

# Depresión como alteración neurológica en pacientes con síndrome post COVID-19: Una revisión sistemática

**Depresion as a neurological manifestation in patients with post-COVID-19 syndrome: A systematic review**

Ana S. González-Rosas<sup>a</sup>, Adriana M. Rivera-Durán<sup>a</sup>, Fabián G. Martínez-Verdeja<sup>a</sup>, Oscar S. Domínguez-Cervantes<sup>a</sup>, María G. Zavala-Cerna<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad Académica Cienicas de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara;  
[asofia.gonzalez@edu.uag.mx](mailto:asofia.gonzalez@edu.uag.mx), [adriana.rivera@edu.uag.mx](mailto:adriana.rivera@edu.uag.mx), [fabian.gonzalo.de.martinez@edu.uag.mx](mailto:fabian.gonzalo.de.martinez@edu.uag.mx),  
[oscar.dominguez@edu.uag.mx](mailto:oscar.dominguez@edu.uag.mx), [maria.cerna@edu.uag.mx](mailto:maria.cerna@edu.uag.mx)

\* autor por correspondencia: [maria.cerna@edu.uag.mx](mailto:maria.cerna@edu.uag.mx). Av. Patria 1201, Jardines Universidad Zapopan, Jal. México.

## RESUMEN

Se ha reportado un incremento en el número de casos con persistencia de algún síntoma posterior a la infección aguda por SARS-CoV-2, denominado por el NICE (Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención) como síndrome post COVID-19, éste se asocia con altas tasas de síntomas neuropsiquiátricos, lo que sugiere un efecto del COVID-19 a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo, hasta el momento no existe una descripción clara sobre tal efecto y por lo tanto no existen guías de tratamiento para pacientes que experimentan este síndrome o pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas en este contexto. El objetivo de esta revisión es analizar la información disponible sobre la asociación entre la presencia de depresión en el síndrome post COVID-19, además de describir el proceso fisiopatológico.

Para la presente revisión se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, con las palabras clave COVID-19, Depresión, Síndrome post-COVID-19 y SARS-CoV-2. Para su elaboración se siguieron las guías extendidas PRISMA para revisiones enfocadas. Como hallazgos importantes, los sobrevivientes de COVID-19 severo tienen mayores tasas de depresión. Entre los factores predictores para el desarrollo de depresión post-COVID-19 están: edad avanzada, mayor duración de estancia intrahospitalaria, gravedad de los síntomas y duración de la enfermedad. Si bien la patogénesis de la depresión en el síndrome post COVID-19 es desconocida, se reconocen como principales asociados a su desarrollo, la respuesta inflamatoria mediada por citocinas, así como cambios en los neurotransmisores.

**Palabras clave:** COVID-19; Depresión; Síndrome post-COVID-19; SARS-CoV-2

## ABSTRACT

An increase in the number of cases with persistence of symptoms following acute SARS-CoV-2 infection, known as post-COVID-19 syndrome has been acknowledge by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). This syndrome is associated with high rates of neuropsychiatric symptoms, suggesting an effect of COVID-19 on the central nervous system. However, a clear description of such an effect is currently lacking, and therefore there are no treatment guidelines for patients experiencing this syndrome or patients with neuropsychiatric manifestations in this context. Hence, the aim of this review is to analyze the available information regarding the association between the presence of depression in post-COVID-19 syndrome and

describe the physio pathological process.

For the completion of this review, a search was conducted in the PubMed database using the keywords COVID-19, Depression, Post-COVID-19 syndrome, and SARS-CoV-2. The review was conducted according to the extended PRISMA guidelines for focused reviews. As significant findings, we identified that survivors of severe COVID-19 have higher rates of depression. Among the predictive factors for the development of post-COVID-19 depression are advanced age, longer hospital stays, symptom severity, and disease duration. While the pathogenesis of depression in post-COVID-19 syndrome is unknown, the main contributors to its development are recognized as cytokine-mediated inflammatory response and changes in neurotransmitters.

**Keywords:** COVID-19, depression, Post-COVID-19 syndrome.

---

## 1. Introducción

La COVID-19, es una enfermedad infecciosa, causada por el virus SARS-CoV-2, con variabilidad en las manifestaciones clínicas desde un cuadro gripal hasta un síndrome respiratorio agudo severo. Esta enfermedad fue una causa importante de morbilidad en todo el mundo desde su identificación en diciembre del 2019 en Wuhan, China (Roda et al., 2022), hasta el término de la pandemia declarado el 5 de mayo de 2023. Desde el inicio de la pandemia hasta septiembre del 2022, se registraron más de 612 millones de casos y al menos 6.5 millones de defunciones (Edouard Mathieu, 2020).

Existe evidencia sobre la persistencia de síntomas de COVID-19 luego de la recuperación de la infección aguda, a pesar de la eliminación del virus en el cuerpo. Hasta el momento no existe un consenso sobre el nombre y la definición de esta condición; sin embargo, se le han atribuido diversos nombres como síndrome post-COVID, COVID-19 crónico, secuelas post-agudas del SARS-CoV-2, y long-COVID (Batiha et al., 2022). El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención en Inglaterra (NICE) lo define como la presencia de signos y síntomas nuevos y/o persistentes por más de 12 semanas, después de la infección por SARS-CoV-2 (Maiden et al., 2022). La OMS, lo define como la continuación o desarrollo de nuevos síntomas 3 meses después de iniciar con la infección por SARS-CoV-2 y con permanencia por al menos 2 meses sin ninguna otra explicación aparente; mientras que los centros para el control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) lo definen como un paraguas para una diversidad de afectaciones físicas y mentales que están presentes por más de 4 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2. Este mismo organismo ha estimado que hasta el 7.5% de la población adulta de los E.E.U.U. tiene síntomas relacionados al SPC; además, se estima que >70% de los sobrevivientes a la COVID-19, tendrán múltiples complicaciones en uno o más órganos y hasta el 50% podrán desarrollar SPC (Havervall et al., 2021; Writing Committee for the et al., 2021).

El síndrome post-COVID-19 (SPC) incluye alteraciones en el sistema musculoesquelético, dolor en el pecho, fatiga, disnea, dolor articular, dolor de cabeza, disfunción cognitiva, depresión e insomnio (The, 2020). También se ha identificado la presencia de trastornos de salud mental en asociación al SPC (Cacciatore et al., 2022). La manifestación neuropsiquiátrica más frecuente es la depresión, la cual se reporta entre 18-40% de los pacientes, evidente desde el tercer mes hasta un año después de la infección aguda de COVID-19; adicionalmente, la ocurrencia de depresión fue mayor en el género masculino que en el género femenino, 56% y 44%, respectivamente (Jawad et al., 2021; Mazza et al., 2022).

El trastorno depresivo se caracteriza por la presencia de sentimientos de desesperanza, aislamiento social, trastornos del sueño, entre otros, y estos síntomas pueden presentarse después de una recuperación parcial (Mazza et al., 2022). En relación al desarrollo de la depresión, se han descrito alteraciones en el hipocampo y reducción neuronal (Mohammadkhaniyadeh & Nikbakht, 2021). Sin embargo, esto no se ha confirmado en el contexto del SPC, mayormente porque aún se desconoce su fisiopatología (Hallek et al., 2023). Algunos de los factores relacionados con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 podrían explicar la presencia de depresión, tal es el caso de la actividad inflamatoria conocida como “tormenta de citocinas”, sin embargo, el cambio y la afectación al

sistema nervioso central no está muy bien caracterizada (Rodríguez-Quiroga et al., 2020).

La depresión es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. En consecuencia, los síntomas depresivos y la depresión clínicamente significativa en el síndrome post-COVID-19 pueden tener implicaciones graves relacionadas con la calidad de vida y funcionalidad (Carod-Artal & García-Monco, 2021).

Para establecer el diagnóstico de depresión como parte del síndrome post COVID-19 es necesario tomar en cuenta los criterios del DSM-V trastorno depresivo o DSM-5-TR para trastorno depresivo mayor. Para tal efecto se evalúa la presencia de 5 o más síntomas, durante un período de 2 semanas y que además representen un cambio en relación a la funcionalidad previa del sujeto; por lo que es necesario interrogar intencionalmente sobre la presencia de un estado de ánimo deprimido, disminución importante del interés o placer por todas o casi todas las actividades, pérdida o aumento de peso sin hacer dieta o disminución o aumento del apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse y pensamientos de muerte recurrente. Además, es necesario descartar la presencia de alguna otra afección médica, mediante la búsqueda de alteraciones adicionales en la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio (Messent, 2013).

El objetivo de esta revisión enfocada, es recopilar información sobre la incidencia de depresión como parte del síndrome post COVID-19, enfocado principalmente en los mecanismos fisiopatológicos. El conocimiento generado a partir de esta revisión podría ser útil para los médicos de primer contacto y la posibilidad de establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno.

## 2. Materiales y métodos

Esta revisión se hizo tomando en cuenta las guías de PRISMA (Page et al., 2022). Se realizó una primera búsqueda en la base de datos de PubMed en agosto del 2022 y se incluyeron todos los estudios publicados entre el 1 de enero del 2020 y julio del 2022. Para la búsqueda específica se empleó la combinación de palabras: “post COVID-19” AND “depression”. Se encontraron en total 270 artículos, de los cuáles se incluyeron 33. El título y resumen de cada artículo identificado se examinaron según su relevancia de acuerdo con los criterios de selección preestablecidos. Después de la selección inicial, se evaluó la elegibilidad de los 33 artículos por el contenido completo de su texto, finalmente se incluyó el análisis completo de 16 artículos.

Se realizó una segunda búsqueda con la finalidad de encontrar un mayor número de artículos que contribuyan al esclarecimiento de la fisiopatología del desarrollo de depresión y otras manifestaciones neurológicas en el SPC. Para esta búsqueda se utilizó la combinación de palabras: “Blood brain barrier” AND “post COVID-19”; se encontraron un total de 51 artículos, de los cuáles sólo se incluyeron 23 para ser examinados de acuerdo con el título y resumen; después se evaluó pertinencia por el contenido completo del texto de cada artículo, lo que permitió agregar el análisis de 12 artículos más.

Las herramientas de sistematización se emplearon para la selección correcta de los artículos a elegir para la presente revisión, incluyendo los siguientes criterios: 1) artículos en inglés, 2) estudios en humanos con diseño de casos y controles, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Una vez que varios artículos se eliminaron al no cumplir con los criterios de selección, se procedió a analizar el título y resumen de cada artículo, en este proceso algunos artículos fueron eliminados debido a: 1) no contener información relacionada con depresión clínica significativa en el contexto de infección por SARS-CoV-2 y en la segunda búsqueda se eliminaron los estudios que no abordaban fisiopatología relacionada con la barrera hematoencefálica.

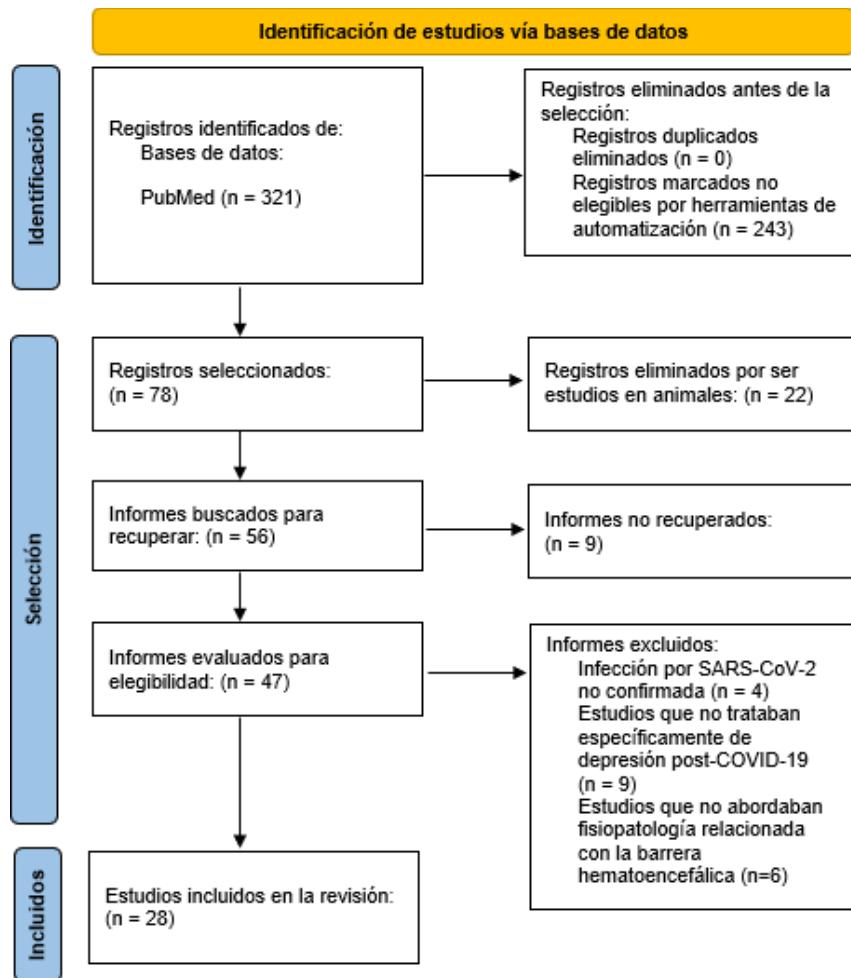


Figura 1. Diagrama de flujo para estudios de revisión sistemática PRISMA 2020.

### 3. Resultados y discusión

Se incluyeron en el estudio 28 artículos de los cuales 15 fueron revisiones sistemáticas, 1 metaanálisis, 11 estudios observacionales, de los cuales 3 fueron de cohortes prospectivas y 2 retrospectivos y un estudio más tenía diseño de casos y controles. Los principales temas que se abordaron en los artículos estaban relacionados con cuestiones epidemiológicas y fisiopatológicas, principalmente sobre la prevalencia de la depresión como secuela o alteración neuropsiquiátrica del síndrome post COVID-19 y sobre la fisiopatología de SARS-CoV-2 y su relación con la barrera hematoencefálica. En la mayoría de los artículos analizados en esta revisión se concordó que la incidencia de depresión fue mayor en pacientes que estuvieron hospitalizados durante la fase aguda de la infección por COVID-19, así como también en los adultos mayores. Se encontró que los síntomas moderados de depresión eran más comunes entre estos pacientes, siendo en menor cantidad los que tenían síntomas graves. La mayoría de los artículos revisados concordaron que la prevalencia e incidencia de depresión post COVID-19 fue mayor en las mujeres, excepto un artículo observacional, que concluyó que la incidencia de depresión era ligeramente mayor en el grupo de hombres entrevistados.

### Discusión

#### Epidemiología de la depresión asociada al COVID-19

Los síntomas del síndrome post COVID-19 pueden presentarse a menudo superpuestos, y fluctúan con el tiempo. La aparición de brotes puede ser común, con afectación de diversos sistemas,

incluyendo el sistema cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, musculoesquelético, metabólico, renal, dermatológico, otorrinolaringológico y hematológico.

En relación con el sistema neurológico, las manifestaciones psiquiátricas son frecuentes, sin embargo, existe información conflictiva al momento de establecer su prevalencia. Estas discrepancias están relacionadas con la forma de identificación de síntomas relacionados con depresión o ansiedad. Un metaanálisis estableció que la depresión es prevalente en un 19,5% de los casos, y que, durante la fase de convalecencia, la prevalencia de depresión podría mantenerse hasta en un 14.9%, además de trastornos de ansiedad en un 14.8% (Carod-Artal, 2021).

Sin embargo, otras revisiones, en donde únicamente se identificó la presencia de depresión clínicamente significativa y/o síntomas depresivos graves (de acuerdo con criterios del DSM-V), reportó que la frecuencia de síntomas depresivos por más de 12 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2 varió entre el 3 al 12%. Sin embargo, la frecuencia de depresión 6 meses y medio después del alta hospitalaria en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada fue de 27% para síntomas depresivos moderados y del 5% para síntomas depresivos severos (Renaud-Charest et al., 2021).

En su estudio, Asmaa Azizi et al., buscaron estimar la prevalencia de trastornos mentales entre un grupo de sobrevivientes de COVID-19, 3 meses después del término de su estancia intrahospitalaria, mediante un estudio con diseño de casos y controles; el cual reportó un incremento significativo en los sobrevivientes para depresión y ansiedad comparado con el grupo control ( $p<0.001$ ) (Azizi et al., 2022).

Posteriormente, otro estudio analizó a un grupo de 239 pacientes con diagnóstico de COVID-19 y se hizo seguimiento de los síntomas de ansiedad hasta los seis meses después del inicio de los síntomas relacionados con COVID-19. Se compararon pacientes hospitalizados y no hospitalizados. Se utilizó la escala Hospital Anxiety and Depression (HADS), a los 3 y 6 meses después del inicio de la COVID-19. Los síntomas de depresión permanecieron en 46.9% (112/239) a los tres meses y se mantuvo alta a los seis meses de seguimiento mostrando síntomas en un 40.6%. Los pacientes no hospitalizados informaron un nivel similar de síntomas de ansiedad y depresión en comparación con los pacientes hospitalizados en los seguimientos a tres y seis meses (Houben-Wilke et al., 2022).

### **Factores de riesgo para desarrollo de depresión en pacientes con COVID-19**

Un estudio con diseño de casos y controles, encontró que una edad mayor a 40 años, la presencia de comorbilidades como DT2 y enfermedades renales, una estancia hospitalaria prolongada y la gravedad de los síntomas de COVID-19, además de haber recibido cloroquina como parte del tratamiento, fueron todos factores asociados a la presencia de ansiedad y depresión en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Azizi et al., 2022).

Por otro lado, un estudio con diseño retrospectivo que incluyó 30 pacientes con secuelas post-agudas secundarias a infección por COVID-19, reveló que la mitad de los pacientes tenía un diagnóstico previo de depresión frecuentemente combinado con ansiedad. Además, dos terceras partes de los pacientes tuvieron fatiga y afección cognitiva con pérdida en la memoria y discurso lento. Algunos de los factores de riesgo identificados en la gran mayoría de estos pacientes incluían: edad avanzada, la presencia de enfermedades comórbidas preexistentes, sobre todo depresión y la falta de actividades sociales y ocupacionales (Farooqi et al., 2022).

### **Mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de depresión en el Síndrome Post COVID-19.**

Las implicaciones neurológicas pueden ser resultado de la infección por SARS-CoV-2 o como manifestación post infección. Los mecanismos implicados en el daño al sistema nervioso central pueden ser consecuencia de la invasión directa o como consecuencia del daño mediado por la inflamación aunado a mecanismos trombóticos e hipóxicos. A continuación, se proveen detalles de cada uno de estos dos mecanismos.

#### **Mecanismos relacionados con invasión directa al SNC.**

La invasión al SNC puede facilitarse por invasión y propagación neuronal directa o por vía

hematógena secundario a una disrupción de la barrera hematoencefálica y promovida por la lentitud con la que fluye la sangre en los capilares cerebrales, facilitando la unión del SARS-CoV2 a los receptores de ACE2 presentes en el endotelio, entrando así fácilmente a tejidos como la médula oblongada la cual regula funciones cardiorrespiratorias (Kumar et al., 2022). El virus también podría invadir el SNC, mediante interacción con órganos circunventriculares, que son estructuras altamente vascularizadas alrededor del tercer y cuarto ventrículo, que se caracterizan por sus capilares altamente permeables (Haidar et al., 2022).

#### A. Vía de invasión neuronal.

Después de ingresar a través de gotitas que contienen SARS-CoV 2 en la cavidad nasal, el epitelio olfatorio que hay en dicho lugar contiene neuronas sensoriales olfatorias, células basales, cilios epiteliales y glándulas de Bowman para la secreción de moco y el equilibrio electrolítico homeostático. Las células basales horizontales (HBC) del epitelio olfatorio están unidas directamente a la lámina basal y son progenitoras de las neuronas sensoriales olfativas (OSN), Las HBC maduran a OSN amielínicas bipolares y luego penetran en la placa cribosa y acceden al bulbo olfatorio a través de una ruta sináptica, que posteriormente el virus podría infectar, debido a que expresan receptores ACE2. Las células mitrales del bulbo olfatorio que están conectadas con varias partes del cerebro podrían facilitar la infección de otras regiones susceptibles del sistema nervioso incluida la corteza, corteza mesolímbica, hipocampo, amígdala y finalmente el tronco encefálico (Mahboubi Mehrabani et al., 2022).

Se describió un mecanismo de propagación denominado transporte axonal rápido (FAT), que el virus utiliza principalmente para propagarse a lo largo de las células neuronales. Este mecanismo se observó posterior a la endocitosis del virus en neuronas periféricas, mediante la formación de endosomas que posteriormente experimentaron lisis, el virus entonces, experimenta un tráfico retrógrado hacia el cuerpo celular y el núcleo a través de microtúbulos axónicos, utilizando proteínas motoras dependientes de microtúbulos quinesina para la vía anterógrada y dineína para transporte axonal retrógrado (Mahboubi Mehrabani et al., 2022).

Además del nervio olfativo, el virus podría utilizar otros nervios periféricos para llegar al SNC y al tronco encefálico, incluida la red pulmonar y el sistema nervioso entérico (SNE) a través del nervio vago.

La neuropilina 1 (NRP1) y ACE2 se expresan en gran medida en el tracto gastrointestinal; tanto las neuronas intestinales como células de la glía expresan ACE2, además de la serin proteasa de transmembrana 2 (TMPRSS2); por lo que estas células son susceptibles de ser infectadas por SARS-CoV-2. La red neuronal entérica está conectada directamente con el SNC a través del nervio vago parasimpático que surge del cerebro posterior y las fibras nerviosas simpáticas que surgen de la columna vertebral. Sin embargo, aún no hay pruebas suficientes sobre la capacidad de propagación transneuronal del SARS-CoV-2 en el eje intestino-cerebro; por lo que, considerando la distancia anatómica de los nervios olfatorios al SNC, se puede sugerir cómo la principal vía de diseminación neural (Haidar et al., 2022).

Una ruta de neuro invasión adicional descrita es a través del nervio trigémino, la cual ocasiona cambios en la perfusión cerebral, vida útil neuronal y metabolismo microglial, lo que en conjunto con el óxido nítrico, estrés oxidativo y citocinas, activan las vías metabólicas centrales capaces de impulsar la neurotransmisión, conduciendo a una muerte neuronal mediada por excitotoxicidad no deseada, disminuyendo los niveles y la función de neurotransmisores como la dopamina, serotonina y norepinefrina. Esta neuro invasión modifica la expresión de los genes que regulan la neurotransmisión excitatoria (VAMP2, SNAP25 y ATP6), resultando en la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos de COVID-19 (Mendonca et al., 2022).

#### B. Vía de invasión hematógena

Otra posible ruta de infección es la hematógena. Los mecanismos propuestos para este tipo de infección son mediante el cruce directo de la barrera hematoencefálica o de manera indirecta al ser fagocitado por células del sistema inmune que posteriormente penetran al SNC.

La barrera hematoencefálica es una de las protecciones para evitar la entrada de agentes patógenos

al sistema nervioso central (SNC), compuesto por células endoteliales, astrocitos, microglía y neuronas, que actúan en conjunto, sin embargo, en situaciones proinflamatorias como las provocadas por el SARS-CoV-2 la homeostasis de dicha barrera se ve alterada, de esta manera facilitando la entrada del virus.

Para confirmar la ruptura de la barrera hematoencefálica, Jarius et al., hicieron un análisis retrospectivo de 150 punciones lumbares en 127 pacientes adultos con COVID-19 confirmado mediante PCR y síntomas neurológicos. Se excluyeron del estudio a pacientes con enfermedades inflamatorias preexistentes que se conoce que causan alteración del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se utilizó el cociente LCR/álbumina sérica (gr/dL) para evaluar la función de la barrera hematoencefálica, en el 50.9% de las muestras se encontró un cociente elevado, indicando mayor disfunción de la barrera hematoencefálica. Se evaluaron los niveles del tiempo de protrombina (TP) en LCR y se encontró que en 52.6% de las muestras se mantuvo elevado por más de 14 días, posterior al inicio de los síntomas. En 56.3% de las muestras se encontró pleocitosis de polimorfonucleares; y en 120 de las muestras analizadas, los niveles de IgG se encontraban elevados, además se encontró elevación de IL-6, sobre todo en los pacientes con pleocitosis de polimorfonucleares. Se concluyó que el perfil del LCR en pacientes con COVID-19 y síntomas neurológicos se caracteriza principalmente por la disruptión de la barrera hematoencefálica en ausencia de inflamación intratecal, compatible con endoteliotipia cerebroespinal. La disfunción persistente de la barrera hematoencefálica y los niveles elevados de citocinas pueden contribuir tanto a los síntomas agudos, como al síndrome post COVID-19 (Jarius et al., 2022).

Una vez en el SNC, el SARS-CoV-2 puede infectar células mediante la interacción de la proteína viral (S) y los receptores del huésped, dentro de los cuales se encuentra el receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), la neuroliptina-1, integrinas y serín proteasas transmembrana: Serina 2 y Serina 4 (TMPRSS2 y TMPRSS4) (Cardenas et al., 2022).

En SNC las células que expresan estos receptores incluyen: neuronas, células de la microglia, astrocitos, células del tálamo, cerebelo y los núcleos del tronco encefálico (Balcom et al., 2021; Cardenas et al., 2022).

Una infección sistémica exacerbada da lugar a una liberación masiva de mediadores inflamatorios, incluidas citocinas, quimiocinas, interleucinas y anticuerpos, que provocan un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo tanto, su permeabilidad se correlaciona con la gravedad de la COVID-19 y el daño orgánico (Sodagar et al., 2022).

Además de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas, considerada como la responsable de la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos, la ruptura de la barrera hematoencefálica, así como anomalías de la coagulación, contribuyen en el desarrollo de los síntomas a largo plazo (Kumar et al., 2022).

Independientemente de la ruta de entrada, ya sea neuronal o hematógena a través de la disruptión de la barrera hematoencefálica, no cabe duda sobre la capacidad del virus para infectar células del sistema nervioso central (SNC) lo que favorece el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos.

### Mecanismos mediados por inflamación

Cuando se produce la replicación viral, se liberan patrones moleculares asociados al daño, que inducen estados inflamatorios en las células infectadas y tejidos adyacentes; las principales citocinas involucradas en este proceso exacerbado son el TNF- $\gamma$ , INF- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; estas citocinas finalmente potencian la activación de las células del sistema inmunitario, creando un ciclo de aumento y perpetuación de la inflamación (Balcom et al., 2021; da Silva Junior et al., 2022). Esta reacción denominada previamente como tormenta de citocinas, tendrá un efecto en el eje hipotálamo, hipófisis, suprarrenal. Los mediadores inflamatorios periféricos como las citocinas, quimiocinas y los reactantes de fase aguda, llegan al sistema nervioso central activando la microglía la cual libera TNF a, IL-6, IL-1B, óxido nítrico, prostaglandina E2 y radicales libres, las citocinas proinflamatorias además incrementan el estrés oxidativo que causa daño a la membrana celular (Carod-Artal, 2021; Shi et al., 2020).

La infección de células del sistema nervioso central, podrían relacionarse además con la presencia de cambios en la síntesis, liberación y recaptura de los neurotransmisores: la serotonina, dopamina y

glutamato. La serotonina (5-HT) tiene un papel muy importante en la regulación del estado de ánimo; niveles bajos se asocian a un estado de ánimo alterado, ansiedad y susceptibilidad a depresión. Para llevar a cabo la síntesis de serotonina se requiere de oxígeno como sustrato, una limitación en la biodisponibilidad del oxígeno podría limitar la producción de 5-HT. Durante la infección por COVID puede haber limitación en la disponibilidad del oxígeno, pero además como resultado de los procesos inflamatorios propios de la enfermedad, la presencia de citocinas inflamatorias en cerebro, específicamente TNF- $\alpha$  e IL-1 pueden ocasionar cambios en la neurotransmisión y producción de 5-HT, además de otros neurotransmisores. El mecanismo por el cual las citocinas inflamatorias reducen los niveles de serotonina involucra la conversión de su precursor, el triptófano, en quineurina. El metabolismo de la quinurenina, a su vez, reduce la liberación de glutamato y dopamina, implicados en el mecanismo de la depresión (Ostergaard, 2021).

Los factores estresantes en el curso de la enfermedad también juegan un papel importante en la patogénesis de los síntomas depresivos; la cuarentena, la incertidumbre sobre el futuro, pueden contribuir a los síntomas depresivos, el estrés psicológico mantenido, provoca cambios sobre los niveles de glucocorticoides afectando al sistema inmune, es por ello que en estudios previos se identificaron biomarcadores para depresión en infección post COVID-19, que más bien son reflejo de una respuesta inmune alterada, entre ellos está la cuenta de leucocitos, IL-1B, IL-10 (Mazza et al., 2022; Vanderheiden & Klein, 2022).

Otro biomarcador de nuevo inflamación, especialmente descrito durante la infección por COVID-19, es la elevación en suero y tejido pulmonar de Eotaxina 1 (CCL11), el cual es un agente quimiotáctico para los eosinófilos, que además promueve su desgranulación con consecuente liberación de neurotoxina derivada de eosinófilos. Las CCL11, se produce como respuesta a la presencia de IL-4, IL-10, IL-13, factores del complemento y complejos inmunitarios. La fuente celular de CCL11 son principalmente eosinófilos, células T, B, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, condrocitos, microglía, queratinocitos y células de músculo liso. CCL11 puede transportarse al cerebro y cruzar la barrera hematoencefálica; ahí se ha descrito una consecuente reducción en la neurogénesis, en pacientes que sufren trastornos psiquiátricos como la depresión (Nazarinia et al., 2022).

En relación con la respuesta neuroinflamatoria durante la COVID-19, también se ha evaluado la vía triptófano-quinurenina (TKP), ya que desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria. La infección por SARS-CoV-2 se asocia con una alteración del metabolismo del triptófano-quinurenina, que aumenta los metabolitos neurotóxicos como el ácido quinolínico (QA) y la 3-hidroxiquinurenina (3-HK) y disminuye los metabolitos neuro protectores como el ácido quinurénico (KA); esto sugiere que la desregulación de esta vía puede estar implicada en una variedad de trastornos psiquiátricos, incluido el trastorno depresivo mayor posterior a la infección por SARS-CoV-2 (Kucukkarapinar et al., 2022).

Durante la COVID-19, se observó una muerte temprana de eritrocitos, lo cual promueve el aumento en la producción de péptidos derivados de hemoglobina (HDP), los cuales, según la evidencia, son capaces de controlar la cognición, memoria, ansiedad y los comportamientos de depresión. Durante la etapa aguda de la infección, la morfología de los eritrocitos se ve alterada, persistiendo la deformación celular durante la fase de recuperación post COVID-19, aumentando las probabilidades de afectar la microcirculación cerebral, así como la estructura y función de la hemoglobina, provocando la muerte prematura de los eritrocitos por oxidación y mecanismos inflamatorios, induciendo la liberación excesiva de HDP (Mendonca et al., 2022).

A pesar de que hasta la fecha no existen datos sobre la participación de las HDP en la neuropatología asociada a COVID-19, se sabe que las HDP ejercen efectos sobre los receptores opioides en el endotelio que les permite modular su efecto vasomotor, adicionalmente están implicadas con la cinética de varias enzimas, incluidas enzimas que regulan la liberación de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina, dopamina y glutamato, cuyo desequilibrio subyace a las manifestaciones clínicas de la COVID-19 y comportamientos depresivos (Mendonca et al., 2022).

Otro hallazgo importante en relación con la persistencia de una respuesta inflamatoria en asociación con alteraciones neurológicas en el SPC es la presencia de monocitos circulantes en LCR. La expansión de monocitos proinflamatorios es necesaria para el control de la infección viral y la

persistencia de estos se correlaciona con el desarrollo de secuelas agudas relacionadas a la infección por SARS-CoV-2. Los monocitos son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, la activación del inflamósoma y la muerte piroptótica de estos también contribuye a la inmunopatología asociada a COVID-19. Los monocitos proinflamatorios no se encuentran en el sistema nervioso central de manera significativa, sin embargo, durante estados inflamatorios, pueden cruzar la barrera hematoencefálica, exacerbando la neuro inflamación; su entrada al SNC podría promover la patología ya que la muerte celular es altamente inflamatoria y liberaría ARN viral no infeccioso en el parénquima cerebral (Vanderheiden & Klein, 2022).

#### 4. Conclusiones

Esta revisión destaca la alta incidencia de depresión clínicamente significativa como parte del síndrome post COVID-19, sin embargo, no existe evidencia contundente sobre si la depresión es más frecuente en pacientes con síndrome post COVID-19 que en la población general posterior al impacto de una pandemia. Es necesario llevar a cabo nuevos estudios que permitan conocer la severidad de la depresión en el contexto del SPC. A pesar de que la neuropatología de la depresión, secundaria a la enfermedad por COVID-19 aún no es bien establecida, existen diversas hipótesis que explican su origen, siendo la neuro inflamación la más aceptada. La cual contempla la participación de mediadores inflamatorios periféricos que pueden entrar en forma directa al SNC, o producirse en forma local como consecuencia de la entrada del virus e infección de células neuronales, gracias a la proteína de pico viral S, que activa la microglía liberando así citocinas que dañan la membrana celular y disminuyen la vida útil neuronal, conduciendo a la muerte neuronal que culmina con la disminución de neurotransmisores, como la serotonina, dopamina y glutamato, siendo considerados los principales responsables de la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos.

Es importante capacitar a los médicos de primer contacto para poder brindar un diagnóstico y tratamiento oportuno a base de antidepresivos; sin embargo, en el contexto del síndrome post-COVID será interesante la realización de nuevos estudios que involucren también el uso de medicamentos inmunomoduladores o anti-inflamatorios.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés con el presente manuscrito

#### Contribución de autores

Concepción del trabajo y definición del flujo de trabajo: MGZC. Búsqueda y revisión de artículos: ASGZ, AMRD, FGMV y OSDC. Análisis y estructura en la presentación de los resultados: MGZC, ASGZ, AMRD, FGMV y OSDC. Escritura del manuscrito: ASGZ, AMRD, FGMV y OSDC. Revisión de la versión final del manuscrito: MGZC, ASGZ, AMRD, FGMV y OSDC

#### Referencias

- Azizi, A., Achak, D., Saad, E., Hilali, A., Youlyouz-Marfak, I., & Marfak, A. (2022, Sep-Oct). Post-COVID-19 mental health and its associated factors at 3-months after discharge: A case-control study. *Clin Epidemiol Glob Health*, 17, 101141. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101141>
- Balcom, E. F., Nath, A., & Power, C. (2021, Dec 31). Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*, 144(12), 3576-3588. <https://doi.org/10.1093/brain/awab302>
- Batiha, G. E., Al-Kuraishy, H. M., Al-Gareeb, A. I., & Welson, N. N. (2022, Oct 9). Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virol J*, 19(1), 158. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01891-2>
- Cacciatore, M., Raggi, A., Pilotto, A., Cristillo, V., Guastafierro, E., Toppo, C., Magnani, F. G.,

- Sattin, D., Mariniello, A., Silvaggi, F., Cotti Piccinelli, S., Zoppi, N., Bonzi, G., Gipponi, S., Libri, I., Bezzi, M., Martelletti, P., Leonardi, M., & Padovani, A. (2022, Apr 2). Neurological and Mental Health Symptoms Associated with Post-COVID-19 Disability in a Sample of Patients Discharged from a COVID-19 Ward: A Secondary Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 19(7). <https://doi.org/10.3390/ijerph19074242>
- Cardenas, G., Fragoso, G., & Sciutto, E. (2022, Apr). Neuroinflammation in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: Pathogenesis and clinical manifestations. *Curr Opin Pharmacol*, 63, 102181. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.12.008>
- Carod-Artal, F. J. (2021, Jun 1). Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*, 72(11), 384-396. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230> (Sindrome post-COVID-19: epidemiologia, criterios diagnosticos y mecanismos patogenicos implicados.)
- Carod-Artal, F. J., & Garcia-Monco, J. C. (2021, Dec). Epidemiology, pathophysiology, and classification of the neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome. *Neurol Perspect*, 1, S5-S15. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.07.005>
- da Silva Junior, R. T., Santos Apolonio, J., Cuzzuol, B. R., da Costa, B. T., Silva, C. S., Araujo, G. R. L., Silva Luz, M., Marques, H. S., Santos, L. K. S., Pinheiro, S. L. R., Lima de Souza Goncalves, V., Calmon, M. S., & Freire de Melo, F. (2022, Sep 20). COVID-19 neuropsychiatric repercussions: Current evidence on the subject. *World J Methodol*, 12(5), 365-380. <https://doi.org/10.5662/wjm.v12.i5.365>
- Edouard Mathieu, H. R., Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian, Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser. (2020). Coronavirus Pandemic (COVID-19). OurWorldInData.org. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Farooqi, M., Khan, A., Jacobs, A., D'Souza, V., Consiglio, F., Karmen, C. L., Dornbush, R., Hasnat, G. S., & Ferrando, S. J. (2022). Examining the Long-Term Sequelae of SARS-CoV2 Infection in Patients Seen in an Outpatient Psychiatric Department. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 18, 1259-1268. <https://doi.org/10.2147/NDT.S357262>
- Haidar, M. A., Jourdi, H., Haj Hassan, Z., Ashekyan, O., Fardoun, M., Wehbe, Z., Maaliki, D., Wehbe, M., Mondello, S., Abdelhady, S., Shahjouei, S., Bizri, M., Mechref, Y., Gold, M. S., Dbaibo, G., Zaraket, H., Eid, A. H., & Kobeissy, F. (2022, Dec). Neurological and Neuropsychological Changes Associated with SARS-CoV-2 Infection: New Observations, New Mechanisms. *Neuroscientist*, 28(6), 552-571. <https://doi.org/10.1177/1073858420984106>
- Hallek, M., Adorjan, K., Behrends, U., Ertl, G., Suttorp, N., & Lehmann, C. (2023, Jan 27). Post-COVID Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*, 120(4), 48-55. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0409>
- Havervall, S., Rosell, A., Phillipson, M., Mangsbo, S. M., Nilsson, P., Hoher, S., & Thalin, C. (2021, May 18). Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*, 325(19), 2015-2016. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>
- Houben-Wilke, S., Goertz, Y. M., Delbressine, J. M., Vaes, A. W., Meys, R., Machado, F. V., van Herck, M., Burtin, C., Posthuma, R., Franssen, F. M., Vijlbrief, H., Spies, Y., van 't Hul, A. J., Spruit, M. A., & Janssen, D. J. (2022, Feb 24). The Impact of Long COVID-19 on Mental Health: Observational 6-Month Follow-Up Study. *JMIR Ment Health*, 9(2), e33704.

<https://doi.org/10.2196/33704>

Jarius, S., Pache, F., Kortvelyessy, P., Jelcic, I., Stettner, M., Franciotta, D., Keller, E., Neumann, B., Ringelstein, M., Senel, M., Regeniter, A., Kalantzis, R., Willms, J. F., Berthele, A., Busch, M., Capobianco, M., Eisele, A., Reichen, I., Dersch, R., Rauer, S., Sandner, K., Ayzenberg, I., Gross, C. C., Hegen, H., Khalil, M., Kleiter, I., Lenhard, T., Haas, J., Aktas, O., Angstwurm, K., Kleinschmitz, C., Lewerenz, J., Tumani, H., Paul, F., Stangel, M., Ruprecht, K., Wildemann, B., in cooperation with the German Society for Cerebrospinal Fluid, D., & Clinical, N. (2022, Jan 20). Cerebrospinal fluid findings in COVID-19: a multicenter study of 150 lumbar punctures in 127 patients. *J Neuroinflammation*, 19(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02339-0>

Jawad, M. J., Abbas, M. M., Jawad, M. J., Hassan, S. M., & Hadi, N. R. (2021). Mental Health and Psychosocial Considerations Post Covid-19 Outbreak. *Wiad Lek*, 74(12), 3156-3159. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35058382>

Kucukkarapinar, M., Yay-Pence, A., Yildiz, Y., Buyukkoruk, M., Yaz-Aydin, G., Deveci-Bulut, T. S., Gulbahar, O., Senol, E., & Candansayar, S. (2022, Aug). Psychological outcomes of COVID-19 survivors at sixth months after diagnose: the role of kynurenine pathway metabolites in depression, anxiety, and stress. *J Neural Transm (Vienna)*, 129(8), 1077-1089. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02525-1>

Kumar, R., Harilal, S., M, S., Pappachan, L. K., P, R. R., & Mathew, B. (2022). Current Perspective of COVID-19 on Neurology: A Mechanistic Insight. *Comb Chem High Throughput Screen*, 25(5), 763-767. <https://doi.org/10.2174/1386207324666210805121828>

Mahboubi Mehrabani, M., Karvandi, M. S., Maafi, P., & Doroudian, M. (2022, Nov). Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Rev Med Virol*, 32(6), e2334. <https://doi.org/10.1002/rmv.2334>

Maiden, H., Jagroo, J., Shearn, P., Wasielewska, A., Nolan, K., & Baillie, N. (2022, Jun 27). Spotlight on community engagement: NICE resources in the context of COVID-19-NICE public health guidance update. *J Public Health (Oxf)*, 44(2), e249-e251. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdab103>

Mazza, M. G., Palladini, M., Poletti, S., & Benedetti, F. (2022, Jul). Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 36(7), 681-702. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00931-3>

Mendonca, M. M., da Cruz, K. R., Dos Santos Silva, F. C., Fontes, M. A. P., & Xavier, C. H. (2022, Jul 27). Are hemoglobin-derived peptides involved in the neuropsychiatric symptoms caused by SARS-CoV-2 infection? *Braz J Psychiatry*, 44(4), 434-440. <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2021-2339>

Messent, P. (2013, Oct). DSM-V. Clin Child Psychol Psychiatry, 18(4), 479-482. <https://doi.org/10.1177/1359104513502138>

Mohammadkhaniyadeh, A., & Nikbakht, F. (2021, Sep). Investigating the potential mechanisms of depression induced-by COVID-19 infection in patients. *J Clin Neurosci*, 91, 283-287. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.07.023>

Nazarinia, D., Behzadifard, M., Gholampour, J., Karimi, R., & Gholampour, M. (2022, Aug). Eotaxin-1 (CCL11) in neuroinflammatory disorders and possible role in COVID-19 neurologic complications. *Acta Neurol Belg*, 122(4), 865-869. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01984-3>

Ostergaard, L. (2021, Feb). SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep*, 9(3), e14726. <https://doi.org/10.14814/phy2.14726>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2022). [The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviewsDeclaracion PRISMA 2020: una guia actualizada para la publicacion de revisiones sistematicas]. *Rev Panam Salud Publica*, 46, e112. [\(A declaracao PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisoes sistematicas.\)](https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112)

Renaud-Charest, O., Lui, L. M. W., Eskander, S., Ceban, F., Ho, R., Di Vincenzo, J. D., Rosenblat, J. D., Lee, Y., Subramaniapillai, M., & McIntyre, R. S. (2021, Dec). Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res*, 144, 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054>

Roda, S., Ricciardi, A., Maria Di Matteo, A., Zecca, M., Morbini, P., Vecchia, M., Chiara Pieri, T., Giordani, P., Tavano, A., & Bruno, R. (2022, Jul). Post-acute coronavirus disease 2019 (COVID 19) syndrome: HLH and cholangiopathy in a lung transplant recipient. *Clin Infect Pract*, 15, 100144. <https://doi.org/10.1016/j.clinpr.2022.100144>

Rodriguez-Quiroga, A., Buiza, C., Mon, M. A. A., & Quintero, J. (2020, Dec). [Update on COVID-19 and mental health]. *Medicine (Madr)*, 13(23), 1285-1296. [\(COVID-19 y salud mental.\)](https://doi.org/10.1016/j.med.2020.12.010)

Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020, May). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*, 27(5), 1451-1454. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>

Sodagar, A., Javed, R., Tahir, H., Razak, S. I. A., Shakir, M., Naeem, M., Yusof, A. H. A., Sagadevan, S., Hazafa, A., Uddin, J., Khan, A., & Al-Harrasi, A. (2022, Jul 11). Pathological Features and Neuroinflammatory Mechanisms of SARS-CoV-2 in the Brain and Potential Therapeutic Approaches. *Biomolecules*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/biom12070971>

The, L. (2020, Dec 12). Facing up to long COVID. *Lancet*, 396(10266), 1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3)

Vanderheiden, A., & Klein, R. S. (2022, Oct). Neuroinflammation and COVID-19. *Curr Opin Neurobiol*, 76, 102608. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102608>

Writing Committee for the, C. S. G., Morin, L., Savale, L., Pham, T., Colle, R., Figueiredo, S., Harrois, A., Gasnier, M., Lecoq, A. L., Meyrignac, O., Noel, N., Baudry, E., Bellin, M. F., Beurnier, A., Choucha, W., Corruble, E., Dortet, L., Hardy-Leger, I., Radiguer, F., Sportouch, S., Verny, C., Wyplosz, B., Zaidan, M., Becquemont, L., Montani, D., & Monnet, X. (2021, Apr 20). Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*, 325(15), 1525-1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>