



Facultad Ciencias de la Salud

Carrera: Medicina y Cirugía

Manifestaciones Neuropsiquiátricas en COVID- 19

Tesis presentada por:

Perla Iris Vásquez Hernández

Oscar Antonio Murillo Perdomo

Como requisito parcial para optar por el Título de: Doctor en Medicina y
Cirugía

Asesor metodológico:

Doctor Manuel Sierra

Asesor temático:

Doctor Lester Coello

Tegucigalpa MDC, 8 junio de 2021

Índice

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTOS.	5
PAGINA SOBRE DERECHOS DEL AUTOR.....	6
PAGINA CON AUTORIZACIÓN PARA USO DEL CRAI.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT	9
CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	10
1.1 INTRODUCCIÓN	11
1.3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	16
1.4. OBJETIVOS DEL PROYECTO	17
Objetivo principal	17
Objetivos secundarios	17
1.5. JUSTIFICACIÓN	18
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	20
2.1 Epidemiología.....	21
2.2 Neurotropismo	21
2.3 Fisiopatología en sistema nervioso central y periférico	22
2.4 Principales alteraciones neurológicas.....	23
2.4.1. Síntomas del sistema nervioso central.....	24
2.4.2 Sintomatología del sistema nervioso periférico	26
2.4.3 Sistema nervioso autónomo.....	27
2.5 Principales síndromes psiquiátricos.....	28
2.6 Secuelas post COVID 19: neurológicas y psiquiátricas	30
2.7 Principios de manejo terapéutico de los trastornos psiquiátricos.....	31
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	32
3.1 Diseño	33

3.2 Estrategia de búsqueda.....	33
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	33
3.4 Extracción de datos.	33
CAPITULO IV. ANÁLISIS.....	35
ANÁLISIS	36
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
CONCLUSIONES	42
RECOMENDACIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	46

DEDICATORIA

Oscar Murillo: a mi abuela materna pilar fundamental de mi familia, que siempre aposto por la educación no solo científica, también la cívica y moral.

Perla Iris Vásquez: a mi madre y hermana, por siempre confiar en mí.

AGRADECIMIENTOS.

Oscar Murillo: a todos aquellos que me acompañaron en este largo camino sobre todo mis profesores, Dr O. Alvarenga, C. Perdomo, B. Carcamo, JC Cardona jr., R. Sanabria, E Henríquez (QDDG) y nuestros asesores el Dr Manuel Sierra y Dr Lester Coello.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue presentar un resumen sistematizado de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus SARS- CoV-2. Métodos: Revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos Google Scholar, Pubmed, Lancet, Elsevier, Medline, Science Direct, Scopus, publicados entre enero 2020 y abril 2021, en los idiomas español e inglés. Se incluyó literatura gris mediante búsqueda manual. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían información sobre alteraciones neuropsiquiátricas relacionadas con la COVID-19 y descartando el resto. Se seleccionaron 73 artículos.

Con este estudio se logra describir los diversos mecanismos fisiopatológicos más actualizados mediante los cuales se cree el SARS-CoV-2 afecta al sistema nervioso y como estos mecanismos también altera los neurotransmisores responsables de ciertas afectaciones psiquiátricas y sus exacerbaciones. De esta manera se logró presentar un resumen sistematizado de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The aim of the study was to present a systematized summary of the neuropsychiatric manifestations of the SARS-CoV-2 virus infection. Methods: Systematic review of scientific articles consulting the databases Google Scholar, Pubmed, Lancet, Elsevier, Medline, Science Direct, Scopus, published between January 2020 and April 2021, in Spanish and English. Gray literature was included by manual search. No restrictions were made regarding the type of study, finally taking into account all the articles that included information on neuropsychiatric disorders related to COVID-19 and discarding the rest. 73 articles were selected.

With this study, it is possible to describe the various most up-to-date pathophysiological mechanisms by which SARS-CoV-2 is believed to affect the nervous system and how these mechanisms also alter the neurotransmitters responsible for certain psychiatric disorders and their exacerbations. In this way, it was possible to present a systematized summary of the neuropsychiatric manifestations of the SARS-CoV-2 virus infection.

CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

1.1 INTRODUCCIÓN

La aparición del virus emergente SARS-CoV2 fue anunciada en la ciudad de Wuhan, China en el mes de diciembre del año 2019 y pronto la Organización Mundial para la Salud (OMS) dio la alerta de un Evento de Salud Pública Internacional (ESPII) y de una pandemia, de una nueva zoonosis que tendía a causar Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS).

El SARS-CoV2 ha tenido un potencial tan rápido de diseminación con una aún desconocida naturaleza de su comportamiento o como tratarlo¹. A pesar de los esfuerzos impulsados por la comunidad internacional para el frene de la pandemia, con cerca de 500,000 nuevas infecciones y 7,000 fallecimientos diarios registrados, la pandemia por SARS-CoV2 sigue extendiéndose por todo el mundo. Hasta el 29 de marzo del 2021, se reportan a nivel global 127.9 millones de casos y 2.8 millones de muertes confirmadas. ¹

El continente americano sigue siendo el epicentro de la pandemia, reportando, del total global, el 44% de los casos (56.5 millones), 48% de los fallecimientos (1.4 millones) y el 38% de las personas en estado crítico de salud (35,280).

Para el 27 de marzo del 2021, fecha en que se cierran las primeras 12 semanas epidemiológicas del 2021, el Sistema Nacional de Gestión de Riesgo de Honduras (SINAGER) reporta un total de 187,015 personas positivas a la

infección por SARS-CoV-2 y 4,557 fallecimientos, para una tasa de letalidad de 2.4%.²

Según datos registrados en el sitio web “Worldmeter”, Honduras tiene una tasa de casos acumulados y de mortalidad por millón de habitantes de 18,708 y 455, respectivamente. A pesar de la crónica y recurrente deficiencia en el número de pruebas realizadas por la SESAL, el país persiste ubicado entre las 71 naciones del mundo con el mayor número de casos reportados.¹

Hoy ya los estudios revelan la numerosa sintomatología relacionada con el COVID-19 que va desde sintomatología gripal como tos seca, fiebre, mialgias, disnea y mal estado general, pudiendo ser acompañadas de diarrea, náuseas o vómitos; sin embargo, existe una gran cantidad de pacientes que pasarán la infección asintomáticos³.

Los diagnósticos se abordan desde una inicial sospecha clínica, tomografía axial computarizada y una toma de PCR tr, actualmente aún no se encuentra una cura definitiva para la infección del COVID-19. Aunque muchos organismos internacionales se han dado a la búsqueda de una vacuna⁴.

A nivel mundial existen varios sitios oficiales donde se puede dar seguimiento al estado actual de cada una de las vacunas disponibles contra el SARS-CoV-2.

- Gavi COVAX AMC (<https://www.gavi.org/>)
- Covid-19-vaccine-tracker (<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>)

- Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines (OMS, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>)

De acuerdo con estos sitios, hasta el 26 de marzo del 2021 existen unas 280 vacunas en diferentes fases de estudio, 96 en distintas fases de estudio en humanos, 13 aprobadas por agencias reguladoras para uso a gran escala, tres han sido aprobadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), están siendo monitorizadas para efectos adversos y secundarios (Postmarketing, Fase IV). Las vacunas aprobadas por OMS son:

1. Pfizer-BioNTech ³
2. Moderna -Institutos Nacionales de la Salud (NIH) ⁴
3. AZD1222 / Oxford AstraZeneca ⁵

Según estudios casi un tercio de los infectados presentarán algún tipo de afectación neurológica debido al neurotropismo del virus y a una exposición prolongada a la hipoxia⁵. Aun así, no existen estudios que indiquen que síntomas pueden servir a la práctica médica para realizar un diagnóstico precoz.

Nos centraremos en cuales son las manifestaciones más frecuentes de la infección del Sistema Nervioso Central (SNC) por COVID-19 que pueden ser útiles para un aproximamiento clínico de sospecha de infección por COVID-19.

1.2 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

En diciembre de 2019 se inició un brote epidémico de neumonía grave de origen viral en la ciudad china de Wuhan asociado a un nuevo coronavirus, que se nombró virus de Wuhan o nuevo coronavirus 2019. Lo que inicialmente fue un brote epidémico local, se diseminó velozmente hasta transformarse en una pandemia global de inciertas y trágicas consecuencias.

En febrero de 2020, se estableció una denominación taxonómica oficial para el nuevo virus: ‘coronavirus (CoV) tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS)’ (SARS-CoV-2), y a la enfermedad que causa, COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

La Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia como urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y, posteriormente, como pandemia global el 11 de marzo del 2020.

El primer caso reportado en América latina, se confirmó el 26 de febrero de 2020 en Brasil; 14 días después, el 11 de marzo se confirmaron los dos primeros casos en territorio hondureño.

Nos encontramos ante la pandemia más grande de la edad contemporánea y que más se ha logrado diseminar a lo largo del mundo, que tomó muchos países y sistemas de salud por sorpresa, que ataca a poblaciones vulnerables y que por sus características virológicas pueden infectar a muchas personas de manera rápida saturando así los sistemas de salud.

Así mismo, poniendo en riesgo no solo la economía de las naciones, si no la integridad del personal de salud y la población en general; hoy nuestro país

atraviesa uno de los peores momentos en materia de salud, con un sistema de salud ineficiente donde se trabaja a máxima capacidad posible; hoy más que nunca se necesitan opciones basadas en evidencia científica que pueda ayudar a la ya precaria condición en que se encuentra el sistema sanitario hondureño.

También, consideramos de vital importancia las alteraciones que causa esta enfermedad en la salud mental de los ciudadanos, ya que la economía se ha visto perjudicada debido al cierre de empresas, aumentando el desempleo; ocasionando en los ciudadanos depresión, estrés, angustia, temor, fobias y en algunos casos hasta el suicidio. Incrementándose las atenciones psiquiátricas.

Si bien desde un inicio se pensaba que este era un virus que afectaba netamente el sistema respiratorio, se ha visto que la afectación es multiorgánica, pero siempre prevaleciendo las manifestaciones clínicas que están relacionadas con aquellas que se provocan por una enfermedad del tracto respiratorio inferior.

Se han comenzado a describir casos con signos y síntomas neurológicos, algunos graves, destacando el posible neurotropismo del virus; cuyas secuelas disminuyen enormemente la calidad y esperanza de vida de aquellos que llegan a presentarlas.

1.3. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus SARS CoV-2?

1.4. OBJETIVOS DEL PROYECTO

Objetivo principal

Presentar un resumen sistematizado de las manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus SARS- CoV-2.

Objetivos secundarios

1. Describir el mecanismo fisiopatológico de afectación del SNC por el virus SARS- CoV-2.
2. Caracterizar las alteraciones y/o manifestaciones neurológicas (tanto en sistema nervioso central, periférico y autónomo) debido a la infección por SARS-CoV-2
3. Determinar las alteraciones y/o manifestaciones psiquiátricas asociadas a la infección por SARS- CoV-2.
4. Mencionar las recomendaciones para el manejo terapéutico de las alteraciones neurológicas y psiquiátricas asociadas a la infección por SARS-CoV-2.

1.5. JUSTIFICACIÓN

Nos hemos enfrentado a una situación nueva, amenazante y llena de incertidumbre; con medios de defensa limitados, información ambigua, un enemigo invisible y un liderazgo para afrontar la situación que lejos de aportar seguridad; ha contribuido a elevar niveles de ansiedad y miedo.

Actualmente nuestro país atraviesa una situación alarmante, no contamos con los medios para hacerle frente a la pandemia que azota el mundo en este momento, no contamos con recursos suficientes para afrontar la situación.

Es por todos conocidos que la evidencia medica científica de calidad es de vital importancia a la hora de hacerle frente a este tipo de enfermedades, y más cuando nos enfrentamos a una cuya afectación es multiorgánica.

Se decidió indagar a profundidad en las alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 debido a que gran parte de los afectados las presentan y estas generalmente pasan desapercibidas (depresión, ansiedad, estrés...) y cuya alteración también se debe a todo el cambio que el mundo ha experimentado y que definitivamente no estamos preparados.

Pero, cuando nos referimos a alteraciones neurológicas nos encontramos ante una gama tan amplia de manifestaciones, que van desde aquellas que son tan comunes y leves, tales como la cefalea, anosmia o disgeusia, que prácticamente han pasado a formar parte del cuadro clínico característico de esta infección.

Pasando por aquellas que son tan severas, que comprometen la vida y empeoran el pronóstico de supervivencia de los pacientes; tales como encefalitis, enfermedad cerebro vascular, encefalopatía, entre otras; cuyas secuelas, si la persona logra vencer la enfermedad, son devastadoras para quien las presenta y a todo su entorno social.

Por todo lo anterior el propósito de este estudio es brindar información actualizada y de calidad acerca de las múltiples alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a la infección por SARS-CoV-2, sus mecanismos fisiopatológicos y así poder brindar un manejo terapéutico oportuno y adecuado.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología

Desde la actualización epidemiológica publicada por la OPS/OMS el 11 de marzo de 2021 hasta el 13 de abril de 2021, fueron notificados 6.182.423 casos confirmados adicionales de COVID-19, incluidas 161.007 defunciones en la región de las Américas, lo que representa un aumento de 11% de casos y de defunciones.¹

En la situación de las Américas hasta el 13 de abril de 2021, los 56 territorios y de las regiones de las Américas han confirmado 58,571,081 casos confirmados y más de 1,419,179 de defunciones (actualización epidemiológica: enfermedad por coronavirus (COVID-19) - 14 de abril de 2021). Con respecto a Centroamérica y el Caribe se reportan 1,336,755 y 27,219 defunciones.¹

Honduras reportó 198,214 casos y 4,905 defunciones hasta abril 14 2021.²

2.2 Neurotropismo

El virus del SARS-CoV-2 presenta un neurotropismo relacionado a la afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las células endoteliales, estas también están presentes en las células del sistema nervioso central.⁶ Las células donde se expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 son las células gliales y las neuronas, haciéndolas susceptibles a la infección por el SARS-COV2, ya sea alcanzando estas por vía hemática

penetrando la barrera hematoencefálica o infectando directamente el cerebro.⁷

Aún se encuentra bajo controversia si el virus afecta directamente el sistema nervioso central, hay estudios que no reportan la presencia del virus SARS-COV2 o sus partículas en los cerebros durante la autopsia, aunque estas personas hayan tenido afectación en otros órganos como pulmón, corazón o riñones donde la enzima convertidora de angiotensina 2 también se expresan.⁸

Cuando el virus causa una inflamación sistémica reduce la secreción de monoaminas, factores tróficos y activación de la microglía resultando en un incremento del glutamato, N-metil-D-Aspartato y exocitosis⁹, estos factores exacerbaban las condiciones neuropsiquiátricas preexistentes.¹⁰

2.3 Fisiopatología en sistema nervioso central y periférico

Existe un grado de aceptación que la infección por SARS-COV2 podría ser por la vía hematológica y/o por vía retrograda hacia el sistema nervioso central, la hematológica podría relacionarse a la migración de leucocitos infectados que atraviesan la barrera hematoencefálica o de manera indirecta con células neuronales que expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2.

Sin embargo, la vía hematológica puede no estar involucrada, ya que no existe evidencia de células neuronales afectadas por el virus en estados

tempranas de la infección¹¹. Cuando se habla de la infección vía sistema nervioso periférico, podría estar relacionada la infección vía tracto olfatorio o/y la inervación del tracto entérico, sin embargo, no existe expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las células del tracto olfatorio, por lo que también existe duda que esta sea la vía de infección.

Aun así, existe expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 en el epitelio celular del intestino delgado el cual posee una inervación entérica que se conecta al nervio vago, esta podría ser una vía de infección al sistema nervioso central y explicar los síntomas gastrointestinales.¹¹

Recientes estudios reportan la posibilidad de que exista una vía de infección por afinidad al receptor de transmembrana de la Neuropilina 1 podría estar relacionado al neurotropismo del COVID-19. La neuropilina 1 se encuentra expresada en gran cantidad en el epitelio olfatorio y también el sistema nervioso central, esta podría ser una ruta de infección para el SARS-COV2.¹²

2.4 Principales alteraciones neurológicas

Ya se han descrito múltiples síntomas relacionadas con la infección de COVID-19, que pueden de las más simples como mareos, cefaleas, anosmia, hasta las más complejas y graves que pueden comprometer la vida tales como ser convulsiones, encefalitis viral o enfermedad cerebrovascular aguda¹³.

2.4.1. Síntomas del sistema nervioso central

Dentro de la variedad de síntomas, de los más frecuentes se encuentra la cefalea la cual tiende a variar según el estudio, aunque se reporta un aproximado de 8% dentro de la cual también los mareos pueden estar presentes¹⁴. Pacientes que presentan mareos tienden a estar relacionados con ingresos o estar ingresados a unidades de cuidados intensivos¹⁵.

Individuos de mayor edad o que ya presenten condiciones patológicas preexistentes existe evidencia de una mayor posibilidad de complicaciones neurológicas como encefalopatía viral o confusión si cursaron por una infección COVID-19 severa¹⁶.

También existen reportes de hemorragia intracerebral en pacientes con COVID-19, pudiendo ser explicada por la relación que tiene el virus con los receptores de angiotensina II en el cerebro, causando una disrupción de la regulación agua y sodio de las paredes arteriales, causando que se rompa; y produzcan una hemorragia masiva¹⁷.

De las comorbilidades más temidas del COVID-19 son las enfermedades cerebro vasculares, las cuales son las más severas y que posiblemente comprometan la vida o causen incapacidad sobre todo en la población de mayor edad¹⁸.

Ya está descrito, que infecciones severas virales como la del COVID-19 puede causar enfermedad cerebrovascular isquémica¹⁹, esta afección está relacionada a similares propiedades como el MERS para interferir el proceso

normal de coagulación y que también influyen en los diferentes factores inflamatorios.

Todas estas propiedades procoagulantes que también posee el COVID-19 le da la capacidad de producir coágulos en pacientes con infecciones graves²⁰, la hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI es de las complicaciones más frecuentes²¹. A sabiendas de este comportamiento, se insta un manejo anticoagulante en pacientes de UCI severamente enfermos, y así reducir la posibilidad de trombosis venosa profunda²².

Ya existen descritos episodios de convulsiones tónico-clónicas en pacientes con infecciones graves por COVID-19²³. Sin embargo, todos estos pacientes tenían las características de que nunca habían convulsionado con anterioridad, sin enfermedades neurológicas de base o historia familiar de convulsiones o epilepsia²⁴.

Dentro de las causas podrían ser enfermos graves que la infección por COVID-19 propicie la liberación de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante de colonia de granulocitos²⁵, esta interacción podría generar hiper excitabilidad neuronal de los receptores de glutamato disminuyendo el umbral convulsivo y generando crisis-tónico clínicas²⁶.

Aunque otros autores no descartan la posibilidad que las convulsiones puedan estar relacionadas a una severa encefalitis y una diseminación viral por todo el cerebro²⁷, sin embargo, aún se tiene en controversia la capacidad del virus SARS-COV2 de atravesar la barrera hematoencefálica²⁸.

También podría relacionarse estos episodios convulsivos al estado crítico del paciente y su respuesta ante la terapia con medicamentos como lopinavir, ritonavir y ribavirina en los casos en que se administraron estos fármacos²⁹. Por todos estos factores también debe valorarse administración de hidroxicloroquina en paciente en riesgo de convulsiones.³⁰

2.4.2 Sintomatología del sistema nervioso periférico

De los síntomas menos severos que podrían ocurrir durante la infección están la anosmia o hiposmia, hipogeusia o ageusia, siendo las más frecuentes y no representan ninguna gravedad. La presencia de la hiposmia o la anosmia podría estar relacionada a la sintomatología gripal con abundante secreciones y obstrucción nasal³¹.

La ageusia está relacionada también a afectaciones de los nervios periféricos comúnmente que se instaura al inicio de la infección³². Como recomendaciones al inicio de la pandemia, se recomendaba el auto aislamiento a personas que presentará un cuadro clínico de anosmia y ageusia ya que se había observado que todos los pacientes con COVID-19 presentaban estos síntomas al inicio de la infección y los hacía sospechosos de ser portadores del virus³³.

Estos mecanismos de afectación de nervios periféricos causantes de la anosmia y ageusia por SARS-COV2 no son claros, sin embargo, podría estar relacionado a la forma en que el individuo se contagia, cuando el virus se

instaura en la cavidad nasal puede diseminarse por las vías olfativas y afectar el neuroepitelio olfativo mediante la proteasa 2 de la serina de la transmembrana y la enzima convertidora de angiotensina 2³⁴.

Si bien la anosmia puede ser causada por el exceso de secreciones en las vías nasales también una afectación de los nervios olfatorios que dañe a sus receptores³⁵, sin embargo, no se recomienda el uso de corticoesteroides nasales ya que se desconocen sus beneficios³⁶.

2.4.3 Sistema nervioso autónomo

Conociendo como el SARS-COV2 utiliza la ECA2 para adherirse a las células del huésped que se encuentran como en pulmones, corazón y cerebro³⁷ se podría relacionarse a todo aquel paciente con enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, o enfermedad cardíaca son más susceptibles a sucumbir a la infección en comparación a una persona que no posea estas patologías³⁸.

La hipótesis que estas enfermedades crónicas sobreexcitan el sistema nervioso simpático como consecuencia causa disminución del sistema nervioso parasimpático y por consiguiente la respuesta inflamatoria³⁹, también en pacientes que utilizan cualquier medicamento que tenga interacción del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona mejor si se retira el tratamiento, asumiendo que el aumento de la angiotensina 2 se aprovecha

el potencial antiinflamatorio, sin embargo ninguna de estas hipótesis están probadas⁴⁰.

2.5 Principales síndromes psiquiátricos

Se ha de demostrado que cuando se trata un problema mundial, tal como lo es una pandemia, esta podría generar grandes repercusiones en la salud física y mental y ser causantes de una gran variedad de secuelas neurológicas y psiquiátricas en los afectados, desde afectación psiquiátricas como el insomnio hasta síndrome de estrés post traumático.⁴¹

Ya existen los primeros estudios relacionados a la salud mental y los efectos psiquiátricos de la infección por SARS-COV2, ya fueron reportados episodios psicóticos⁴². Aunque estos episodios se desconocen si los verdaderos desencadenantes podrían estar relacionados a condiciones psiquiátricas preexistentes que exacerban debido al estrés causado por la pandemia o la hospitalización, el uso prolongado de corticoesteroides o hidroxiclороquina también podrían estar relacionados⁴³

También podría estar la predisposición por los adultos mayores a presentar episodios de delirium relacionado con la enfermedad grave, condiciones médicas de base o la larga hospitalización.⁴⁴

Sin embargo, las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes son aquellas relacionadas con la ansiedad y de la depresión, esto podría relacionarse a factores físicos y mentales, pero también factores sociales podrían estar muy

relacionados a que caso 1 de 3 pacientes padezca una o ambas condiciones.

45

Hay estudios que revelan que pacientes que padecen una condición pulmonar preexistente antes de presentar un cuadro de neumonía por coronavirus es mucho más probable que desarrollen un cuadro de depresión y ansiedad que un paciente con cualquier otra condición preexistente.⁴⁶

La confusión es uno de los síntomas que podrían encontrarse hasta en un 22% de los pacientes con infecciones graves por SARS-COV2⁴⁷. Este pudiendo ser un factor predictivo negativo grave de mortalidad en pacientes que la presentan, ya que un 21% que desarrollan algún tipo de alteración de la conciencia terminan falleciendo.⁴⁸

A excepción de la agitación que puede presentarse en la mas de la mitad de los pacientes, pero este síntoma estaría más relacionado a su condición y al retiro eventual de los medicamentos en uso.⁴⁹

De todas estas patologías que pueden sufrir durante el internamiento o cuando el paciente es dado de alta, es la gran cantidad mayor al 90% de los pacientes que sobrevivieron al internamiento inevitablemente llegan a presentar sintomatología que podría aislarse al síndrome de estrés post traumático, aun estos pacientes recibiendo apoyo psiquiátrico posterior a recuperarse de la enfermedad, solo la mitad de los pacientes refieren algún tipo de mejora.⁵⁰

2.6 Secuelas post COVID 19: neurológicas y psiquiátricas

Debido a la naturaleza reciente de la pandemia aun es complejo dilucidar la magnitud de las secuelas que puede causar el COVID-19, sin embargo, las muchas que ya se evidencian a corto plazo⁵¹ y el sistema nervioso central es uno de los más afectados cuando hablamos de un paciente el cual fue sometido a una larga hospitalización⁵².

En la actualidad se estima que al menos el 80% de los pacientes graves padecerán tanto de una secuela neurológica o psiquiátrica⁵³, dichas afectaciones van desde el sistema nervioso central tales como encefalitis, enfermedad cerebrovascular, también periféricas como el Síndrome de Gillian Barre, ageusia, miopatías, entre otras.⁵⁴

Se encuentran también las enfermedades psiquiátricas que afectan la calidad de vida de un paciente que sobrevivió a una enfermedad grave, como ansiedad, depresión, síndrome de estrés post traumático⁵⁵. Los pacientes mayores con enfermedades de base son los más frecuentes a tener mayor cantidad de secuelas debido a su condición son más frecuentes a ser ingresados a UCI⁵⁶.

Cuando generan nuevas comorbilidades el paciente si logra sobrevivir a su internamiento, esto muchas veces esto lo afecta anímicamente de manera negativa por su prolongada exposición al estrés y por deficiencias motoras o cognitivas que podría sufrir⁵⁷. Todos los pacientes que fueron ingresados a una UCI de manera prolongada deberán tener una rehabilitación de forma multidisciplinaria⁵⁸.

Todos estos factores sociales y físicos afectan a los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad la mayoría presentando, ansiedad, depresión, síntomas de estrés post traumático, fatiga y estrés, todos estos síntomas podrían estar a la alta estigmatización de los pacientes que padecieron COVID-19.⁵⁹

2.7 Principios de manejo terapéutico de los trastornos psiquiátricos.

No existe por los momentos un manejo terapéutico definitivo para estado confusional agudo o el delirium, ni una forma de prevenirlo o de causar menores efectos secundarios, aun si existe algún medicamento que se pueda utilizar en pacientes y que se tenga un efecto en su mayoría beneficioso la aplicación suele ser a criterio médico.⁶⁰

De igual manera existe una necesidad de ejemplificar el manejo del delirium en pacientes con altas expectativas de llegar a presentarlo.⁶¹ actualmente se utiliza el manejo de quetiapina, haloperidol, olanzapina y risperidona como manejo empírico⁶². Algunos pacientes podrían verse beneficiados con el uso de lorazepam en pacientes geriátricos que el uso de antipsicóticos pueda no estar indicados.⁶³

Existen actualizaciones con el manejo que podría obtener mayores beneficios y menos efectos secundarios o contraindicaciones en pacientes graves sometidos a tratamiento con cloroquina o hidroxiclороquina, la olanzapina o aripiprazol siendo este último una de las mejores opciones por seguridad y menos efectos secundarios, otros medicamentos seguros como pregabalina, gabapentina, duloxetina, lamotrigina, para otros trastornos.⁶⁴

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica, con una búsqueda sistémica de documentos de sociedades científicas y revistas médicas, así como artículos médicos y estudios científicos.

3.2 Estrategia de búsqueda.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva y objetiva utilizando varios buscadores de información científica: Google Scholar, Pubmed, Medline, Science Direct, Lancet, Elsevier, Scopus de documentos y artículos publicados por diversas revistas científicas, desde enero del 2020 hasta abril de 2021, e incluyendo artículos tanto en inglés como en español.

Utilizando las palabras claves “COVID-19” “SARS-COV2” “alteraciones neuropsiquiátricas” “manifestaciones neurológicas” “manifestaciones psiquiátricas” “coronavirus” “neurotropismo” y sus diversas combinaciones.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

En la búsqueda de literatura gris se incluyó todo tipo de documentos, revisiones y artículos científicos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales que hacían mención de las alteraciones neuropsiquiátricas por la infección por SARS-COV2.

El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información detallada sobre afectaciones neurológicas y/o psiquiátricas.

3.4 Extracción de datos.

Tras la búsqueda inicial se eligieron 150 estudios. Para proceder a la selección se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos

completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

Al final se excluyeron 77 artículos que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión, ya que no contaban con la información necesaria para poder cumplir con los objetivos del trabajo.

Finalmente se seleccionaron 73 artículos médicos/ científicos que cumplían con los objetivos de nuestra revisión bibliográfica.

CAPITULO IV. ANÁLISIS

ANÁLISIS

La pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) es una emergencia de salud pública de alarmante preocupación internacional, con impactos sin precedentes en el siglo XXI y hoy representa un gran problema de salud pública mundial. Estudios en epidemias anteriores provocadas por la misma familia de virus, han revelado una profunda y amplia gama de alteraciones psiquiátricas y sociales a nivel individual y comunitario durante los brotes anteriores.

El estado de alarma actual está cambiando las prioridades de la población general, pero también está desafiando la práctica clínica habitual de los profesionales de la salud. Desde un punto de vista psicopatológico, la pandemia actual es una forma relativamente nueva de estresor o trauma para la población en general.

La COVID-19 genera preocupaciones de pánico generalizado y ansiedad creciente y, aunque los efectos del coronavirus en la salud mental no se han estudiado sistemáticamente, se anticipa que la COVID-19 tendrá efectos alarmantes en este aspecto. Además, es conocido que el estrés excesivo puede exacerbar y agravar síntomas de ansiedad y depresión en personas más vulnerables o con un diagnóstico de enfermedad mental.

Aunado a esto, la mayoría de los estudios revisados informaron de los efectos psicológicos negativos del confinamiento, incluyendo, fundamentalmente, síntomas de estrés postraumático, confusión e ira.

En el artículo ¿Cómo afecta el COVID-19 al cerebro? Publicado por la revista Jama, se planteó la hipótesis de como la neuroinfección y neurovirulencia afecta de manera directa en la producción de ciertos neurotransmisores fundamentales para mantener el estado de ánimo eutímico y como esta alteración podría exacerbar ciertas patologías tanto psiquiátricas como neurológicas.

Como hemos descrito anteriormente, la pandemia del SARS-COV-2 plantea un desafío duradero que no solo afecta al sistema cardiorrespiratorio (como se pensaba inicialmente), sino que vincula la infección sistémica con las enfermedades neuropsiquiátricas.

La respuesta inflamación sistémica, así como los cambios neuroinflamatorios están vinculados de forma directa con un aumento masivo de moléculas proinflamatorias cerebrales, la reactividad de la neuroglía, una alteración en los neurotransmisores y una remodelación patológica entre las redes neuronales.

Un metaanálisis sobre la COVID-19 sugiere que existen signos de *delirium* en la etapa aguda de la enfermedad, tal y como sucedió en las epidemias anteriores del SARS y del MERS. A esto se añade que, si bien existe evidencia de depresión, ansiedad, fatiga y trastorno de estrés post traumático en la etapa posterior a la enfermedad en las epidemias anteriores, los datos sobre la COVID-19 actualmente son aún limitados.

Otros estudios apuntan a que existe un alto número de pacientes infectados por SARS-CoV-2 que están experimentando síntomas psiquiátricos tales como ansiedad, miedo, depresión e insomnio, y que estos pueden ser difíciles

de distinguir de los efectos de los múltiples medicamentos que estos pacientes utilizan.

En varios de los estudios que fueron consultados concuerdan que entre el 40-60% de los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 han experimentado algún tipo de síntoma neurológico.

Las descripciones iniciales de personas con infección por SARS-CoV-2 y que presentan alteraciones neurológicas plantean importantes cuestiones, ya que ningún estudio fue concluyente en relación con el mecanismo fisiopatológico implicado en la afectación neuronal, siendo varias las hipótesis propuestas.

En primer lugar, si la afectación neuronal se debe daño directo del virus (debido a que es un virus con un neurotropismo muy marcado), respuesta inflamatoria exagerada, debido alteraciones metabólicas, hidroelectrolíticas o una combinación de todos estos factores, si guardan relación estrecha con factores específicos individuales del huésped o si se deben a factores asociados a la neurovirulencia y neurotropismo del SARS-CoV-2.

Aunque se sabe que normalmente, durante los estados de inflamación sistémica la barrera hematoencefálica (BHE) es más permeable, debido a todas las citoquinas y moléculas proinflamatorias circulantes; esta puede dañarse y dar entrada a las infecciones, tres estudios mencionaron que la proteína Spike tiene la habilidad de alterar la BHE, sumado a la permeabilidad aumentada de la misma, la posibilidad de neuro infección por esta vía es muy probable.

Algunos síntomas, como la cefalea (de los más comunes, algunos estudios hablan de que hasta un 80% de los pacientes la presentan), son manifestaciones inespecíficas de la infección viral por SARS-CoV-2, pero en algunos casos podrían orientar a ciertas patologías más graves, como meningitis o encefalitis (si se acompaña de fiebre intensa, disminución del sensorio y signos meníngeos).

El grado real de neurotropismo del SARS-CoV-2 todavía debe dilucidarse; debe demostrarse la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes que padezcan COVID-19 y encefalitis, y realizar análisis y secuenciación del virus en muestras de tejido cerebral en autopsias.

En el contexto de la pandemia actual, puede haber limitaciones para la realización de una resonancia o una punción lumbar a un paciente con COVID-19 con manifestaciones neurológicas o con estado mental alterado, debido al riesgo que corre el personal sanitario al realizar extensa manipulación de este tipo de pacientes.

Personas que presenten COVID-19 y alteración del nivel de conciencia deberían recibir asistencia neurológica inmediata y apropiada; someterse a exámenes neurológicos, incluyendo estudios de neuroimagen, electroencefalograma y líquido cefalorraquídeo, siempre y cuando sean apropiados, avalados por especialista y el personal sanitario no corra riesgo de contagio.

Pacientes que presenten algún tipo de cáncer, enfermedades sistémicas

autoinmunes o en tratamiento inmunodepresor son grupos de riesgo padecer COVID-19 y sus posibles complicaciones neuropsiquiátricas.

Los neurólogos, psiquiatras y las sociedades científicas pertinentes deben elaborar planes y guías de prevención de la exposición al virus y reevaluar las dosis y los ciclos de tratamiento para estas enfermedades durante la era de la COVID-19.

Finalmente, es necesario replantear una visión global sobre la COVID-19 en el ámbito de la neuro infección, ya que como se ha expuesto anteriormente la lesión a sistema nervioso puede darse por acción directa del virus o por excesiva respuesta inflamatoria (tormenta de citoquinas).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del COVID-19, principalmente aquellas que afectan sistema nervioso central o donde ya hay compromiso de nivel de conciencia, tales como las enfermedades cerebrovasculares o síndrome confusional agudo que pueden terminar en demencia o coma; principalmente ya que estas no solo afectan la supervivencia del paciente también crean discapacidades tanto motoras, cognitivas o incluso emocionales⁶⁵.

En las que muchas veces la rehabilitación multidisciplinaria será necesaria⁶⁶. El daño también puede ser mayor debido a hipoxemias prolongadas y otras enfermedades de base vuelven un reto la recuperación ⁶⁷, ya que también podrían presentar secuelas graves como convulsiones o enfermedades psiquiátricas ⁶⁸.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. Se describió los diversos mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales se cree el SARS-CoV-2 afecta al sistema nervioso (ya sea por acción directa del virus sobre las neuronas, neuro inflamación excesiva secundaria a la viremia y tormenta de citoquinas, lesiones hipóxico/isquémicas, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas secundarias a falla multiorgánica) y como todo esto también altera los neurotransmisores responsables de ciertas afectaciones psiquiátricas.
2. Con esta revisión se pudo caracterizar las alteraciones y/o manifestaciones que son causadas por la infección por SARS-CoV-2 tanto a nivel de sistema nervioso central, periférico y autónomo, siendo las afectaciones a sistema nervioso central más severas y que generalmente se presentan en aquellos pacientes en estado crítico tales como enfermedad cerebrovascular, encefalitis, encefalopatía y coma.⁶⁹
3. Se logro determinar las manifestaciones y alteraciones psiquiátricas asociadas a la COVID-19⁷⁰. Y que están estrechamente relacionadas con la afectación directa del sistema nervioso central, y no solamente debido al entorno social.⁷¹
4. El manejo terapéutico de las múltiples afectaciones neuropsiquiátricas asociada a la infección por SARS-CoV-2 no se ha establecido claramente, ya que lo más recomendable, es continuar como se ha

venido haciendo desde la era pre COVID-19, es decir, si el paciente presenta ECV ⁷² tratarlo según las guías de manejo, tratando de exponer lo menos posible al personal sanitario; lo mismo ocurre si paciente convulsiona o tiene cuadros de depresión, cuidando que medicamentos no interfieran uno con otros. ⁷³

RECOMENDACIONES

Como nos encontramos en un momento tan decisivo de la historia en donde cualquier aporte que se realice en la lucha contra la COVID-19 es de gran ayuda, en este proyecto se identificaron las alteraciones neuropsiquiátricas más frecuentes.

También, se logró evidenciar las repercusiones que estas conllevan, y se demostró que estas son tan extensas y repercuten de gran manera en la calidad de vida de las personas afectadas.

Por lo tanto, se recomienda a futuros estudiantes que tengan interés en el proyecto, la complementación del mismo, es decir, llevarlo a la práctica clínica, caracterizando a la población hondureña e identificando cuales son las alteraciones neuropsiquiátricas más frecuentes y así implementar protocolos de manejo y abordaje clínico de acorde a las necesidades de la población y así evitar que las afectaciones deterioren enormemente la calidad de vida de la población.

También hacemos hincapié en la importancia de la salud mental y en la no infravaloración de la misma, ya que como se demostró con la culminación de este proyecto las manifestaciones psiquiátricas que vienen junto a la infección con COVID-19 son múltiples y muy variados y que la mayoría de las personas las presentan.

Siendo estas tan variadas que van desde cuadros leves de ansiedad, depresión, estrés hasta alteraciones más severas como el delirium o síndrome confusional agudo que puede terminar en demencia y estrés postraumático.

Se evidencio que estas alteraciones no solo afectan a la persona con la infección, sino que, a todo su entorno social, por lo tanto, proponemos la instauración de programas de ayuda vía telefónica o virtuales a personas que atraviesan situaciones de estas o similares brindadas por profesionales en salud mental, para ayudarles sobrellevar dicha alteración y así lograr una pronta recuperación y que la persona pueda integrarse a su entorno social de manera más rápida y productiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Covid-19 coronavirus pandemic [Internet]. worldometers.info. 2021 [citado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Coronavirus COVID-19 En Honduras [Internet]. covid19honduras.org/. 2021 [citado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://covid19honduras.org/>
3. Pfizer and Biontech announce vaccine candidate against covid-19 achieved success in first interim analysis from phase 3 study [Internet]. Pfizer.com. 2021 [citado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce->
4. Collins F. Is One Vaccine Dose Enough After COVID-19 Infection? [Internet]. NIH Director's Blog. 2021 [citado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://directorsblog.nih.gov/tag/moderna/>
5. Kemp A. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19 [Internet]. AstraZeneca. 2021 [citado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html>
6. Baig, A.M.; Khaleeq, A.; Ali, U.; Syeda, H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem. Neurosci. 2020, 11, 995–998.

7. Steardo, L.; Steardo, L.; Zorec, R.; Verkhatsky, A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020, 229, e13473.
8. Mishra, R.; Banerjea, A.C. Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue! *Front. Immunol.* 2020, 11, 2204.
9. Roman M, Irwin MR. Novel neuroimmunologic therapeutics in depression. *Brain Behav Immun.* 2020;83:7-21. doi:10.1016/j.bbi.2019.09.016
10. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. Cómo afecta el COVID-19 al cerebro. *Psiquiatría JAMA*. Publicado en línea el 26 de marzo de 2021. doi: 10.1001 / jamapsychiatry.2021.0500
11. Raony, Í.; de Figueiredo, C.S.; Pandolfo, P.; Giestal-de-Araujo, E.; Oliveira-Silva Bomfim, P.; Savino, W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front. Immunol.* 2020, 11, 1170.
12. Davies, J.; Randeve, H.S.; Chatha, K.; Hall, M.; Spandidos, D.A.; Karteris, E.; Kyrou, I. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol. Med. Rep.* 2020, 22, 4221–4226.
13. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.*
14. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP,

- Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henaomartinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R, Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org> (2020) Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 101623:101623.
15. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin QJJ (2020) Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 92(6)
16. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS (2020) Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 12(3):e7352.
17. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N (2020) COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect* 35:100669.
18. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, Zhou J, Jiang H (2020) Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Inf Secur* 80: 639–645.
19. Morelli N, Rota E, Terracciano C, Immovilli P, Spallazzi M, Colombi D, Zaino D, Michieletti E, Guidetti D (2020) The baffling case of ischemic stroke disappearance from the casualty department in the COVID-19 era. *Eur Neurol* 1:1–3.

20. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P (2020) Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERSCoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 104:362:104362.
21. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L (2020) Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost. H*
22. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z (2020) Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 18:1094–1099.
23. Karimi N, Sharifi Razavi A (2020) Rouhani NJRCMJ. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: a case report. *Iran Red Crescent Med J* (In Press).
24. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, Mu J, Guo J, Li W, Wang G, Gao H, Zhang Y, Lin M, Chen L, Shen S, Zhang H, Sander JW, Luo J, Chen S, Zhou D (2020) New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in corona virus disease 2019: a retrospective multicenter study. *Epilepsia*.
25. Libbey JE, Fujinami RS JF (2011) Neurotropic viral infections leading to epilepsy: focus on Theiler's murine encephalomyelitis virus. *6(11):1339–1350*.
26. Singhi P JDM (2011) Neurology C Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *53(7):600–609*.
27. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2.

28. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PSJC (2020) Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *12(3):e7352*.
29. Ying W, Qian Y, Kun Z, JRS, Pharmacy A (2020) Drug supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic.
30. Badyal DK, Mahajan R, JJA (2020) Research BM. Chloroquine *10(2):128*.
31. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G (2020) Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*
32. Mao L, Wang M, Chen S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv 2020*;xiv.
33. Gane SB, Kelly C, Hopkins C (2020) Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome. *Rhinology*.
34. Xydakis MS, Dehghani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geithoff UW, Bauer C, Hautefort C, Herman P, Manley GT, Lyon DM, Hopkins C (2020) Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis*
35. Villalba NL, Maouche Y, MBA O, Sosa ZC, Chahbazian JB, Syrovatkova A et al (2020) Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases: should COVID-19 infection be considered? *Eur J Case Rep Int Med 7(4)*.
36. Ovesen T (2020) COVID-19 anosmia. *Tidsskrift for Den norske legeforening*.

37. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228252; PMCID: PMC7191628.
38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.
39. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):853-9. doi: 10.1038/nature01321. PMID: 12490958.
40. Díaz HS, Toledo C, Andrade DC, Marcus NJ, Del Rio R. Neuroinflammation in heart failure: new insights for an old disease. *J Physiol*. 2020 Jan;598(1):33-59. doi: 10.1113/JP278864. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31671478.
41. Rogers, J.P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T.A., McGuire, P., et al., 2020. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 7 (7), 611–627. ISSN 2215-0366.
42. Chandra, P.S., Shiva, L., Nagendrappa, S., Ganjekar, S., Thippeswamy, H., 2020. COVID 19 related psychosis as an interface of fears, socio-

- cultural issues and vulnerability case report of two women from India. *Psychiatry Res.* 290, 113136. ISSN 0165-1781.
43. Correa-Palacio, A.F., Hernandez-Huerta, D., Gomez-Arnau, J., Loeck, C., Caballero, I., 2020. Affective psychosis after COVID-19 infection in a previously healthy patient: a case report. *Psychiatry Res.*
44. Beach, R.S., Praschan, N.C., Hogan, C., Dotson, S., Merideth, F., Kontos, N., et al., 2020. Delirium in COVID-19: a case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen. Hosp. Psychiatry* 65, 47–53.
45. Kong, X., Zheng, K., Tang, M., et al., 2020. Prevalence and factors associated with depression and anxiety of hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. H
46. Yang, L., Wu, W., Hou, Y., et al., 2020. Analysis of psychological state and clinical psychological intervention model of patients with COVID-19. *medRxiv*.
47. Huang, Y., Yang, R., Xu, Y., Gong, P., 2020b. Clinical characteristics of 36 non-survivors with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv*
48. Zhang, B., Zhou, X., Qiu, Y., et al., 2020a. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *medRxiv*.
49. Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., et al., 2020. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.*
50. Bo, H., Li, W., Yang, Y., Wang, Y., Zhang, Q., Cheung, T., et al., 2020. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. *Psychol. Med.* 1–7. W.s

51. Juárez-Belaúnde, A., Colomer Font, C., Laxe, S., Ríos-Lago, M., & Ferri Campos, J. (2020). The future of neurorehabilitation after the SARS-CoV-2 pandemic. Futuro de la neurorrehabilitación tras la pandemia por el SARS-CoV-2. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 35(6), 410–411.
52. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*. 2020 Jul;77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Epub 2020 May 6. PMID: 32409215; PMCID: PMC7200361.
53. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Lopez-Valdes E, Garcia-Morales I, Guerrero-Solá A, Matias-Guiu JA. Management of neurological care during the COVID-19 pandemic. *Neurologia*. 2020 May;35(4):233-237. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.001. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32336528; PMCID: PMC7151454.
54. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020 May 12;94(19):809-810. doi: 10.1212/WNL.00000000000009455. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32229625.
55. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmaïl D, Bianchi F, Deltombe T, Draulans N, Esquenazi A, Francisco GE, Gross R, Jacinto LJ, Moraleda Pérez S, O'Dell MW, Reebye R, Verduzco-Gutierrez M, Wissel J, Molteni F. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020 Nov;63(6):554-556. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.001. Epub 2020 Apr 18. PMID: 32315802; PMCID: PMC7166018.

56. Mamo J, Feroz B, Mahmood S. Covid-19: protecting patients in hospital for neurorehabilitation and their therapists. *BMJ*. 2020 Apr 27;369:m1630. doi: 10.1136/bmj.m1630. PMID: 32340995.
57. Laxe S, Miangolarra Page JC, Chaler J, Gil Fraguas L, Gómez A, Luna F, Llavona R, Del Pino-Algarrada R, Salaverría Izaguirre N, Sanchez Tarifa P, Santandreu ME, Garreta R. La rehabilitación en los tiempos del COVID-19 [Rehabilitation in the time of COVID-19]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2020 Jul-Sep;54(3):149-153. Spanish. doi: 10.1016/j.rh.2020.04.001. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32441268; PMCID: PMC7151338.
58. Leocani L, Diserens K, Moccia M, Caltagirone C; Neurorehabilitation Scientific Panel of the European Academy of Neurology-EAN. Disability through COVID-19 pandemic: neurorehabilitation cannot wait. *Eur J Neurol*. 2020 Sep;27(9):e50-e51. doi: 10.1111/ene.14320. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32402100; PMCID: PMC7273105.
59. Qi, R., Chen, W., Liu, S., Thompson, P.M., Zhang, L.J., Xia, F., et al., 2020b. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. medRxiv.
60. Meagher D, Agar MR, Teodorczuk A. Debate article: Antipsychotic medications are clinically useful for the treatment of delirium. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:1420–7.
61. Trogrlic Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der

62. Voort PHJ, et al. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Crit Care*. 2015;19:157.
63. British Geriatrics Society [Internet]. Coronavirus: Managing delirium in confirmed and suspected cases [consultado 27 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.bgs.org.uk/resources/coronavirus-managing-delirium-in-confirmed-and-suspected-cases>.
64. Esteve Arrién A, Agüera Ortiz L, Manzano Palomo S. Manejo farmacológico de trastornos psicóticos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas.
65. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):356-360. doi: 10.1164/rccm.202006-2157CP. PMID: 32539537; PMCID: PMC7397783.
66. Borg K, Stam H. Editorial: Covid-19 and Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med*. 2020 Apr 15;52(4):jrm00045. doi: 10.2340/16501977-2679. PMID: 32286673.
67. Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;36:101642. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101642. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220634; PMCID: PMC7269702.
68. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol* [Internet]. 23 de junio de 2020;11:640-640.

69. Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020 Oct 15;417:117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32871412; PMCID: PMC7413162.
70. Russell B, Moss C, Rigg A, Hopkins C, Papa S, Van Hemelrijck M. Anosmia and ageusia are emerging as symptoms in patients with COVID-19: What does the current evidence say? *Ecancermedalscience.* 2020 Apr 3;14:ed98. doi: 10.3332/ecancer.2020.ed98. PMID: 32269598; PMCID: PMC7134577.
71. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci.* 2020 Jun;76:233-235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32312628; PMCID: PMC7158817.
72. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020 Jul;43(7):648-654. doi: 10.1038/s41440-020-0455-8. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32341442; PMCID: PMC7184165.
73. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020 Nov 1;26:e928996. doi: 10.12659/MSM.928996. PMID: 33177481; PMCID: PMC7643287.