

COVID 19, manifestaciones neuropsiquiátricas y mecanismos fisiopatológicos. Revisión narrativa de la literatura.

COVID 19, neuropsychiatric symptoms and pathophysiological mechanisms. A narrative review.

Rodrigo González C.¹

RESUMEN

Actualmente nos encontramos cursando una pandemia causada por SARS COV 2, virus que provoca la enfermedad COVID 19. Tanto las manifestaciones de la enfermedad como las derivadas de las condiciones epidemiológicas han reportado alta incidencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, por esto el desafío de diferenciar entre afectación directa o indirecta de la enfermedad y los mecanismos patológicos que las subyacen se hace necesario con el fin de mejorar diagnósticos y tratamientos, así como reconocer la afectación causada por las condiciones de vida durante la pandemia, los factores de riesgo y las proyecciones a futuro es un trabajo necesario con fin de optimizar las medidas de aislamiento y prepararnos para enfrentar las consecuencias que la pandemia dejará en nuestra población.

Palabras clave: Pandemia, SARS COV2, COVID 19, salud mental manifestaciones neuropsiquiátricas

1. Programa de Magister en Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Correspondencia: Rodrigo González, rogonzalezcornejo@gmail.com

ABSTRACT

We are currently experiencing a pandemic caused by SARS COV 2, a virus that causes the COVID 19 disease. Both the manifestations of the disease and those derived from epidemiological conditions have reported a high incidence of neuropsychiatric manifestations, for this reason the challenge of differentiating between direct affectation or indirect effect of disease and the pathological mechanisms that underlie them is necessary in order to improve diagnoses and treatments, as well as to recognize the impact caused by living conditions during the pandemic, risk factors and future projections is a necessary work in order to optimize isolation measures and prepare us to face the consequences that the pandemic will have on our population.

Keywords: Pandemic, SARS COV2, COVID 19, mental health, neuropsychiatric manifestation

INTRODUCCIÓN

Desde el 11 de marzo 2020 a la fecha cursamos una pandemia causada por SARS COV 2, virus RNA de simple hebra cuyo reservorio natural son los murciélagos, siendo por tanto considerada una zoonosis viral que posiblemente se originó en mercados de animales en Wuhan. (Cui et al, 2019)

SARS COV 2 usa el receptor de angiotensina dos (ARA2) como mecanismo de introducción a las células humanas (Mheta et al, 2020), receptor ampliamente distribuido en el organismo, lo que explica en parte la diversidad de manifestaciones en pacientes COVID 19 sintomáticos, de ellos los más frecuentemente reportados son tos, mialgias y cefalea. Otras manifestaciones frecuentes son diarrea, odinogafía, hiposmia, ageusia, incluyendo además manifestaciones oftalmológicas, dermatológicas, cardíacas, renales, hematológicas, complicaciones tromboembólicas y neuropsiquiátricas (Huang et al, 2020). Considerando estas últimas, el efecto de la pandemia se extiende más allá de los límites de la enfermedad COVID 19, las condiciones sociales, económicas, crisis sanitaria, el aislamiento social, el miedo a enfermarse o enfermar a seres queridos, la incertidumbre del futuro, entre otras, son factores que determinan un deterioro en la calidad de vida y bienestar psicológico de la población así como también pueden desencadenar manifestaciones neuropsiquiá-

tricas en población no infectada (Whang C et al, 2020). Así, determinado síntoma puede ser causado tanto por las condiciones ambientales como por la acción del virus en el organismo, pudiendo ésta última interacción ser directa, a través de la infección del sistema nervioso central (SNC) o sistema nervioso periférico (SNP) o indirecta, causada por efecto inmunomediado y procoagulante de la enfermedad (Guidon et al, 2020). Lo anterior sin desconocer la complejidad que agregan las condiciones individuales de los organismos, resumidas como factores de riesgo de enfermedad, a saber los conocidos factores de riesgo cardiovasculares, enfermedades crónicas, hábitos de vida, determinantes psicológicos y sociales.

Considerando esta amplia variedad de síntomas y múltiples causalidades, se hace necesario la sistematización de la información con el fin de mejorar la comprensión de los fenómenos. La presente revisión bibliográfica detalla y organiza las manifestaciones neuropsiquiátricas publicadas entre diciembre 2019 y diciembre 2020, para lo que se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos: Medline, PubMed Central, Google Scholar y Kaiser Family Foundation, usando como palabras claves "COVID-19", "Coronavirus", "pandemic", "SARS- COV-2", "neurology", "neurological", "psychiatric" y "neuropsychiatric".

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN COVID 19

A medida que el número de casos aumentaba en el planeta, más manifestaciones neurológicas que afectan tanto SNC, SNP y músculo esquelético eran reportadas. En el paper seminal publicado por (Mao et al, 2020), un 36.4% de los pacientes presentaba afectación neurológica. En un estudio retrospectivo de Wuhan, un 6% de los pacientes desarrollaba eventos cerebrovasculares durante la infección por SARS COV2 (Pezzini et al, 2020), en población francesa se reportó un 14% de manifestaciones neurológicas en pacientes admitidos a unidades de paciente crítico y un 67% en los pacientes una vez suspendidos la sedación y bloqueo neuromuscular (Helms et al, 2020). Así mismo (Liotta et al, 2020) reportaron hasta un 80% de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados por COVID 19 en algún punto del curso de la enfermedad.

Considerando la severidad de presentación se evidenció diferencias significativas en manifestaciones neurológicas al comparar COVID 19 severo (45.5%) con COVID 19 no severo (30.2%) (Ling et al 2020). Una revisión sistemática publicada en abril 2020 confirma una alta tasa de incidencia de manifestaciones neurológicas COVID 19 (sin sesgo de presentación severa), encontrando hasta un 25% de síntomas neurológicos al momento de la consulta (Asadi et al, 2020).

NEUROPATHOGENESIS

Las complicaciones neurológicas pueden ser causadas por acción directa de virus así como por la respuesta sistémica del huésped a la infección, (Pezzini et al, 2020). Los distintos mecanismos incluyen daño neurológico causado por la disfunción sistémica, secundario a hipoxia, a disfunción del sistema renina angiotensina, (Lei Y et al, 2020) y disfunción inmunológica, lo que tiene como consecuencia un estado pro inflamatorio, síndrome de liberación de citoquinas y

estado procoagulante, esto estaría explicado por la activación de células inmunes como mastocitos y macrófagos desencadenando secreción de histamina, IL1 y respuesta inmune TH1 patogénica acompañada de una respuesta débil de IFN lo que rio abajo llevaría a un desequilibrio pro inflamatorio, alterando la barrera hematoencefálica (BHE) y promoviendo neuroinflamación, (Mehta P et al, 2020).

Por otro lado la infección directa del sistema nervioso ha sido reportada en estudios postmortem aunque estos no se relacionaban con una mayor severidad de los casos, como antecedente en SARS COV 1 se ha reportado potencial neuroinvasivo mediante la afectación de cintillas olfatorias y posterior invasión retrógrada hacia el SNC, (Desforgues et al, 2019), en este sentido se ha planteado que vía bulbo olfatorio y afectación de estructuras cercanas tales como el sistema límbico podría haber un rol en exacerbación de trastornos del ánimo, (Diaz et al, 2020), mientras que la infección periférica de células mieloides y su potencial para atravesar la BHE puede estar favorecida en condiciones como inflamación crónica y estrés psicológico, en este contexto los monocitos infectados podrían causar neuroinflamación desarrollando síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con enfermedades psiquiátricas pre existentes, (Hong et al, 2015)

En SARS COV 2 existen hallazgos puntuales de evidencia invasión neural directa, (Politi et al, 2020), lo que apunta a que las complicaciones neurológicas más probablemente puedan ser secundarias a afectación sistémica de la enfermedad (Matschke et al, 2020). Por otro lado se ha postulado como mecanismo patológico la invasión endotelial cerebral directa de SARS COV 2, sin embargo aún no disponemos de evidencia anatomopatológica concluyente, (Hanati et al, 2020).

En el caso de las enfermedades autoinmunes como síndrome de Guillain Barre (GBS) y ence-

falitis de Bickerstaff (BBE) se ha postulado que los mecanismos subyacentes podrían incluir una respuesta inflamatoria que favorecería una respuesta inmune aberrante promoviendo el desarrollo de autoanticuerpos o linfocitos con reactividad cruzada, desarrollando mimetismo molecular, (Fairweather et al, 2005)

Dado la alta evidencia de excreción de SARS COV 2 en heces de pacientes infectados, se ha propuesto que la invasión del tracto digestivo podría generar cambios en microbiota, lo que estaría involucrado en la patogénesis de síntomas neuropsiquiátricos vía eje intestino-cerebro (Xu et al, 2019)

ANOSMIA Y AGEUSIA

Anosmia y ageusia se ha reportado comunmente como síntomas tempranos de la enfermedad, en una serie de 416 casos se reportó una frecuencia de 80% mientras que un meta analisis que incluyó 83 estudios con más de 27.000 pacientes reportó una frecuencia de 48% de disfunción olfatoria, el mecanismo fisiopatológico exacto para estas disfunciones aun no ha sido dilucidado completamente, siendo lo más probable la hipótesis que apunta a una inflamación a nivel de epitelio respiratorio más que una invasión directa de las cintillas y bulbo olfatorio, (Kirschbaum et al, 2020).

ENCEFALOPATÍA Y DELIRIUM

Es una manifestación común en pacientes gravemente enfermos con COVID 19, en un estudio que consideró 509 pacientes hospitalizados por COVID 19, un 31.8% presentó encefalopatía, siendo más frecuente en adultos mayores, (Pun et al, 2020) y en aquellos con factores de riesgo como antecedentes de desórdenes neurológicos, cancer, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, diabetes, dislipidemia, insuficiencia cardiaca, hipertensión y tabaquismo, (Liotta et al, 2020).

Una revisión sistemática que incluyó 72 estudios tanto en fase aguda como post infecciosa, concluye que el Delirium es una manifestación común en la fase aguda de la enfermedad, (Rogers et al, 2020).

Un estudio que consideró 58 pacientes COVID 19 ingresados a unidades de paciente crítico describió que luego de la suspensión de sedación y bloqueo neuromuscular, un 69% presentó agitación y un 65% presentó confusión. En esta línea se ha reportado hasta un 21% de estado alterado de conciencia en pacientes que posteriormente murieron a causa de COVID 19. En el caso de síndrome disejecutivo se ha reportado que de los pacientes graves dados de alta de unidades de paciente crítico, un 33% presentó síndrome disejecutivo con síntomas tales como inatención, desorientación y movimientos pobremente organizados. (Helms et al, 2020)

MENINGOENCEFALITIS

Se ha reportado tanto por afectación viral como autoinmune en pacientes COVID 19, es una complicación rara, en abril 2020 reportaron el primer caso de meningoencefalitis por COVID 19; una paciente de 24 años que debutó con convulsiones generalizadas teniendo Resonancia nuclear magnética (RMN) compatible con infección viral y LCR con RT PCR positiva para SARS COV 2, (Moriguchi et al, 2020), información concordante con la publicada por (Huang et al, 2020) de un segundo caso de similares características, sin embargo la mayor cantidad de pacientes reportados con meningoencefalitis han tenido RT-PCR negativos en LCR por lo que se ha planteado como más probable un mecanismo autoinmune, esto sustentado por RNM con resultados similares a los obtenidos en encefalitis autoinmune, así como serologías concordantes, a saber anticuerpos contra N-Metil-d-aspartato (Anti NMDA) esto podría explicar el porqué la mayoría de estos pacientes han presentado buena respuesta al tratamiento con inmunomoduladores tales como glucocorticoides

(Paterson et al, 2020), plasmaféresis, e inmunoglobulinas intravenosas, (Dogan et al, 2020).

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La incidencia reportada de accidente cerebrovascular isquémico en COVID 19 es baja, variando entre 0.4 y 2.7 %, mientras que la incidencia de hemorragia intracerebral es aún menor, entre 0.2 y 0.9%, el riesgo de ACV es proporcional a la severidad de la presentación, siendo menor a 1% en los casos leves y llegando a un 6% en pacientes en cuidados intensivos (Mao et al, 2020).

La incidencia de trombosis de senos venosos es del orden de 8.8 por cada 10.000 pacientes (Al-Mufti et al, 2020).

Los factores de riesgo para ACV en COVID 19 son los factores de riesgo cardiovascular y la edad (Yaghi et al, 2020), aunque muchos estudios han evidenciado un promedio de edad más joven en pacientes con ACV isquémico y COVID 19 aún sin factores de riesgo para ACV (Oxley et al, 2020), (Beyrouti et al, 2020), esto sugiere que COVID 19 podría causar ACV por mecanismos nóveles o atípicos incluyendo hipercoagulabilidad y estados proinflamatorios asociados con la infección (Bilaloglu et al, 2020), así como también se han reportados casos asociados a síndrome antifosfolípidos provocado por COVID 19, (Rothstein et al, 2020). Otra posible etiología se ha atribuido a eventos cardioembólicos provocados ya sea por disfunción cardíaca secundaria a miocarditis o secundario a injuria cardíaca o disfunción asociado a la enfermedad severa (Szekely et al, 2020)

ENFERMEDAD NEUROMUSCULAR

Síndrome Guillain-Barré

Raros casos de síndrome Guillain-Barré (GBS) han sido reportados luego de infección por COVID 19 (Zhao et al, 2020), (Paterson et al, 2020),

sin embargo aún no es claro que exista una relación causal una entre COVID 19 y GBS. (Keddl et al, 2020). El síndrome de Miller Fisher, una variante bulbar de GBS también ha sido reportado en pacientes con COVID 19 (Lin et al, 2020). En cuanto a la fisiopatología no se ha establecido un mecanismo, siendo lo más probable una afectación indirecta dado la no evidencia de SARS COV 2 en líquido cefalo raquídeo de pacientes con GBS a la fecha (Toscano et al, 2020).

Neuropatías focal y multifocal

Se han reportado síndromes periféricos de afectación tanto a nervios como plexos nerviosos, estos incluyen parálisis de nervio facial, (Goh et al, 2020), neuropatía oculomotora (Lin et al, 2020) y afectación de nervios craneales bajos (Decavel et al, 2020)

En particular la neuropatía y miopatía del paciente crítico ha sido ampliamente reportada en COVID 19, esta complicación tiende a desarrollarse tarde en el curso de la enfermedad (Guidon et al, 2020).

Las injurias de nervios periféricos luego de posición prono también ha sido reportada, típicamente la afectación del plexo braquial (Paterson et al, 2020)

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS EN COVID 19

Afectación psiquiátrica en población general

El aislamiento social por si solo es considerado un factor de riesgo con impacto psicológico negativo, (Brooks et al, 2020), en población Danesa se reportó un empeoramiento del bienestar psicológico medido a través del índice de bienestar general – OMS comparando periodos pre pandemia con muestra tomada durante la pandemia en los meses de marzo y abril (Sonderskov et al, 2020)

El miedo a contraer o contagiar la enfermedad, la incertidumbre acerca del futuro, el impacto virtualmente en todas las sociedades y economías del planeta, son factores precipitantes de ansiedad y estrés psicológico, como antecedente reciente en epidemia SARS se reportó un aumento en tasas de depresión, ansiedad, crisis de pánico, excitabilidad psicomotora, síntomas psicóticos e incluso aumento de la suicidalidad (Xiang et al, 2020).

En estudios longitudinales de población China se ha observado que no hay variaciones significativas en el reporte de sintomatología ansiosa y depresiva comparando periodo de mayor número de casos activos con mayor número de casos recuperados, cifras concordantes con evidencia previa en SARS que advierte que los síntomas psiquiátricos iniciados durante la epidemia se mantuvieron por meses después de resuelta la crisis (Wang et al, 2020).

Factores de riesgo a desarrollar síntomas psiquiátricos en población general

Una revisión sistemática que incluyó 41 estudios de afectación psiquiátrica en población general determinó que condiciones sociodemográficas como vivir solo, bajo y alto nivel educacional, ser estudiante, bajo nivel de ingresos, no tener hijos o tener más de dos hijos y género femenino son factores de alto riesgo de desarrollar síntomas psiquiátricos (Vindegaard et al, 2020), en particular el género femenino fue reportado frecuentemente pero no consistentemente entre estudios (Chen et al, 2020).

En cuanto a factores psicosociales; la baja percepción de salud autoreportada, mala calidad de sueño, percepción de alta carga de estrés y ser trabajador de salud en particular los de primera línea, son factores de alto riesgo de desarrollar sintomatología psiquiátrica. En relación con el personal de salud se ha visto que los

mismos han desarrollado una mayor incidencia de síntomas ansiosos, depresivos, del espectro obsesivo compulsivo, deterioro de calidad de sueño y somatización comparado con población control (personal administrativo), (Zhang et al, 2020)

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS EN POBLACIÓN GENERAL

Al inicio de la pandemia un estudio en población china evidenció que de una muestra de 1210 personas un 53% refería un impacto psicológico negativo moderado a severo, 16% reportaban síntomas depresivos moderados a severos y un 28% reportaron síntomas ansiosos moderados a severos (Wang et al, 2020), resultados concordantes con reportes de Kaiser Family Foundation indican que un 45% de la población adulta en Reino Unido ha experimentado un impacto negativo en salud mental durante la pandemia. Un estudio de población China con una muestra de 7236 personas evidencia una prevalencia de trastorno de ansiedad generalizada de 35.1%, síntomas depresivos de un 20.1% y trastornos del sueño de 18.2% (Huang et al, 2020), así mismo otro estudio en misma población evidenció que la prevalencia de trastorno de estrés post traumático durante el inicio de la pandemia osciló entre 4% - 41% mientras que la presencia de depresión mayor aumentó en un 7% (Mowbray et al, 2020).

En cuanto a suicidalidad si bien existe evidencia que reporta aumento de las tasas de suicidio durante epidemias previas (Yip PS et al, 2010), aún es muy precoz para establecer lo mismo en la pandemia en curso, habiendo sólo reportes aislados de casos de suicidio atribuido al miedo a contraer la enfermedad (Goyal et al, 2020). De todas formas hay distintos grupos de investigadores que alertan de una alta probabilidad de elevación en tasas de suicidio tanto durante como en periodo posterior a la pandemia (Sher et al, 2020), (Gunnell et al, 2020)

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS EN POBLACIÓN CON ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS PREVIAS

Un estudio caso control que incluyó 74 pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas determinó una mayor incidencia de síntomas como ideas paranoides, ira e impulsividad e ideación suicida en comparación con población control (Hao et al, 2020).

Existe evidencia de un empeoramiento de sintomatología en un 38% de pacientes con trastornos alimentarios y un 56.2% reportó síntomas ansiosos adicionales (Fernandez et al, 2020). Así mismo existen reportes de aumento en 20.9% en sintomatología de pacientes con antecedentes psiquiátricos (Zhou et al, 2020).

En el caso de abuso de sustancias se han reportado recaídas de abstinencia en alcohol y drogas de un 19% y 25% respectivamente, mientras que en fumadores y bebedores regulares se detectó un aumento en consumo de 32% y 20% respectivamente (Sun et al, 2020).

Interesantemente se ha reportado una mayor vulnerabilidad a infección por COVID 19 severa en pacientes con antecedentes de enfermedades psiquiátricas, planteándose que factores como alteración en toma de decisiones, alteraciones psicomotoras y mala adherencia a aislamiento social y medidas de higiene podrían contribuir a la susceptibilidad de la infección (Guan et al, 2020).

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS EN POBLACIÓN INFECTADA POR COVID 19

El desafío de estudiar las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes COVID 19 ha requerido diseños de estudios multidisciplinarios incluyendo equipos de psiquiatras, neurólogos e internistas, uno de los esfuerzos iniciales al respecto se realizó en Reino Unido mediante la

utilización de portales de notificación online de casos informados por especialistas médicos, de ello se obtuvo una muestra de 125 pacientes con alteración del estado de consciencia, de los cuales un 59% cumplía definición para diagnóstico psiquiátrico, de estos un 43% presentó un primer episodio de psicosis, 6% presentó síndrome neurocognitivo tipo demencial y un 17% presentó desorden afectivo (Varatharaj et al, 2020). En EEUU se publicó un estudio realizado mediante portales de notificación online en el cual incluyeron encuestas aplicadas en 54 centros de salud alcanzando una muestra de 69.8 millones de pacientes, de los cuales 62.453 fueron diagnosticados de COVID 19, encontrándose una mayor incidencia de diagnósticos psiquiátricos en periodo post infeccioso respecto de población control (otras infecciones respiratorias, genitorinarias y fracturas de hueso largo) e interesantemente también se obtuvo una relación positiva entre pacientes con diagnóstico psiquiátrico realizado el último año y una mayor incidencia de COVID 19, estableciendo un riesgo relativo de 1.65 (Taquet et al, 2020).

Comunmente se ha reportado una alta incidencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes COVID 19 (Kong et al, 2020) al comparar puntajes en escala de Hamilton para depresión y ansiedad en pacientes con Neumonía por SARS COV 2 con Neumonía por otras causas se ha visto que los primeros presentan puntajes significativamente más altos, otras manifestaciones reportadas son trastornos del sueño con incidencia de 41% en fase aguda y 12% en periodo post infecciosos, labilidad emocional con incidencia de 29% en fase aguda y 23% en periodo post infeccioso, alteraciones de memoria con incidencia de 34% fase aguda y 18% en fase post infecciosa, mientras que síntomas de euforia, agresividad, alucinaciones auditivas y visuales e ideas de persecución han sido reportadas con incidencia bajo 10%, presentando leve mejoría en periodos post infeccioso. Particularmente en periodo post infeccioso y no en agudo, se ha reportado tras-

torno del sueño (100%), recuerdo frecuente de experiencia traumática (30%), síntomas psicóticos (4%) y autolesiones (1%) (Yang et al, 2020)

En cuanto al seguimiento de la sintomatología en el tiempo, se ha evidenciado persistencia de la misma al mes al año y a los 30 meses de seguimiento (Vindegaard et al, 2020).

CONCLUSIÓN

El conocimiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas de COVID 19 sigue siendo objeto de intenso estudio y debate. De experiencias anteriores con epidemias causadas por virus de familia Coronaviridae sabemos que el deterioro en salud mental causado por epidemias es un efecto estable que se mantiene a largo plazo, en este contexto es necesario conocer con mayor detalle el efecto poblacional de la pandemia en la salud mental de nuestra población, con este fin parece razonable aprender de experiencias en trabajos internacionales, replicando y validando en nuestro país metodologías de muestreo como plataformas en línea que permitan realizar estudios en internet, logrando muestreos más universales y mayor rapidez en análisis y publicación de datos, con el fin de establecer estrategias de salud que se adecuen a la condición sanitaria dinámica.

Una dificultad importante en establecer los mecanismos de enfermedad y con ello determinar diagnósticos precisos, pronósticos y tratamientos, radica en la amplia variedad de síntomas y diversidad de eventos fisiopatológicos ocasionados tanto por la acción directa del virus como por la respuesta inmune montada por el huésped, esto sumado a la interacción de variables ambientales ya mencionadas. Sin duda la pandemia ha puesto en estrés nuestros sistemas de salud, nuestra población y ha desafiado fuertemente tanto a grupos clínicos como científicos a desarrollar estrategias para enfrentar la situación sanitaria que aún sigue en evolución.

REFERENCIAS

1. Al-Mufti, F., Amuluru, K., Sahni, R., Bekelis, K., Karimi, R., Ogulnick, J., Cooper, J., Overby, P., Nuoman, R., Tiwari, A., Berekashvili, K., Dangayach, N., Liang, J., Gupta, G., Khandelwal, P., Dominguez, J. F., Sursal, T., Kamal, H., Dakay, K., Taylor, B., Gandhi, C. (2021). Cerebral Venous Thrombosis in COVID-19: A New York Metropolitan Cohort Study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 42(7), 1196–1200.
2. Beyrouti, R., Adams, M. E., Benjamin, L., Cohen, H., Farmer, S. F., Goh, Y. Y., Humphries, F., Jäger, H. R., Losseff, N. A., Perry, R. J., Shah, S., Simister, R. J., Turner, D., Chandratheva, A., & Werring, D. J. (2020). Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 91(8), 889–891.
3. Bilaloglu, S., Aphinyanaphongs, Y., Jones, S., Iturrate, E., Hochman, J., & Berger, J. S. (2020). Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*, 324(8), 799–801.
4. Brooks, S.K., et al., 2020. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet (London, England)* 395, 912–920.
5. Chen Y., Zhou H., Zhou Y., Zhou F. Prevalence of self-reported depression and anxiety among pediatric medical staff members during the COVID-19 outbreak in Guiyang, China. *Psychiatry Res.* 2020;288.
6. Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews. Microbiology*, 17(3), 181–192.
7. Decavel, P., Petit, C., & Tatu, L. (2020). Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pan-

- demic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. *Neurology*, 95(7), 312–313.
8. Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dubé, M., & Talbot, P. J. (2019). Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. *Viruses*, 12(1), 14.
 9. Diaz, A. D., & Baweja, R. (2021). The role of neurotropism in psychiatric patients with COVID-19. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 271(2), 385–386.
 10. Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., & Rose, N. R. (2005). Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Reviews in medical virology*, 15(1), 17–27.
 11. Fernández-Aranda, F., Casas, M., Claes, L., Bryan, D. C., Favaro, A., Granero, R., Guardiola, C., Jiménez-Murcia, S., Karwautz, A., Le Grange, D., Menchón, J. M., Tchanturia, K., & Treasure, J. (2020). COVID-19 and implications for eating disorders. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*, 28(3), 239–245.
 12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382(18):1708–1720.
 13. Guidon, A. C., & Amato, A. A. (2020). COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*, 94(22), 959–969.
 14. Goh, Y., Beh, D., Makmur, A., Somani, J., & Chan, A. (2020). Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology*, 95(8), 364–367.
 15. Goyal, K., Chauhan, P., Chhikara, K., Gupta, P., Singh, M.P., 2020. Fear of COVID 2019: First suicidal case in India !. *Asian J. Psychiatry*. 49, 101989.
 16. Gunnell, D., Appleby, L., Arensman, E., Hawton, K., John, A., Kapur, N., Khan, M., O'Connor, R. C., Pirkis, J., & COVID-19 Suicide Prevention Research Collaboration (2020). Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(6), 468–471.
 17. Hanafi, R., Roger, P. A., Perin, B., Kuchcinski, G., Deleval, N., Dallery, F., Michel, D., Hacein-Bey, L., Pruvo, J. P., Outteryck, O., & Constans, J. M. (2020). COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 41(8), 1384–1387.
 18. Hao, F., Tan, W., Jiang, L., Zhang, L., Zhao, X., Zou, Y., Hu, Y., Luo, X., Jiang, X., McIntyre, R. S., Tran, B., Sun, J., Zhang, Z., Ho, R., Ho, C., & Tam, W. (2020). Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 100–106.
 19. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270.
 20. Hong, S., & Banks, W. A. (2015). Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain, behavior, and immunity*, 45, 1–12.
 21. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie,

- X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.
22. Huang, Y. H., Jiang, D., & Huang, J. T. (2020). SARS-CoV-2 Detected in Cerebrospinal Fluid by PCR in a Case of COVID-19 Encephalitis. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 149.
23. Huang, Y., & Zhao, N. (2020). Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry research*, 288, 112954.
24. Kong X, Zheng K, Tang M, et al. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. medRxiv 2020; published online April 5. DOI:10.1101/2020.03.24.20043075 (preprint).
25. Keddie, S., Pakpoor, J., Mousele, C., Pipis, M., Machado, P. M., Foster, M., Record, C. J., Keh, R., Fehmi, J., Paterson, R. W., Bharambe, V., Clayton, L. M., Allen, C., Price, O., Wall, J., Kiss-Csenki, A., Rathnasabapathi, D. P., Geraldles, R., Yermakova, T., King-Robson, J., ... Lunn, M. P. (2021). Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome. *Brain : a journal of neurology*, 144(2), 682–693.
26. Kirschenbaum, D., Imbach, L. L., Ulrich, S., Rushing, E. J., Keller, E., Reimann, R. R., Frauenknecht, K., Lichtblau, M., Witt, M., Hummel, T., Steiger, P., Aguzzi, A., & Frontzek, K. (2020). Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet (London, England)*, 396(10245), 166.
27. Lei, Y., Zhang, J., Schiavon, C. R., He, M., Chen, L., Shen, H., Zhang, Y., Yin, Q., Cho, Y., Andrade, L., Shadel, G. S., Hepokoski, M., Lei, T., Wang, H., Zhang, J., Yuan, J. X., Malhotra, A., Manor, U., Wang, S., Yuan, Z. Y., ... Shyy, J. Y. (2021). SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation research*, 128(9), 1323–1326.
28. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siaty, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henriquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., Leich, P., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(8), 2251–2261.
29. Lin, E., Lantos, J. E., Strauss, S. B., Phillips, C. D., Champion, T. R., Jr, Navi, B. B., Parikh, N. S., Merkler, A. E., Mir, S., Zhang, C., Kamel, H., Cusick, M., Goyal, P., & Gupta, A. (2020). Brain Imaging of Patients with COVID-19: Findings at an Academic Institution during the Height of the Outbreak in New York City. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 41(11), 2001–2008.
30. Liotta, E. M., Batra, A., Clark, J. R., Shlobin, N. A., Hoffman, S. C., Orban, Z. S., & Korolnik, I. J. (2020). Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Annals of clinical and translational neurology*, 7(11), 2221–2230.
31. Matschke, J., Lütgehetmann, M., Hagel, C., Sperhake, J. P., Schröder, A. S., Edler, C.,

- Mushumba, H., Fitzek, A., Allweiss, L., Dandri, M., Dottermusch, M., Heinemann, A., Pfefferle, S., Schwabenland, M., Sumner Magruder, D., Bonn, S., Prinz, M., Gerloff, C., Püschel, K., Krasemann, S., ... Glatzel, M. (2020). Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet. Neurology*, 19(11), 919–929.
32. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9.
33. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, H1h Across Speciality Collaboration UK (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395(10229):1033–1034.
34. Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogihara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., Kojin, H., ... Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 55–58.
35. Oxley, T. J., Mocco, J., Majidi, S., Kellner, C. P., Shoirah, H., Singh, I. P., De Leacy, R. A., Shigematsu, T., Ladner, T. R., Yaeger, K. A., Skliut, M., Weinberger, J., Dangayach, N. S., Bederson, J. B., Tuhim, S., & Fifi, J. T. (2020). Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine*, 382(20), e60.
36. Panariello, A., Bassetti, R., Radice, A., Rossetti, R., Puoti, M., Corradin, M., Moreno, M., & Percudani, M. (2020). Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: A case report. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 179–181.
37. Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreanu, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Geraldine, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., McNamara, P., ... Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain : a journal of neurology*, 143(10), 3104–3120.
38. Pezzini, A., & Padovani, A. (2020). Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nature reviews. Neurology*, 16(11), 636–644.
39. Politi, L. S., Salsano, E., & Grimaldi, M. (2020). Magnetic Resonance Imaging Alteration of the Brain in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Anosmia. *JAMA neurology*, 77(8), 1028–1029.
40. Pun, B. T., Badenes, R., Heras La Calle, G., Orun, O. M., Chen, W., Raman, R., Simpson, B. K., Wilson-Linville, S., Hinojal Olmedillo, B., Vallejo de la Cueva, A., van der Jagt, M., Navarro Casado, R., Leal Sanz, P., Orhun, G., Ferrer Gómez, C., Núñez Vázquez, K., Piñeiro Otero, P., Taccone, F. S., Gallego Curto, E., Caricato, A., ... COVID-19 Intensive Care International Study Group (2021). Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multi-centre cohort study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 9(3), 239–250.
41. Rogers, J. P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections:

- a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet. Psychiatry*, 7(7), 611–627.
42. Rothstein, A., Oldridge, O., Schwennesen, H., Do, D., & Cucchiara, B. L. (2020). Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke*, 51(9), e219–e222.
 43. Sher L. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on suicide rates. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 113(10), 707–712.
 44. Sonderskov, K.M., Dinesen, P.T., Santini, Z.I., Ostergaard, S.D., 2020. The depressive state of Denmark during the COVID-19 pandemic. *Acta Neuropsychiatr.* 1–3.
 45. Sun, Y., Li, Y., Bao, Y., Meng, S., Sun, Y., Schumann, G., Kosten, T., Strang, J., Lu, L., & Shi, J. (2020). Brief Report: Increased Addictive Internet and Substance Use Behavior During the COVID-19 Pandemic in China. *The American journal on addictions*, 29(4), 268–270.
 46. Szekely, Y., Lichter, Y., Taieb, P., Banai, A., Hochstadt, A., Merdler, I., Gal Oz, A., Rothchild, E., Baruch, G., Peri, Y., Arbel, Y., & Topilsky, Y. (2020). Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*, 142(4), 342–353
 47. Taquet, M., Luciano, S., Geddes, J. R., & Harrison, P. J. (2020). Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The lancet. Psychiatry*, S2215-0366(20)30462-4.
 48. Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Franciotta, D., Baldanti, F., Daturi, R., Postorino, P., Cavallini, A., & Micieli, G. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*, 382(26), 2574–2576.
 49. Varatharaj, A., Thomas, N., Ellul, M. A., Davies, N., Pollak, T. A., Tenorio, E. L., Sultan, M., Easton, A., Breen, G., Zandi, M., Coles, J. P., Manji, H., Al-Shahi Salman, R., Menon, D. K., Nicholson, T. R., Benjamin, L. A., Carson, A., Smith, C., Turner, M. R., Solomon, T. CoroNerve Study Group (2020). Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The lancet. Psychiatry*, 7(10), 875–882.
 50. Vindegaard, N., & Benros, M. E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, behavior, and immunity*, 89, 531–542.
 51. Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., McIntyre, R. S., Choo, F. N., Tran, B., Ho, R., Sharma, V. K., & Ho, C. (2020). A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 40–48.
 52. Xiang, Y. T., Yang, Y., Li, W., Zhang, L., Zhang, Q., Cheung, T., & Ng, C. H. (2020). Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The lancet. Psychiatry*, 7(3), 228–229.
 53. Xu, H., Liu, M., Cao, J., Li, X., Fan, D., Xia, Y., Lu, X., Li, J., Ju, D., & Zhao, H. (2019). The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *Journal of immunology research*, 2019.
 54. Yaghi, S., Ishida, K., Torres, J., Mac Grory, B., Raz, E., Humbert, K., Henninger, N., Trivedi, T., Lillemoe, K., Alam, S., Sanger, M.,

- Kim, S., Scher, E., Dehkharghani, S., Wachs, M., Tanweer, O., Volpicelli, F., Bosworth, B., Lord, A., & Frontera, J. (2020). SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*, *51*(7), 2002–2011.
55. Yang L, Wu D, Hou Y, et al. Analysis of psychological state and clinical psychological intervention model of patients with COVID-19. medRxiv 2020; published online March 24.
56. Yip PS , Cheung YT , Chau PH , Law YW. The impact of epidemic outbreak: the case of severe acute respiratory syndrome (SARS) and suicide among older adults in Hong Kong. *Crisis* 2010; 31:86–92
57. Zhao, H., Shen, D., Zhou, H., Liu, J., & Chen, S. (2020). Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *The Lancet. Neurology*, *19*(5), 383–384.
58. Zhou, J., Liu, L., Xue, P., Yang, X., & Tang, X. (2020). Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China. *The American journal of psychiatry*, *177*(7), 574–575.
59. Zhu, Y., Chen, L., Ji, H., Xi, M., Fang, Y., & Li, Y. (2020). The Risk and Prevention of Novel Coronavirus Pneumonia Infections Among Inpatients in Psychiatric Hospitals. *Neuroscience bulletin*, *36*(3), 299–302.