entre ambas poblaciones. Si bien puede considerarse que la variación no es significativa cabe destacar la edad promedio de

los participantes habiendo un grupo rondando los 36.2 años y otro de 62.6 años por lo que la diferencia en ese punto puede ser relevante para su funcionamiento y cognición subjetiva.

En esta misma revisión se refiere que no es del todo claro el vínculo entre el deterioro cognitivo y COVID-19. Un par de estudios en esta revisión destacaron una correlación entre el deterioro cognitivo y la disminución de la capacidad pulmonar, lo que indica un papel potencial de la disminución del suministro de oxígeno al cerebro. No obstante, no todos los estudios especifican si sus participantes experimentaron síndrome de dificultad respiratoria aguda, y en aquellos que lo hacen, la conexión entre la gravedad del SARS (y por lo tanto la hipoxia) sigue siendo inconclusa, o presentan hallazgos contradictorios, como individuos con síntomas más graves que muestran una funcionalidad superior. La interacción entre gravedad y edad es un factor crucial a tener siempre en cuenta al interpretar los hallazgos, dado que la gravedad del COVID-19 está influenciada por la edad, que es un factor de riesgo conocido de deterioro cognitivo en la población general.

Es posible considerar como un factor adicional que contribuye al inicio de la disfunción cognitiva a la disfunción vascular. Sólo una de las investigaciones documentó concentraciones de dímero d elevadas entre individuos con disfunción cognitiva. No se detectó la presencia de anormalidades vasculares agudas en cinco de las investigaciones escrutadas que involucran imágenes.

La revisión sistemática de Premraj et al., (2022), tenía por objetivo determinar la prevalencia de síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos en adultos tras 12 semanas del inicio de la infección aguda por COVID-19. Se incluyeron 18 estudios que contemplaban un total de 10 530 pacientes. La prevalencia general fue de fatiga 37% (IC 95%: 25%–48%), niebla mental, *brain fog*, de 32%, (IC 95%: 10%–54%), alteraciones en la memoria en 28% (IC 95%: 22%–35%), desórdenes en la atención 22% (IC 95%: 7%–36%).

Los síntomas neuropsiquiátricos que se corresponden con ansiedad y depresión aumentan sustancialmente su prevalencia en los seguimientos a largo plazo (periodos mayores a 6 meses, frente a periodos entre 3 a 6 meses), no así el deterioro cognitivo cuya prevalencia varió en menos de 5%.

Comparados con pacientes no hospitalizados, los pacientes ingresados tienen una reducción de la frecuencia de anosmia, ansiedad, depresión, disgeusia, fatiga, cefalea, mialgia, y alteraciones del sueño a los tres meses o más después de la infección. Cohortes con más del 20% de los pacientes ingresado en la UCI durante la fase aguda de COVID-19 presentan prevalencia mayor de fatiga, ansiedad, depresión, y alteraciones del sueño que las cohortes que tenía menos del 20% de los pacientes ingresados en UCI.

Las limitaciones encontradas por el autor en esta revisión se encuentran la heterogeneidad de los estudios que reportan disfunción cognitiva $I^2=97\%$, discrepancias en la definición de disfunción cognitiva, brain fog, problemas de memoria y de atención. Aún está pendiente establecer la severidad de los síntomas post-COVID-19 a través de medidas estandarizadas y consistentes.

Los hallazgos encontrados son heterogéneos, sin embargo, la mayor parte de los elementos de deterioro cognitivo post COVID-19 se observan a nivel de la atención y memoria de trabajo.

Capítulo IV
Presentación de caso de clínico

Para la revisión del expediente clínico de la usuaria se solicitó consentimiento informado el 2 de mayo 2024, el mismo se mantiene bajo resguardo de archivo de la investigadora y no se incluye en este documento en virtud de la confidencialidad de la usuaria. La revisión del expediente se realizó el 13 de mayo 2024.

Usuaria se ingresa el 3 de junio 2021 en medicina hombres-COVID en Hospital Maximiliano Peralta, la historia clínica para esa fecha es la siguiente:

Subjetivo

Ficha Identificación	Femenina de 50 años Vecina de Concepción de La Unión, Cartago, Contadora, Educación Universitaria Estado civil Casada Vive con esposo y dos hijos
Antecedentes médicos personales	Hipertensión arterial, Tratamiento: Irbesartan 150 mg cada día VO, Hidroclorotiazida 12.5 mg cada día VO Asma Tratamiento: Beclometasona 2 inhalaciones bid VO, Salbutamol inhalado VO PRN
Antecedentes personales no patológicos	Alergia a tramadol y penicilina Niega uso de alcohol y drogas
Antecedentes quirúrgicos	Colecistectomía hace 2 años
Motivo de consulta	Disnea, se describe que el día previo al ingreso inició con disnea y tos principalmente, sin fiebre. El día propio del ingreso asoció dorsalgia, se ingresó

	debido a que presentó requerimientos de oxígeno con naso cánula a 1 litro por minuto. Fecha de inicio de síntomas 25 mayo 2021, fecha de diagnóstico SARS-CoV 2 26 mayo 2021. Nexo epidemiológico compañera de trabajo
--	--

Objetivo

Signos vitales y antropometría	<p>Peso: 76.0 kg</p> <p>Talla: 158.0 cm</p> <p>Frecuencia cardiaca: 109 latidos por minuto,</p> <p>Saturación de oxígeno: 94%,</p> <p>Frecuencia respiratoria: 19 respiraciones por minuto</p> <p>Temperatura: 36.4 C</p> <p>Presión arterial 94/53</p> <p>Índice de masa corporal: 30.4 obesidad grado I</p>
Neurológico	<p>Consciente, alerta, orientada en 3 esferas</p> <p>Pupilas isocóricas reactivas a la luz, sin datos de focalización</p> <p>No lateralizaciones</p> <p>GLASGOW 15/15</p> <p>Moviliza 4 extremidades</p> <p>Tono y fuerza miembros simétricos</p>
Cardiovascular	<p>Monitor cardiaco ritmo sinusal</p> <p>Ruidos cardiacos rítmicos sin soplos audibles</p> <p>Llenado capilar menor 2 segundos,</p> <p>Pulsos ++</p> <p>No edema podálico</p> <p>No datos trombosis venosa profunda</p> <p>PRO-BNP: 116a</p>

	Troponina: 0.003
Pulmonar	<p>Campos pulmonares con murmullo vesicular presente con sibilancias basales</p> <p>No uso de músculos accesorios,</p> <p>Naso cánula 1 litro por minuto</p> <p>Fio2 24%, saturación O2: 94%,</p> <p>SAFI actual: 391</p> <p>Gases arteriales 03/06/2021,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ph 7.440, po2 55, pco2 28, glucosa 165, lactato 17, saturación o2 91, hco3 21.6, fio2 21% según reporte de laboratorio, PAFI ingreso: 262 <p>Rayos X de tórax 03/06/2021: tráquea central no consolidados no derrame pleural leves infiltrados para hiliares</p>
Gastrointestinal	<p>Tolera vía oral, blando depresible</p> <p>No doloroso sin datos irritación peritoneal, no masas, no Visceromegalias</p>
Renal	<p>Nitrógeno Ureico: 10.2</p> <p>Creatinina: 0.96</p> <p>Micción sin alteraciones</p> <p>No sonda Foley</p>
Hematología-Infeccioso	<p>Hemoglobina 11.4, Hematocrito 33.5, Plaquetas 299 000, Leucocitos 15230</p> <p>Coagulación</p> <ul style="list-style-type: none"> Tiempo de protrombina 19.1 INR 1.51 Tiempo de tromboplastina 48.1 <p>Reactantes de fase aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Presepsina: 1104 DHL 392

	Dímero d: 491 Ferritina: 321.13 Proteína C reactiva: 26.62
Metabolismo y Medio Interno	Sin trastorno hidroelectrolítico al momento del ingreso

Impresión diagnóstica al ingreso

<p>Problema 1</p> <p>Neumonitis por SARS CoV-2</p>	<p>Soporte ventilatorio:</p> <p>Naso cánula a 1 litro por minuto</p> <p>Fio2 24%</p> <p>Saturación o2 94%</p> <p>Criterios de severidad:</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Asma</p> <p>Presepsina: 1104</p> <p>DHL: 392</p> <p>Escalas:</p> <p>WOB: 1</p> <p>QSOFA: 1</p> <p>SOFA: no se puede calcular por falta de pfh</p> <p>Severidad: leve</p>
<p>Problema 2</p> <p>Predictor de vía aérea difícil</p>	<p>Malampati: 2</p> <p>Apertura bucal: 3</p> <p>Distancia tiromentoniana: 3</p>

Problema 3	Hipertensión arterial
Problema 4	Asma
Problema 5	Alérgica a penicilina
Problema 6	Obesidad grado I

Plan al ingreso

Unidad de ingreso	Se ingresa en Unidad COVID-19 leves o moderados
Dieta	Dieta hiposódica (baja en sodio)
Indicaciones a enfermería	<p>Monitoreo no invasivo</p> <p>Signos vitales por turnos</p> <p>Cabecera a 30 grados</p> <p>Vigilar por dificultad respiratoria, alteración del sensorio hipotensión (Presión arterial media <65)</p> <p>Pronación estricta por turno mínimo 3 horas, si paciente lo tolera</p> <p>Oxigenoterapia con naso cánula a 3l/min</p>
Interconsultas	Interconsulta a terapia respiratoria para educación e espirometría incentiva

Laboratorios y gabinete	Laboratorios control en am Electrocardiograma Cultivo respiratorio
Farmacoterapia	Metilprednisolona 40 mg en 250 cc de suero fisiológico pasar 12 cc por hora por 5 días Enoxaparina 40mg SC cada día Omeprazol 20mg VO cada día Beclometasona: 3 inhalaciones VO TID Salbutamol 2 inhalaciones VO c/4h Vitamina D3 10 000 U VO día Irbersartán 150 mg VO cada día Hidroclorotiazida 12,5 mg VO cada día

EVOLUCIÓN INTRAHOSPITALARIA

- 3 de junio 2021

Se hemocultiva y se le inicio cefotaxima 2 gramos cada 8 horas por 5 días, por aumento de leucocitos, PCR y Presepsina. Se inició cefotaxima por alergia a penicilinas. Se modifica metilprednisolona a 76 mg en 250 cc de suero fisiológico a pasar 12 cc por hora por 5 días 1/5.

- 4 junio 2021

Actualmente en día 9 de evolución de enfermedad y en el día 2 de estancia hospitalaria, tolerando adecuadamente naso cánula a 4 litros, con reactantes de fase aguda elevados.

- 5 junio 2021

Se encuentra con adecuada Tolerancia de nasos cánula a 3 litros, cumpliendo tratamiento antibiótico con cefotaxima, con disminución de reactantes de fase aguda, aún pendiente resultados de hemocultivos y toma de cultivo respiratorio.

- 6 junio 2021

Actualmente en día 11 de evolución de enfermedad y día 4 de estancia hospitalaria, se mantiene estable en los requerimientos ventilatorio, tolerando adecuadamente naso cánula a 3 litros, saturando 94% con reactante de fase aguda con discreto aumento y con buen patrón respiratorio, cumpliendo terapia de inmunomodulación.

Posteriormente el mismo día se consigna: soporte ventilatorio con naso cánula 2 litros por minuto con patrón ventilatorio adecuado, dímero d en aumento por lo que se aumenta anticoagulación y leucocitos en disminución. Enoxaparina 80 mg c/12 hrs por 5 días

- 7 junio 2021

Cultivo Respiratorio: paciente no esputa.

Hemocultivos: negativos a las 48 horas

Actualmente en día 12 de evolución de enfermedad y su día 5 de estancia hospitalaria, se mantiene estable en los requerimientos ventilatorio, tolerando adecuadamente naso cánula a 3 litros, saturando 94%. Los reactantes de fase aguda tienen un ligero incremento, al igual que el dímero D. Por eso, inicio la anticoagulación.

- 8 junio 2021

Se encuentra con soporte ventilatorio a 1 litro por minuto, con adecuadas tolerancias. En día 6 de estancia hospitalaria, se mantiene estable en los requerimientos ventilatorio, tolerando adecuadamente naso cánula a 2 litros, saturando 93% con reactantes de fase aguda con tendencia al descenso. Se inicia traslape a prednisona VO.

- 9 de junio 2021

Actualmente en día 13 de evolución de enfermedad y día 7 de estancia hospitalaria, se mantiene estable en los requerimientos ventilatorio, tolerando adecuadamente naso cánula a 2 litros, saturando 97%, se pasa a 1 litro y se vigilará de cerca. Paciente cumplió 5 días de tratamiento antibiótico con cefotaxima.

- 10 de junio 2021

Se realiza prueba de tolerancia al aire ambiente, pero presenta desaturación de 87-88% por lo que se recoloca O₂ naso cánula a 2 litros por minuto con adecuadas saturaciones en día 15 de evolución de enfermedad y día 8 de estancia hospitalaria, tolerando adecuadamente oxígeno a través de naso cánula, saturando 93%, sin embargo no ha tolerado aire ambiente, se desatura. Paciente cumplió 5 días de tratamiento antibiótico con cefotaxima. Reactantes de fase aguda con tendencia a la baja, a excepción de dímero D, el cual se eleva, además de leucocitosis y bandemia

- 11 de junio 2021

Quien se encuentra aire ambiente desde las 2pm, con adecuada tolerancia, buen patrón respiratorio sin desaturaciones se egresa con las siguientes indicaciones:

- Prednisolona 50mg diarios vo por 4 días, luego 25m diarios por 7 días, luego 10mg por 7 días, luego 5mg por 7 días
- Enoxaparina 80mg BID por 1 mes
- Omeprazol 20mg vo cada día
- Beclometasona 3 puff vo TID
- Salbutamol 2 puff vo c/4h
-

SEGUIMIENTO AMBULATORIO DE PSIQUIATRÍA

Inicia control en la consulta externa del Hospital Especializado Dr. Roberto Chacón Paut el 22 de julio 2021 tras ser referida por primer nivel de atención en donde se describe: paciente con seguimiento por psiquiatría a nivel privado diagnosticada con trastorno mixto ansioso depresivo, tiene indicado Duloxetina 30 mg por día, se refiere para seguimiento y control.

- **22 julio 2021**

Se consigna en esta primera atención sus antecedentes médicos personales (hipertensión arterial y asma), así como que se le dio egreso hace 43 días del Hospital Maximiliano Peral por SARS-COV2. Con antecedente heredo familiar de esquizofrenia

por parte de un hermano, depresión en su madre, una tía materna, y dos primas. Tiene 22 días de haber iniciado tratamiento con sertralina a dosis de 100 mg am y clonazepam 1 mg hora sueño vía oral. Se autodescribe como una persona activa, enérgica, alegre, involucrada en diferentes actividades como asistir a la iglesia. Menciona que su jornada laboral se divide entre virtual y presencial.

Posteriormente procede a explicar que en mayo se contagió de COVID-19 en el trabajo; inicialmente presentando síntomas como: fiebre, tos, vómitos y diarrea que fueron empeorando hasta presentar disnea y desaturaciones de oxígeno requiriendo de ser internada por alrededor de 15 días.

Describe que vio fallecer a dos personas, recuerdo que la hace tornarse lábil mientras lo narra. A su vez, comentó que tras su egreso comenzó a experimentar: temblor en las manos, llanto fácil, insomnio de conciliación, tristeza, inquietud, presentar recuerdos vívidos acerca de su estancia hospitalaria, flashbacks, pesadillas, a su vez asociando síntomas evitativos tales como evitar salir en público, no querer realizar compras, ni salir a pasear por temor a volver a contagiarse y les pide a sus hijos que no salgan. Señala mucha frustración al ver que aún no puede hacer algunas actividades por sí misma. Indica disfunción laboral, siente que se bloquea, olvida cosas y se pone ansiosa con facilidad.

Se describe en dicha consulta el siguiente examen mental: ingresa por sus medios, en ropa de calle, con cubrebocas, normobúlica, afecto depresivo, por momentos se desborda de la ansiedad, pensamiento real, lineal, coherente, no delirios, no ideación suicida ni homicida, no trastorno sensorio-perceptivo, no alucinada, consiente, orientada, normovigil, normotenz, juicio conservado, introspección presente.

Tras dicha valoración inicial se decide referir de forma prioritaria a psicología clínica por TEPT. A nivel farmacológico se mantienen el mismo esquema medicamentoso (Sertralina 100mg en am vía oral y Clonazepam en gotas 1mg hora sueño vía oral)

- **19 agosto 2021**

Refiere que ha logrado algunos avances. Fue a un centro comercial a las 10 am, con su hija, buscando un momento en que estuviera lo más vacío posible. Además, ha vuelto

a un grupo de oración cuando sabe que van pocas personas. Aun con síntomas afectivos (ánimo bajo, labilidad, ocasional irritabilidad), intrusivos (recuerdos intrusivos), evitativos, se sobresalta con facilidad.

- **16 setiembre 2021**

Refiere que estuvo mejorando un poco, se sentía menos tensa, pero este mes ha estado nuevamente ansiosa, irascible, le habla muy golpeado a los hijos. Se desespera con facilidad. con mucha labilidad, temblor de cuerpo. con problemas para dormir e hiporexia; impresiona más delgada que en cita anterior. pasa mucho tiempo encerrada en casa, prácticamente no sale a ninguna parte.

Afirma que ha estado con muchos olvidos; se le enredan procesos laborales que ha hecho por años, y ha debido pedirles ayuda a sus compañeros de trabajo. Se siente más lenta y no responde igualmente ante la presión. Se ha mantenido al margen de las noticias. Percibe que en casa "la toleran", no la apoyan. Solo la hija revisó el material escrito sobre trastorno estrés postrauma. Esta describe que tiene días buenos y otros en los que se desborda.

- **17 de noviembre 2023**

Valoración colegiada por parte de Comisión de incapacidades. Se mantiene en seguimiento de psiquiatría y psicología de este hospital con los diagnósticos de trastorno de estrés postraumático, y trastorno depresivo resistente al tratamiento. se mantiene completando estudios por síntomas cognitivos post COVID 19. paciente describe que tras leve mejoría sintomática con respecto a síntomas emocionales, nuevamente presenta exacerbación de síntomas afectivos y traumáticos desde proceso de enfermedad de la madre. por otro lado, aqueja deterioro en funcionamiento laboral desde el punto de vista cognitivo. en este momento se mantiene en seguimiento con proceso diagnóstico por sospecha de deterioro cognitivo, y abordaje psicoterapéutico.

Se realizan las siguientes recomendaciones:

- Cuando el médico tratante considere que la paciente esté en condición de laborar, se sugiere realizar las recomendaciones pertinentes para una readecuación de labores.
- Dada la condición clínica de la paciente y su pronóstico incierto, por parte de la comisión de incapacidades se revalorará caso en 6 meses con el fin de ver evolución y respuesta a readecuación laboral.
- Se solicitará a psicología una nueva valoración con pruebas psicológicas en 6 meses para determinar evolución de condición cognitiva de la paciente.
- Queda a criterio del médico tratante proceder con periodos de incapacidad que considere clínicamente necesarios por los próximos 6 meses (hasta revaloración por comisión de incapacidades).

Resultado de pruebas psicológicas aplicadas 17 noviembre 2023

Test realizados

- Batería neuropsicológica atención-memoria (Neuropsi atención memoria)
- Inventario de depresión estado rasgo (IDER).
- Escala de evaluación del estrés postraumático (EGEP-5)
- Listado de síntomas breve (LSB-50)

En primera instancia, la usuaria presenta un funcionamiento cognitivo global con alteraciones de leve, cuando es comparada con personas de su edad y nivel educativo, con un puntaje normalizado de 74 según la prueba de Neuropsi atención y memoria.

En el área de atención y funciones ejecutivas obtiene un puntaje normalizado de 77 que describe alteraciones leves.

Atención

- Atención selectiva: detección visual (13/24 funcionamiento con deterioro leve a moderado), retención de dígitos (4/9, funcionamiento normal) y cubos en

progresión (5/9 rendimiento normal), ejercicios en los que obtiene un funcionamiento global de alteraciones leves, con dificultades para focalizar la atención en los estímulos relevantes.

- Atención sostenida detección de dígitos (10/10 funcionamiento normal) y series sucesivas (0/3, rendimiento con deterioro moderado) en los cuales tiene un desempeño global con deterioro leve.
- Control atencional: fluidez verbal semántica (3/4; funcionamiento normal), fluidez verbal fonológica (3/4 funcionamiento normal), fluidez no verbal (4/4; funcionamiento normal); funciones motoras totales (20/20 funcionamiento normal), y las pruebas de Stroop interferencia con tiempo (1/4; deterioro moderado) y Stroop aciertos (1/4; deterioro moderado)

Este desempeño revela alteraciones de leves en las funciones de atención y funciones ejecutivas, toda vez que la usuaria logra control atencional para retener instrucciones simples de repetición inmediata, pero su desempeño disminuye cuando debe enfrentarse a interferencias en las instrucciones que le signifiquen focalizar y diferir la atención para discriminar información no relevante de la que sí es relevante.

Memoria

Obtiene un puntaje total normalizado de 76, que describe un funcionamiento con deterioro leve cuando es comparada con personas de su misma edad y nivel académico.

En los ejercicios de memoria de trabajo, ejercicios de retención de dígitos en regresión (4/8 funcionamiento normal), cubos en regresión (4/8; funcionamiento con fallas leves) en los que la usuaria obtiene un rendimiento heterogéneo y que evidencia problemas para retener estímulos por el canal verbal.

En la memoria verbal-auditiva de codificación, que se evaluó a través del aprendizaje de una lista de palabras (6/12; deterioro leve a moderado), el aprendizaje de pares asociados de palabras (3/12; rendimiento dificultad moderada) y el aprendizaje de dos historias (9/16 funcionamiento normal). En estos ejercicios obtuvo puntajes que evidencian dificultades para codificar información atendiendo detalles y categorías diferentes por el canal verbal.

La información aprendida con los ejercicios anteriores se recuperó a través de ejercicios de memoria verbal-auditiva de evocación con la lista de palabras, de forma espontánea (6/12; funcionamiento normal); por claves (6/12; deterioro leve) y a través de una lista de reconocimiento (7/12 deterioro moderado); la evocación de los pares de palabras aprendidos (2/12; deterioro severo), y la evocación de las historias aprendidas previamente (7/16; funcionamiento normal). En estos ejercicios el patrón de funcionamiento de la usuaria se caracteriza por lograr efectuar los ejercicios que son sencillos, pero ante la introducción de material de interferencia o apoyo, el rendimiento disminuye. Presenta un rendimiento con fallas importantes en la evocación espontánea de la información, y cuando se le ofrece apoyo con claves o listas de reconocimiento, su rendimiento no mejora pues tiende a confundirse y a dar respuestas de falsos positivos en el reconocimiento de la información previamente aprendida y esto corrobora fallas atencionales para discriminar los elementos esenciales de los que son interferencias.

En la memoria visoespacial copia de una figura semicompleja, con un rendimiento de alteración moderada (28/36). Adicionalmente, se le solicitó repetir los nombres de dos personas asociados a sus respectivas fotografías, con un rendimiento normal (4/4).

Para evaluar la memoria de visoespacial de evocación, se le solicitó hacer la reproducción de memoria de la figura semicompleja copiada anteriormente con un rendimiento de deterioro leve (17/36) lo cual indica que, aunque la usuaria omitió elementos de la figura en la copia, al evocarla logra recuperar los aspectos esenciales de la misma omitiendo detalles. Lo mismo ocurre al solicitarle la recuperación de las caras asociadas a los nombres de las personas que se mostraron previamente, ejercicio en el que si logra hacer la asociación con un funcionamiento normal (2/2).

De los resultados obtenidos en la evaluación de la atención y memoria mediante el Neuropsi atención memoria, es posible indicar que el rendimiento general de la usuaria es de deterioro leve con fallas principalmente a nivel de focalización de la atención lo que afecta los procesos de codificación de información nueva y posterior evocación. Las funciones ejecutivas de automonitoreo, y abstracción se encuentran conservadas.

Afecto y emocionalidad

Sobresalen una sensación subjetiva general de malestar caracterizada por la presencia de variedad de síntomas tales como irritabilidad, enojo, frustración, hipersensibilidad hacia las actitudes que percibe de las personas a su alrededor, una autopercepción negativa y la sensación de impotencia ante los eventos que percibe amenazantes del medio ambiente. todo esto genera un alto nivel de ansiedad y la experiencia subjetiva de malestar a muy alto nivel. (lsb-50: global pc95; num pc95; int pc 85). en el funcionamiento sobresalen síntomas de ansiedad relacionada con la preocupación por su salud general, así como por su capacidad para funcionar a nivel general de acuerdo con las exigencias que ella misma y el medio ambiente establecen. esto la hace propensa a reaccionar de forma desregulada e impulsiva, lo que a la larga puede producirle problemas en las interacciones sociales y se devuelve en un aumento del malestar subjetivo. (lsb-50; pr pc=95; hp pc=90; ob pc=96; an pc=90; hspc=90; sm pc=97).

Asociado a lo anterior, la usuaria refiere mucha de su sintomatología a la experiencia traumática de la hospitalización durante la pandemia por COVID, lo cual es visible como elemento desencadenante de sintomatología compatible con trastorno por estrés post traumático a través de la presencia de sintomatología principalmente ideación intrusiva, síntomas de evitación, alteraciones en la activación y reactividad y afectaciones en el funcionamiento global (egep-5 i pc=98; epc= 90; c pc=65; a pc=65).

Además, cursa con síntomas ansioso-depresivos importantes, que se manifiestan a través de una conducta inquieta, sentimientos de incompetencia, y quejas somáticas diversas. Lidia con una autoimagen negativa caracterizada por la sensación de no ser suficientemente apta, ni comprendida ni valorada. En virtud de esto, alberga una postura negativa y desesperanzada frente a la realidad presente y futura, anticipándose de forma ag negativa ante los eventos, con pérdida de interés en las actividades de la vida cotidiana y esto también impacta en la calidad de sus vínculos afectivos. (ider est. pc 80; rasg pc= 95).

Pensamiento

A nivel de pensamiento, la paciente no presenta en la actualidad trastorno de pensamiento. lo que sí es evidente es la presencia de distorsiones cognitivas, manifiestas en una tendencia a rumiar pensamientos negativos en relación con su situación y su funcionamiento especialmente en el ámbito laboral, que impacta en la percepción de que no cuenta con recursos de afrontamiento eficientes ante las demandas de su vida cotidiana.

A su vez, se le realizó a la paciente una tomografía axial computarizada del sistema nervioso central el 19 agosto del 2022 la cual fue reportada por parte del Dr. Federico Álvarez (neurólogo del Hospital Nacional de Salud Mental) el cual indicó:

"TAC de cerebro con y sin medio de contraste IV (14/7/22): se revisa imagen como adecuada diferenciación entre sustancia gris y blanca, sin alteraciones en circunvolución o surcos. A nivel subcortical (ganglios de la base diencefalo) sin alteraciones. A nivel infratentorial sin alteraciones. sistema ventricular conservado sin hipo ni hiper densidades patológicas. Impresión diagnóstica: estudio dentro de límites normales".

Por parte de psicología la paciente fue valorada por primera vez el 22/09/21 donde se describe que la usuaria ha estado experimentando síntomas de TEPT y episodio depresivo mayor tras haber estado hospitalizada por complicaciones asociadas al COVID-19 en donde evidenció la muerte de 2 pacientes a raíz de dicha infección. Se describe que ha estado presentando pensamientos intrusivos de imágenes y sonidos de lo vivido durante su internamiento, con dificultad para conciliar y mantener el sueño, con intenso temor a volver a contagiarse o que alguno de sus allegados se infecte, ha tenido dificultad para llevar a cabo actividades cotidianas, con problemas para concentrarse afectándole a nivel de su desempeño laboral. Por lo que se decide iniciar un proceso psicoterapéutico.

A lo largo del acompañamiento por parte de psicología clínica se le brindaron estrategias para la autorregulación emocional con la finalidad de contrarrestar los síntomas ansiosos que se exacerban cuando experimenta una crisis, se recomendó tener espacios de distracción y relajación durante su trabajo, retomar algunas actividades

sociales, a su vez, se intervino sobre algunas creencias irracionales (tales como una sensación subjetiva de estancamiento y el sentir que no mejoraba su nivel de concentración a nivel laboral). Se trabajó en técnicas de respiración e imaginación guiada lo cual consiste en establecer recursos somáticos para controlar la ansiedad ya que por medio de la imaginación se le guía a reconocer y experimentar un lugar que reconozca como seguro cuando se presenten recuerdos traumáticos.

El 17/11/21 se decide iniciar abordaje en el trauma experimentado por parte de la paciente a través de la estimulación bilateral y el reprocesamiento de la información. Entre las recomendaciones brindadas se ha hecho hincapié sobre la importancia de realizar actividad física, por lo que la paciente se inscribe en clases de natación con la finalidad de contribuya a su mejoría.

La última atención registrada en EDUS es del 07/06/24 en donde se trabaja en mantener y fortalecer estrategias de autorregulación y afrontamiento. Se le continuará dando seguimiento y acompañamiento psicoterapéutico.

Capítulo V

Discusión de caso

Resumen del caso

Paciente femenina de 50 años con antecedentes de hipertensión arterial y asma que el 3 junio 2021, a nueve días de haber sido diagnosticada con COVID-19, se ingresó en Hospital Maximiliano Peralta, por SARS-CoV-2. Considerando los criterios de la OMS, la paciente presenta un cuadro severo (signos clínicos de neumonía con saturación aire ambiente menor al 90%), y tiene una estancia hospitalaria de a tanto días de. Tras su egreso inicia seguimiento ambulatorio de psiquiatría en el Hospital Especializado Dr. Roberto Chacón Paut en donde se aborda por un trastorno de estrés postrauma y un trastorno depresivo con limitada respuesta a la medicación y a las intervenciones psicoterapéuticas, ameritando incapacidad prolongada. Durante su evolución, conforme fueron atenuándose los síntomas postraumáticos, se hicieron evidentes síntomas de deterioro cognitivo referidos por la paciente tales como fallos de memoria de qué tipo, problemas de atención selectiva o sostenida, y planeación de tareas y velocidad de procesamiento. Al ser evaluada mediante una batería amplia de pruebas por parte de psicología clínica, se objetivó una alteración cognitiva leve con fallos en los dominios de atención, memoria y ejecución de tareas. También se sostienen los datos clínicos de trastorno de estrés postrauma y síntomas afectivos hipertímicos displacenteros.

Inicialmente tras la recuperación intrahospitalaria, los síntomas que la llevan a consultar a los servicios de atención especializada son los relacionados en el diagnóstico de estrés postrauma. De acuerdo con el DSM-V, cumpliría los siguientes criterios: (American Psychiatric Association, 2013)

- Criterio A: Exposición a la muerte a través de la experiencia directa de un suceso traumático.
- Criterio B: presencia de síntomas de intrusión que iniciaron después del evento traumático.
- Criterio C: evitación persistente tras el evento traumático manifestado en esfuerzo.
- Criterio D: alteraciones negativas cognitivas y del estado de ánimo como el estado emocional negativo persistente
- Criterio E alteración de la alerta

Todos estos criterios duran más de un mes, causando un malestar lo suficientemente significativo con deterioro familiar y laboral

La relación de COVID-19 y el trastorno de estrés postrauma es necesaria estudiarla más a fondo; según (Kaseda & Levine, 2020) hay datos insuficientes, pero se tiene mayor riesgo en pacientes con MERS y SARS. También se sabe que hay un mayor riesgo de que ocurra en pacientes ingresados en Unidades de cuidados intensivos, en aquellos que requirieron ventilación mecánica y los que experimentaron delirium. En el estudio multicéntrico transversal de (Mejia et al., 2023), que se realizó a través de una encuesta en línea en naciones hispanohablantes (Perú, Chile, Paraguay, México, Colombia, Bolivia, Panamá, Ecuador, Costa Rica, El Salvador, Honduras y Guatemala) durante el periodo comprendido entre el 7 de junio de 2021 y el 30 de agosto de 2021, se puede concluir que existe un riesgo de sufrir un trastorno de estrés postrauma tras la pandemia de COVID-19. Este riesgo se intensifica particularmente para las mujeres que tienen una conexión directa con individuos afectados o fallecidos por COVID-19, junto con aquellas que experimentan niveles pronunciados de ansiedad, depresión o estrés. Específicamente para Costa Rica se tiene un riesgo relativo de 1.36 (IC 95% 1.11 -1.66, p 0.003) para el trastorno de estrés postrauma y para el estrés postrauma severo un riesgo relativo de 1.5 (IC 95% 1.12 – 2.03 p 0.007).

En el estudio un 28% de los pacientes reportó psicopatología correspondiente a un trastorno de estrés postrauma.

La relación entre el diagnóstico de estrés postrauma y compromiso cognitivo se ha reportado en la literatura. En la revisión sistemática de Desmarais et al., (2020) se encuentra que ambos diagnósticos tienen una relación bidireccional, pudiendo el primero aumentar el riesgo de demencia de inicio tardío, y la demencia aumenta el riesgo de estrés postrauma de inicio retrasado. No se especifican grado de deterioro o dominio específico.

En la revisión sistemática de Scott et al. (2015), se encontró afectación asociada al estrés postrauma en pacientes que sufrieron de COVID19 exhibiendo un amplio espectro de efectos, con los tamaños de efecto más prominentes observados en el aprendizaje verbal ($d = -.62$), velocidad de procesamiento de la información ($d = -.59$), atención/memoria de trabajo ($d = -.50$), y memoria verbal ($d = -.46$).

Existe una interrelación entre COVID, trauma y compromiso cognitivo. La infección por SARS-CoV-2 supone una activación de la cascada de inflamación y la respuesta del eje hipófisis hipotálamo adrenal, de la misma forma o de manera probablemente similar que los eventos traumáticos pueden generar activación del eje, lo que lleva a la liberación de hormona liberadora de corticotropina desde el núcleo paraventricular hipotalámico, seguido de la liberación de hormona adrenocorticotropa que estimula a la glándula adrenal para la liberación de corticoesteroides (Berger et al., 2019). La activación prolongada de los receptores de esteroides en hipotálamo, hipocampo, amígdala, hipófisis puede contribuir a la aparición del trastorno de estrés postrauma entre otros desordenes psiquiátricos (Steenblock et al., 2020). Las citoquinas que están implicadas en la cascada inflamatoria de la infección por el virus también tiene el potencial de la activación del eje, así teóricamente convergen mecanismos biológicos en el desarrollo de patología.

Esto por supuesto no demerita, sino más bien sirve para integrar, el impacto del estrés psicológico de los que significa la experiencia traumática más específicamente como criterio diagnóstico dado por la cercanía de la muerte durante la hospitalización por COVID-19. Es en una frase de la usuaria durante el seguimiento ambulatorio que podemos dimensionar la vivencia emocional en torno al internamiento: "me decían que eran momentos críticos", con otros usuarios que morían solos en el mismo espacio de internamiento.

No se puede dejar de señalar que, tras la revisión documental del expediente durante el internamiento de la usuaria, no se logra identificar el nivel de malestar subjetivo experimentado por la paciente.

La paciente presenta durante su evolución clínica una primera fase sintomática en donde los síntomas progresan a malestar tal que requiere hospitalización. Tras la resolución aguda, la paciente comienza a manifestar los síntomas neuropsiquiátricos que se corresponden con a un síndrome post COVID-19 aplicando los criterios NICE o de la OMS a saber: síntomas que se desarrollan durante la infección o posterior a estos y progresan por 12 semanas o tres meses, sin otra causa que explique de mejor forma los síntomas.

El primer factor asociado para considerar el compromiso cognitivo en la presentación de síndrome post COVID es el género femenino en la revisión de tal y tal se anota este.

El segundo es la hospitalización: esta puede enmarcar el caso dentro de un criterio de gravedad, lo que supone un mayor estado inflamatorio demostrado así en la paciente, requiriendo oxigenación complementaria y con notoria elevación de marcadores de inflamación aguda, entre ellos el dímero D que por lo menos se señala en un estudio

El mayor estado inflamatorio puede propiciar la disrupción de la BHE y podría facilitar la neuroinvasión por la vía hematogena. A su vez el estado proinflamatorio con la sobre reactividad del SRAA puede conducir a más daño neuronal.

Se ha reportado en la literatura compromisos cognitivos en dominios de atención-concentración, alteraciones en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento. Aunque las mediciones en la mayoría de los estudios reportados se han realizado con herramientas de tamizaje general como el MoCa. Así que no se puede asegurar un patrón de compromiso cognitivo específico como para una asociación sindrómica propia del deterioro cognitivo en post-COVID.

La usuaria en cuestión presenta un compromiso cognitivo leve con dominios alterados en atención, memoria y funciones ejecutivas, correspondiendo a compromiso amnésico multidominio.

Fenómeno *brain fog*, niebla mental

A la luz de los compromisos cognitivos en memoria y atención descritos por la paciente durante la atención de psiquiatría tales como entorpecimiento para realizar tareas laborales que antes ejecutaba sin dificultad, es valioso revisar lo que las investigaciones han arrojado la “niebla mental” como manifestación de déficit cognitivo.

La niebla mental es definida por Orfei et al., (2022) como un fenómeno que puede tener consecuencias negativas en el bienestar psicológico, ocupacional y social de un individuo. La mayoría de las personas que experimentan niebla mental comúnmente describen síntomas como lapsos de errores en la memoria, desorientación, con la atención, resolución de problemas, productividad y ejecución de tareas rutinarias, sin mencionar

las conexiones interpersonales y la comunicación efectiva. El mismo grupo de autores señalan los retos que tienen las personas recuperadas de COVID-19 al reintegrarse a sus trabajos en relación con esta sintomatología inespecífica, en tanto los clínicos no lo reconocen aun como una entidad clínica clara.

La caracterización de esta condición es difusa por cuanto se puede considerar que no se presenta como un constructo aislado; los pacientes que tienen criterios post COVID pueden presentarse dentro de varios grupos sintomáticos, siendo la fatiga uno de los más prevalentes. Es precisamente en estos casos en los que la disminución de la capacidad en ciertas tareas cognitivas puede percibirse más laboriosa.

No se puede dejar de lado que la usuaria en cuestión también asocia un trastorno de estrés postrauma y síntomas depresivos, los cuales por en sí mismos se pueden asociar a enlentecimiento psicomotor o cognitivo, debiéndose entender el complejo sintomático de la paciente como multicausal.

En el estudio de (Orfei et al., 2022) que tuvo un diseño de encuesta basado en la web con un enfoque transversal, se identificó que la niebla mental se asoció predominantemente con quejas cognitivas subjetivas, dando lugar en consecuencia a una condición de deterioro cognitivo conocida como desorden de la niebla mental, que representó al 40% de los participantes. No obstante, hubo instancias donde la niebla mental se manifestó de manera independiente a la percepción subjetiva de compromiso cognitivo. También hay que considerar que los síntomas emocionales y conductuales jugaron un papel importante en esta percepción. Por último, el sexo femenino, pero no la edad cronológica, se identificó como un predictor significativo de una mayor susceptibilidad al desarrollo de la niebla mental.

Respecto al abordaje del déficit cognitivo la OMS en su *Clinical Management of COVID 19: living guideline* (Organización Mundial de la Salud, 2023) propone una combinación de educación, entrenamiento de habilidades, estrategias de autogestión y ejercicios cognitivos.

En la revisión de (Quan et al., 2023) se cita que los siguientes medicamentos se están estudiando en ensayos clínicos para atender el déficit cognitivo asociado a COVID-

19: donepezilo, famotidina, vortioxetina, temelimab y atorvastatina. Los mismos autores señalan que se ha encontrado alguna evidencia para la luteolina, un flavonoide natural, que podría mejorar el deterioro cognitivo utilizándose como suplemento en la dieta, pero de momento no hay ningún fármaco aprobado para el uso clínico del déficit cognitivo post COVID-19.

Los autores citan a panel de expertos chinos que generan las siguientes recomendaciones generales:

- Realizar actividades físicas moderadas en su residencia en función de sus circunstancias individuales durante el periodo de aislamiento.
- Potenciar las actividades sociales, ofrecer líneas directas de apoyo telefónico y orientación de autoayuda por parte de organizaciones médicas y de servicios comunitarios.
- Incentivar para una dieta sana y variada, como la dieta mediterránea.
- Priorizar el entrenamiento cognitivo para las personas mayores con alto riesgo de deterioro cognitivo durante la duración prolongada del COVID-19.
- Mantener un ciclo regular de sueño-vigilia y participar en actividades que promuevan el sueño.
- Prestar atención al bienestar mental de las personas durante la pandemia de COVID-19, con un enfoque proactivo para brindar asesoría psicológica profesional.

De las recomendaciones anteriores a la paciente se le brindó educación sobre la higiene del sueño, realizar actividades físicas y sociales.

Capítulo VI

Conclusiones

Los síntomas de deterioro cognitivo reportados a la fecha incluyen alteraciones en la atención, memoria, actividades ejecutivas y velocidad de procesamiento. La paciente en cuestión presentó compromiso cognitivo multidominio en grado leve.

Las posibles alteraciones en el SNC asociados a las complicaciones post COVID en el espectro de los síntomas neuropsiquiátricos incluyen: depresión, fatiga, trastorno de estrés postrauma, fatiga, desordenes del sueño y deterioro cognitivo. Estas se pueden explicar con base en el neurotropismo que tiene el virus y la diseminación en SNC a través de la vía hematógica y neural.

Los posibles mecanismos de daño incluyen la alteración de la microglía y astrocitos que por sobre reactividad causada por la cascada inflamatoria generan disrupción de circuitos hipocampales y plasticidad neuronal.

También se dan proceso de disfunción neurovascular y lesión tisular directa por hipoxia, micro trombosis y respuesta de estrés programada.

La evolución del deterioro cognitivo en el síndrome post COVID es incierta, se requiere de más estudios para determinar si resuelve con el tiempo, cuales factores de riesgo se asocian a peor pronóstico.

Clínicamente se ha caracterizado el síndrome de niebla mental, este requiere mayor sistematización para su estudio y comprensión, pero se ha identificado como una posibilidad dentro de la evolución post COVID que explique los síntomas de deterioro cognitivo.

Monitorizar el déficit cognitivo en pacientes post-COVID se podría implementar en protocolo de seguimiento, de al menos de 6 meses en pacientes recuperados, y al momento del diagnóstico, sobre todo para aquellos que requirieron hospitalización, implementar medidas de prevención y estadiaje.

El COVID prolongado puede tener como una de sus presentaciones neuropsiquiátrica el deterioro cognitivo.

Se debe considerar la posibilidad de los síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome post COVID. La presentación mixta, es decir trastornos afectivos, trastorno de

estrés postrauma y el compromiso cognitivo como el caso en cuestión, dado lo complejo de alteraciones neurobiológicas y el impacto psicosocial de la pandemia.

Es necesario plantear estudios longitudinales para determinar la evolución a largo plazo, la relación con las diferentes variantes del virus y el efecto que tiene la vacunación en la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en COVID-19.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Berger, I., Werdermann, M., Bornstein, S. R., & Steenblock, C. (2019). The adrenal gland in stress – Adaptation on a cellular level. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 190, 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.006>
- Bogoch, I. I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M. U. G., & Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: Potential for international spread via commercial air travel. *Journal of Travel Medicine*, 27(2).
<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>
- Bohmwald, K., Gálvez, N. M. S., Ríos, M., & Kalergis, A. M. (2018). Neurologic alterations due to respiratory virus infections. In *Frontiers in Cellular Neuroscience* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386>
- Castanares-Zapatero, D., Chalon, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., Maertens de Noordhout, C., Primus-de Jong, C., Cleemput, I., & Van den Heede, K. (2022). Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. In *Annals of Medicine* (Vol. 54, Issue 1, pp. 1473–1487). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
- Cataldi, M., Pignataro, G., & Tagliatalata, M. (2020). Neurobiology of coronaviruses: Potential relevance for COVID-19. In *Neurobiology of Disease* (Vol. 143). Academic Press Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105007>
- CDC Museum COVID-19 timeline. (2023, March 15).
<https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022a). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. In *Brain, Behavior, and Immunity* (Vol. 101, pp. 93–135). Academic Press Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022b). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. In *Brain, Behavior, and Immunity* (Vol. 101, pp. 93–135). Academic Press Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>

- Chen, Y., Yang, W., Chen, F., & Cui, L. (2022). COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood–brain barrier dysfunction. In *Journal of Neuroinflammation* (Vol. 19, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02579-8>
- Cipolli, G. C., Alonso, V., Yasuda, C. L., Assumpção, D. de, Cachioni, M., Melo, R. C. de, Hinsliff-Smith, K., & Yassuda, M. S. (2023). Cognitive impairment in post-acute COVID-19 syndrome: a scoping review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *81*(12), 1053–1069. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1777115>
- Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., & Kivipelto, M. (2022a). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 18, Issue 5, pp. 1047–1066). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>
- Crivelli, L., Palmer, K., Calandri, I., Guekht, A., Beghi, E., Carroll, W., Frontera, J., García-Azorín, D., Westenberg, E., Winkler, A. S., Mangialasche, F., Allegri, R. F., & Kivipelto, M. (2022b). Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. In *Alzheimer's and Dementia* (Vol. 18, Issue 5, pp. 1047–1066). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/alz.12644>
- da Silva, S. J. R., do Nascimento, J. C. F., Germano Mendes, R. P., Guarines, K. M., Targino Alves da Silva, C., da Silva, P. G., de Magalhães, J. J. F., Vigar, J. R. J., Silva-Júnior, A., Kohl, A., Pardee, K., & Pena, L. (2022). Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infectious Diseases*, *8*(9), 1758–1814. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00204>
- DeDiego, M. L., Álvarez, E., Almazán, F., Rejas, M. T., Lamirande, E., Roberts, A., Shieh, W.-J., Zaki, S. R., Subbarao, K., & Enjuanes, L. (2007). A Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus That Lacks the E Gene Is Attenuated In Vitro and In Vivo. *Journal of Virology*, *81*(4), 1701–1713. <https://doi.org/10.1128/JVI.01467-06>
- Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourguoin, A., Lajoie, L., Dubé, M., & Talbot, P. J. (2019). Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? In *Viruses* (Vol. 12, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/v12010014>
- Desmarais, P., Weidman, D., Wassef, A., Bruneau, M.-A., Friedland, J., Bajsarowicz, P., Thibodeau, M.-P., Herrmann, N., & Nguyen, Q. D. (2020). The Interplay Between Post-traumatic Stress Disorder and Dementia: A Systematic Review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *28*(1), 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.08.006>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019–COVID-19. *Clinical Microbiology Reviews*, *33*(4). <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- Ferreira Caceres, M. M., Sosa, J. P., Lawrence, J. A., Sestacovschi, C., Tidd-Johnson, A., Rasool, M. H. U., Gadamidi, V. K., Ozair, S., Pandav, K., Cuevas-Lou, C., Parrish, M., Rodriguez, I., &

- Fernandez, J. P. (2022). The impact of misinformation on the COVID-19 pandemic. *AIMS Public Health*, 9(2), 262–277. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2022018>
- Fotuhi, M., Mian, A., Meysami, S., & Raji, C. A. (2020). Neurobiology of COVID-19. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 76, Issue 1, pp. 3–19). IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/JAD-200581>
- Frontera, J. A., Yang, D., Lewis, A., Patel, P., Medicherla, C., Arena, V., Fang, T., Andino, A., Snyder, T., Madhavan, M., Gratch, D., Fuchs, B., Dessy, A., Canizares, M., Jauregui, R., Thomas, B., Bauman, K., Olivera, A., Bhagat, D., ... Galetta, S. (2021). A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *Journal of the Neurological Sciences*, 426, 117486. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486>
- Fung, T. S., & Liu, D. X. (2019). Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annual Review of Microbiology*, 73(1), 529–557. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518-115759>
- Generoso, J. S., de Quevedo, J. L. B., Cattani, M., Lodetti, B. F., Sousa, L., Collodel, A., Diaz, A. P., & Dal-Pizzol, F. (2021). Neurobiology of COVID-19: how can the virus affect the brain? *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43(6), 650–664. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1488>
- Google Search. (2024, June 23). *Covid 19+neuropsychiatry+Costa Rica*.
- Gouraud, C., Botteman, H., Lahlou-Laforêt, K., Blanchard, A., Günther, S., Batti, S. El, Auclin, E., Limosin, F., Hulot, J.-S., Lebeaux, D., & Lemogne, C. (2021). Association Between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status After a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.725861>
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., Zou, W., Zhan, J., Wang, S., Xie, Z., Zhuang, H., Wu, B., Zhong, H., Shao, H., Fang, W., Gao, D., Pei, F., Li, X., He, Z., ... Leong, A. S. Y. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, 202(3), 415–424. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. In *Trends in Immunology* (Vol. 41, Issue 12, pp. 1100–1115). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Health Organization, W. (2021). *Guideline Clinical management of COVID-19 patients: living guideline, 18 November 2021*.
- Hurst, K. R., Kuo, L., Koetzner, C. A., Ye, R., Hsue, B., & Masters, P. S. (2005). A Major Determinant for Membrane Protein Interaction Localizes to the Carboxy-Terminal Domain of the Mouse Coronavirus Nucleocapsid Protein. *Journal of Virology*, 79(21), 13285–13297. <https://doi.org/10.1128/JVI.79.21.13285-13297.2005>

- Imai, Y., Kuba, K., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circulation Journal : Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 74(3), 405–410. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0045>
- Kaseda, E. T., & Levine, A. J. (2020). Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *The Clinical Neuropsychologist*, 34(7–8), 1498–1514. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>
- Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., Tong, Y. G., Shi, Y. X., Ni, X. B., Liao, Y. S., Li, W. J., Jiang, B. G., Wei, W., Yuan, T. T., Zheng, K., Cui, X. M., Li, J., Pei, G. Q., Qiang, X., ... Cao, W. C. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583(7815), 282–285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- Li, Y., Huang, X., Yu, I. T. S., Wong, T. W., & Qian, H. (2005). Role of air distribution in SARS transmission during the largest nosocomial outbreak in Hong Kong. *Indoor Air*, 15(2), 83–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2004.00317.x>
- Lippi, A., Domingues, R., Setz, C., Outeiro, T. F., & Krisko, A. (2020). SARS-CoV-2: At the Crossroad Between Aging and Neurodegeneration. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 35(5), 716–720. <https://doi.org/10.1002/mds.28084>
- Long, B., Carius, B. M., Chavez, S., Liang, S. Y., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2022). Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. In *American Journal of Emergency Medicine* (Vol. 54, pp. 46–57). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.01.028>
- Lu, X., Pan, J., Tao, J., & Guo, D. (2011). SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes*, 42(1), 37–45. <https://doi.org/10.1007/s11262-010-0544-x>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Marchi, M., Grenzi, P., Serafini, V., Capoccia, F., Rossi, F., Marrino, P., Pingani, L., Galeazzi, G. M., & Ferrari, S. (2023). Psychiatric symptoms in Long-COVID patients: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1138389>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, U. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and

immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

Mejia, C. R., Serna-Alarcón, V., Vilela-Estrada, M. A., Armada, J., Ubillus, M., Beraún-Barrantes, J., Álvarez-Risco, A., Del-Aguila-Arcenales, S., Davies, N. M., & Yáñez, J. A. (2023). Prevalence of post-traumatic stress disorder risk post-COVID-19 in 12 countries in Latin America: a cross-sectional survey. *Frontiers in Public Health*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1302694>

Ministerio de Salud. (2022, May 6). *Situación Nacional COVID-19*.
[Www.Ministeriodesalud.Go.Cr/Index.Php/Biblioteca-de-Archivos-Left/Documentos-Ministerio-de-Salud/Vigilancia-de-La-Salud/Normas-Protocolos-Guias-y-Lineamientos/Situacion-Nacional-Covid-19](http://www.Ministeriodesalud.Go.Cr/Index.Php/Biblioteca-de-Archivos-Left/Documentos-Ministerio-de-Salud/Vigilancia-de-La-Salud/Normas-Protocolos-Guias-y-Lineamientos/Situacion-Nacional-Covid-19).

Monje, M., & Iwasaki, A. (2022a). The neurobiology of long COVID. In *Neuron* (Vol. 110, Issue 21, pp. 3484–3496). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>

Monje, M., & Iwasaki, A. (2022b). The neurobiology of long COVID. In *Neuron* (Vol. 110, Issue 21, pp. 3484–3496). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006>

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021a). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615.
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021b). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615.
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>

Nasserie, T., Hittle, M., & Goodman, S. N. (2021). Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms among Patients with COVID-19: A Systematic Review. In *JAMA Network Open* (Vol. 4, Issue 5). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417>

Nath, A. (2020). Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*, 94(19), 809–810. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009455>

NICE. (2020, December 18). *COVID-19 rapid guideline: managing the long term effects of COVID-19*. [Www.Nice.Org.Uk/Guidance/Ng188/Chapter/1-Identification](http://www.Nice.Org.Uk/Guidance/Ng188/Chapter/1-Identification).

Nieto-Torres, J. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Castaño-Rodríguez, C., Fernandez-Delgado, R., Torres, J., Aguilera, V. M., & Enjuanes, L. (2015). Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*, 485, 330–339.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.010>

- OMS. (2021, October 6). *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-NCov-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
- OMS. (2023, December 22). *COVID-19 epidemiological update – 22 December 2023*. www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---22-december-2023.
- OPS. (2024). *Panel de Datos de COVID-19 en la Región de las Américas*. www.paho.org/en/covid-19-weekly-updates-region-americas.
- Orfei, M. D., Porcari, D. E., D’Arcangelo, S., Maggi, F., Russignaga, D., & Ricciardi, E. (2022). A New Look on Long-COVID Effects: The Functional Brain Fog Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, 11(19). <https://doi.org/10.3390/jcm11195529>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *Clinical management of COVID-19: Living guideline, 18 August 2023*.
- Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Reducción de los Riesgos de Deterioro Cognitivo y Demencia*.
- Pappenheimer, A. (1958). Pathology of infection with the JHM virus. *Journal of the National Cancer Institute*, 20(5), 879–891.
- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. In *Postgraduate Medical Journal* (Vol. 97, Issue 1147, pp. 312–320). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., & Cho, S. M. (2022). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. In *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 434). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Quan, M., Wang, X., Gong, M., Wang, Q., Li, Y., & Jia, J. (2023). *Post-COVID cognitive dysfunction: status and research recommendations for high-risk population*. www.nice.org.uk/guidance/
- Reynolds, J. L., & Mahajan, S. D. (2021). SARS-COV2 Alters Blood Brain Barrier Integrity Contributing to Neuro-Inflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology : The Official Journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*, 16(1), 4–6. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09975-y>
- Riedel, S., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Detrick, B., Mitchell, T., Sakanari, J., Hotez, P., & Mejia, R. (2020). Coronavirus. In *Jawetz, Melnick & Adelberg Microbiología Médica*, (Microbiología Médica).
- Riley, D. S., Barber, M. S., Kienle, G. S., Aronson, J. K., von Schoen-Angerer, T., Tugwell, P., Kiene, H., Helfand, M., Altman, D. G., Sox, H., Werthmann, P. G., Moher, D., Rison, R. A., Shamseer, L., Koch, C. A., Sun, G. H., Hanaway, P., Sudak, N. L., Kaszkin-Bettag, M., ... Gagnier, J. J. (2017). CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration

- document. *Journal of Clinical Epidemiology*, 89, 218–235.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>
- Schmitt, C. A., Tchkonja, T., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., Kirkland, J. L., & Lee, S. (2023). COVID-19 and cellular senescence. *Nature Reviews Immunology*, 23(4), 251–263.
<https://doi.org/10.1038/s41577-022-00785-2>
- Scott, J. C., Matt, G. E., Wrocklage, K. M., Crnich, C., Jordan, J., Southwick, S. M., Krystal, J. H., & Schweinsburg, B. C. (2015). A quantitative meta-analysis of neurocognitive functioning in posttraumatic stress disorder. *Psychological Bulletin*, 141(1), 105–140.
<https://doi.org/10.1037/a0038039>
- Steenblock, C., Todorov, V., Kanczkowski, W., Eisenhofer, G., Schedl, A., Wong, M. L., Licinio, J., Bauer, M., Young, A. H., Gainetdinov, R. R., & Bornstein, S. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 25, Issue 8, pp. 1611–1617). Springer Nature.
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-0758-9>
- Tang, G., Liu, Z., & Chen, D. (2022). Human coronaviruses: Origin, host and receptor. In *Journal of Clinical Virology* (Vol. 155). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105246>
- Tavares-Júnior, J. W. L., de Souza, A. C. C., Borges, J. W. P., Oliveira, D. N., Siqueira-Neto, J. I., Sobreira-Neto, M. A., & Braga-Neto, P. (2022). COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. In *Cortex* (Vol. 152, pp. 77–97). Masson SpA.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.04.006>
- Thompson, E. J., Williams, D. M., Walker, A. J., Mitchell, R. E., Niedzwiedz, C. L., Yang, T. C., Huggins, C. F., Kwong, A. S. F., Silverwood, R. J., Di Gessa, G., Bowyer, R. C. E., Northstone, K., Hou, B., Green, M. J., Dodgeon, B., Doores, K. J., Duncan, E. L., Williams, F. M. K., Walker, A. J., ... Steves, C. J. (2022). Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nature Communications*, 13(1), 3528.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>
- Trougakos, I. P., Stamatelopoulos, K., Terpos, E., Tsitsilonis, O. E., Aivalioti, E., Paraskevis, D., Kastiris, E., Pavlakis, G. N., & Dimopoulos, M. A. (2021). Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. In *Journal of Biomedical Science* (Vol. 28, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (n.d.).
- Woo, M. S., Malsy, J., Pöttgen, J., Seddiq Zai, S., Ufer, F., Hadjilaou, A., Schmiedel, S., Addo, M. M., Gerloff, C., Heesen, C., Schulze Zur Wiesch, J., & Friese, M. A. (2020). Frequent

- neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Communications*, 2(2). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260–1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Yang, H., & Rao, Z. (2021). Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. In *Nature Reviews Microbiology* (Vol. 19, Issue 11, pp. 685–700). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00630-8>
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. In *Infectious Diseases* (Vol. 53, Issue 10, pp. 737–754). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Zakia, H., Pradana, K., & Iskandar, S. (2023). Risk factors for psychiatric symptoms in patients with long COVID: A systematic review. *PLOS ONE*, 18(4), e0284075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284075>
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zubair, A. S., McAlpine, L. S., Gardin, T., Farhadian, S., Kuruvilla, D. E., & Spudich, S. (2020). Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. In *JAMA Neurology* (Vol. 77, Issue 8, pp. 1018–1027). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

Anexos

Resultados de laboratorios

Cuadro número 1 reporte de laboratorio, marcadores de inflamación. Fuente Expediente Digital único en Salud									
Laboratorio	Fecha reporte								
	2-jun	3-jun	4-jun	5-jun	6-jun	7-jun	9-jun	10-jun	11-jun
Dímero D (ng/ml)	491	539	551	734	1355	1117	1162	1043	865
Ferritina (ng/ml)	321,13	no	451,28	337,03	262,22	165,03	179,34	no	no
NT Pro-Péptido Natriurético B (pg/ml)	116	no	no	no	no	no	no	no	no
Troponina Ultrasensible (ng/ml)	0,003	no	no	no	no	no	no	no	no
Presepsina (pg/ml)	1104	no	375	604	620	no	no	no	no
LDH (U/L)	392	440	431	438	476	381	362	312	281
Proteína C reactiva (mg/dL)	26,62	27,09	17,27	7,53	3,64	1,78	0,76	0,86	0,44

Cuadro número 2 reporte de laboratorio, gases arteriales. Fuente Expediente Digital único en Salud					
Laboratorio	Fecha reporte				
	2-jun	3-jun	5-jun	7-jun	9-jun
pH	7,5	7,44	7,46	7,48	7,44
PO2 (mmhg)	54	55	69	67	67
pCO2 (mmhg)	29	28	32	35	34
Glucosa (mg/dl)	111	165	167	145	134
Lactato (mg/dl)	12	17	22	17	22
Sodio (mmol/L)	133	135	137	138	134
Potasio (mmol/L)	3,1	2,8	3,6	3,6	3,5
Cloruro (mmol/L)	104	106			

Cacio Iónico (mg/dl)	4,4	4,4	4,5	4,5	4,5
THb A (mg/dl)	12,7	11,8			
Hematocrito %	36	34	33	32	45
O2 sat %	92	91	95	94	94
O2Hb %	90,4	89			
COHb %	1	1,2			
MetHb %	0,6	1			
HHb %	8,1	8,8			
BE mmol/L	0,3	-4	-0,6	2,6	-0,5
HCO3 mmol/L	25	21,6	24,4	26,9	24,4
FIO2 %	21	21	21	32	24

**Cuadro número 3 reporte de laboratorio, función renal, electrolitos.
Fuente Expediente Digital Único en Salud**

Laboratorio	fecha reporte								
	2-jun	3-jun	4-jun	5-jun	6-jun	7-jun	9-jun	10-jun	11-jun
Nitrogeno Ureico (mg/dL)	10,2	10,9	17,7	30,5	26,3	26	28,9	27,2	28,7
Creatinina sérica (mg/dL)	0,96	0,88	0,73	0,9	0,76	0,72	0,87	0,79	0,84
Sodio (mmol/L)	136,3	138,7	143		142,4	140,7	137,8	137,9	136,4
Potasio (mmol/L)	3,45	3,41	3,64		4,02	4,01	3,84	3,71	3,49
Cloruro (mmol/L)	100,9	103,2	105,9		106,1	104,9	100	102	101,4
Calcio (mg/dL)	8,7	8,2	8,5		8,4	8,3	8,6	8,8	8,5
Magnesio (mg/dL)	1,82	1,81	1,97		2,01	1,93		2,13	1,96
Fósforo (mg/dL)	2,4	1,6	3,5		3,8	3,4		2,7	2,9

**Cuadro número 4 reporte de laboratorio, pruebas de función hepática.
Fuente Expediente Digital Único en Salud**

Laboratorio	Fecha reporte				
	3-jun-21	6-jun-21	7-jun-21	9-jun-21	10-jun-21
Proteínas totales (g/dL)	6,3	6,2	5,8	6,5	6,7
Albúmina (g/dL)	3,13	3	2,88	3,25	3,43
Globulinas séricas (g%)	3,17	3,2	2,92	3,25	3,27
Relación albúmina/globulina	0,9873817	0,9375	0,9863014	1	1,04893
ALP (IU/L)	106	81	67	77	74

Alanino aminotransferasa (IU/L)	30	45	49	49	59
Asparto aminotransferasa (U/L)	37	47	31	32	36
Gama glutamil transferasa (U/L)	39	61	61	65	69
Bilirrubina total (mg/dL)	0,41	0,58	0,53	0,6	0,55
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,26	0,41	0,43	0,51	0,45
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,15	0,17	0,1	0,09	0,1

Cuadro número 5 reporte de laboratorio, hemograma y coagulación.									
Fuente Expediente Digital Único en Salud									
Laboratorio	Fecha de reporte								
	2-jun	3-jun	4-jun	5-jun	6-jun	7-jun	9-jun	10-jun	11-jun
Recuento de eritrocitos (10 ⁶ /UI)	3,87	3,82	3,8	3,55	3,95	3,88	4,71	4,68	4,18
Hemoglobina (g/dL)	11,4	11,2	11,3	10,7	11,7	11,7	14,1	14,1	12,5
Hematocrito %	33,5	32,2	32,3	30,5	33,7	32,7	39,4	39,3	35,1
Promedio de la concentración de la hemoglobina corpuscular media (g/dL)	34	34,8	35	35,1	34,7	35,8	35,8	35,9	35,6
Promedio volumen corpuscular (fL)	86,6	84,3	85	85,9	85,3	84,3	83,7	84	84
Promedio de la hemoglobina corpuscular (pg)	29,5	29,3	29,7	30,1	29,6	30,2	29,9	30,1	29,9
Ancho de Distribución de los Eritrocitos (%)	11,9	12,2	12,2	12,4	12	11,7	11,7	11,8	11,9
Recuento de plaquetas (uL)	2990 00	32900 0	38100 0	39300 0	4400 00	4250 00	5880 00	5790 00	4260 00
Recuento de leucocitos (uL)	1523 0	16680	21860	13910	1075 0	1131 0	1496 0	1480 0	1247 0
Polimorfonucleares neutrófilos (%)	90	84	73	81	73	66	45	62	75
Linfocitos (%)	10	7	2	12	14	15	24	26	15
Monocitos (%)	0	6	2	5	9	18	12	7	9
Eosinófilos (%)	0	0	1	0	0	1	1	0	1
Basófilos (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bandas (%)	0	3	22	2	4	0	10	3	0

Neutrófilos # (/uL)	1370 7	14011 ,2	15957 ,8	11267 ,1	7847, 5	7464, 6	6732	9176	9352, 5
Linfocitos # (/uL)	1523	1167, 6	437,2	1669, 2	1505	1696, 5	3590, 4	3848	1870, 5
Monocitos # (/uL)	0	1000, 8	437,2	695,5	967,5	2035, 8	1795, 2	1036	1122, 3
Eosinófilos # (/uL)	0	0	218,6	0	0	113,1	149,6	0	124,7
Basófilos # (/uL)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bandas # (/uL)	0	500,4	4809, 2	278,2	430	0	1496	444	0
Tiempo de Protrombina (seg)	19,1	17,6	17,8	no	no	14,1	12,8	12,8	12,4
Porcentaje de Actividad TP (%)	49	56	55	no	no	77	90	90	95
Indice Internacional Normal (INR)	1,51	1,5	1,51	no	no	1,2	1,09	1,09	1,06
TP Ratio (R)	1,52	1,5	1,52	no	no	1,21	1,09	1,09	1,06
Tiempo parcial de tromboplastina (seg)	48,1	41,8	34,6	no	no	33,6	30,1	31,7	31