

Manifestaciones neuropsiquiátricas en relación con la infección por el sars-cov2

Autores:

Juan Enrique Bender del Busto¹, <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>

María Teresa Solomon Cardona², <https://orcid.org/0000-0003-4057-4503>

Marcel D. Mendieta Pedroso³, <https://orcid.org/0000-0003-1588-282X>

Roberto León Castellón⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Liuba Hernández Toledo⁵, <https://orcid.org/0000-0002-7601-7111>

1 Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Profesor Titular y Consultante. Investigador Titular. Servicio Neurología Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba

2 Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurocirugía. Profesora Titular. Investigadora Auxiliar. Servicio Neurocirugía Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba

3 Especialista de II Grado en Medicina General Integral y Medicina Interna. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Servicio Medicina Interna Hospital Leopoldito Martínez; San José de las Lajas, Cuba

4 Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Servicio Neurología Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba

4 Licenciada en Enfermería. Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana.

Autor para la correspondencia:

Dr. C. Juan Enrique Bender del Busto

Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba.

Correo electrónico: jebender@infomed.sld.cu Telf: +53 52524480 +53 72710829

INTRODUCCIÓN

Se intenta analizar la afectación del sistema nervioso, que incluya los aspectos neuropsiquiátricos, (1-3) desde la perspectiva de la situación actual, en la que el mundo está experimentando un escenario estresante, al notificarse en el mes de diciembre del pasado año, varios pacientes en Wuhan (provincia de Hubei, China), con síntomas respiratorios y neumonía, pero en el que, a su vez, se implicaban otros órganos y sistemas y entre ellos, el cerebro. El agente causal pudo precisarse que se trataba de un nuevo coronavirus (2019-nCoV), que se le denominó en febrero del 2020, coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), y que, a su vez, constituye el séptimo conocido que infecta a seres humanos. (4,5)

Poco después la enfermedad fue nombrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), coronavirus disease 2019 (COVID-19), dada su similitud desde el punto de vista virológico y también en su expresión clínica con el SARS-Cov1 (229E (HCoV-229E), responsable de un síndrome de similares características también originado en los mercados de animales de China en el año 2003 (6-8) y el que produjo el Middle East Respiratory Síndrome (MERS-CoV) en el año 2012. A estos se los denomina Coronavirus β y se han convertido en un verdadero problema de salud pública por su alta patogenicidad e infectividad. (9)

El brote de neumonía asociada al nuevo coronavirus que se reportó inicialmente en Wuhan, (10,11) provocó un rápido aumento del número de casos en toda la región y se expandió progresivamente a diversos países vecinos (12,13) y después a Europa y América, declarándose pandemia por la OMS ulteriormente. (14,15)

Ha quedado claro en los últimos meses, que los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 pueden presentarse de varias maneras, incluso con manifestaciones neuropsiquiátricas, que podrían preceder a los síntomas pulmonares y la fiebre o presentarse después de la fase aguda. (16)

Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la afectación del sistema nervioso por el SARS-CoV-2. Para elaborarlo se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2 y manifestaciones/complicaciones neuropsiquiátricas. Se emplearon las bases de datos Medline, Scielo, Scopus y Medscape.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Las principales manifestaciones clínicas de la COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y distress respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. Algunos pacientes pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas y puede ser mortal. La mortalidad global se estima en un 8% y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico. (17)

La infección, también puede producir una neumonía intersticial y, en muchos casos, daño irreversible en el tejido pulmonar con secuelas graves o puede conducir a la muerte. (18)

Los pacientes ancianos o con enfermedades graves son el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, las enfermedades cerebrovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19. (17)

Se conoce que los virus respiratorios también, pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto a neuronas como a células gliales (neurotropismo) e inducir diversas patologías neurológicas (neurovirulencia) (19).

El estudio del potencial neurotrófico del SARS-CoV-2 mediante muestras anatomopatológicas y su aislamiento del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y tejido encefálico, pueden esclarecer aún más su papel en el daño cerebral. (7)

Este tema pretende hacer un llamado de alerta a la comunidad científica y médicos asistenciales a estar atentos ante cualquier manifestación neuropsiquiátrica relacionada con la infección por SARS-CoV-2. (20)

SINTOMAS NEUROPSIQUIATRICOS AGUDOS ASOCIADOS CON LA INFECCION POR SARS-CoV2.

En concordancia con las propiedades neurotrópicas del SARS-CoV2, se reportan pacientes desde los primeros estudios realizados, donde se exponen las afectaciones del sistema nervioso de dicha afección, las cuales son más frecuentes en casos de infección grave, lo cual empeora el pronóstico. (6,15,21,22)

Estudios de necropsia han mostrado la presencia de tejido celular cerebral hiperémico y edematoso, así como degeneración neuronal y algunos investigadores han detectado ácido nucleico del SARSCoV en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes y en el tejido cerebral estudiado (23,24).

En el estudio de los primeros casos afectados, en el epicentro de Wuhan, China, se evaluó de manera retrospectiva, a 214 pacientes con SARS-CoV-2. Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas (78 pacientes), donde predominó la afectación al sistema nervioso central (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %). (6,12,25)

Dentro de las manifestaciones del SNC se precisaron mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y epilepsia. Las mayores diferencias entre los casos de infección severa y no severa se observaron en el deterioro del estado de conciencia y la enfermedad cerebrovascular aguda ($P < 0,001$ y $P < 0,05$ respectivamente). (6)

En otra serie se observaron síntomas o signos neurológicos en el 84%, con la siguiente presentación: confusión (65%), agitación (69%), signos del tracto corticoespinal (67%) y síndrome disejecutivo (36%). (26)

La hipoxia grave que sufren los pacientes con COVID-19, es un factor de riesgo de encefalopatía (17) y debe tenerse en consideración.

Las encefalopatías han sido reportadas como síntoma inicial de la COVID-19, en pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos. Se ha descrito la encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda, (25) la encefalitis (27) y la meningoencefalitis, asociada esta última con crisis epilépticas de inicio generalizadas y disminución del nivel de conciencia. (28)

Las crisis epilépticas se describieron en un estudio iraní por vez primera, como asociación de las mismas en el curso de la infección por coronavirus (COVID-19) (29,30).

La ataxia solo se reportó en el estudio de Wuhan, en un solo paciente (6) y más recientemente en un caso que presentó ataxia cerebelosa aguda seguida de encefalopatía, que, además, era portador de una neumonía relacionada con SARS-CoV-2. (5)

La enfermedad cerebrovascular se reportó inicialmente en el estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, presentando 11 (5%) ictus isquémico; uno (0,5%), trombosis cerebral de los senos venosos; y uno (0,5%), una hemorragia cerebral (31) y ha sido evidenciada en otros estudios evolutivos. (12,31-34)

En un paciente de 66 años de edad y diagnóstico de COVID-19 se reportó el primer caso de mielitis postinfecciosa. (21,25)

Atendiendo al potencial de afectación neuromuscular por la COVID – 19, la infección por SARS-CoV-2 podría causar un Síndrome de Guillain – Barré, miositis o polineuropatía/miopatía del paciente crítico, (33) aunque los reportes no han sido muy consistentes.

La infección, además, podría exacerbar una enfermedad neuromuscular conocida o aflorar el diagnóstico de una cuyos síntomas y signos estuvieran enmascarados. Dentro de estas se pueden incluir las siguientes patologías autoinmunes: polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (CIDP), neuropatía sensori-

motora desmielinizante adquirida multifocal, neuropatía motora multifocal, Miastenia Gravis, Eaton – Lambert; y en el grupo de las degenerativas: esclerosis lateral amiotrófica, atrofas musculares espinales, neuropatías hereditarias, distrofias musculares, miopatías congénitas, miopatías mitocondriales, metabólicas, entre otras. (35,36)

Los trastornos del gusto y del olfato son comúnmente reportadas por los pacientes con COVID-19. (82). Informes recientes indican que la anosmia o la hiposmia son marcadores tempranos de infección por SARS-CoV-2. (37-39). En otra casuística, el 85,6 % tenían disfunción olfatoria relacionada con la infección. En otra serie, los autores precisaron la disfunción olfatoria como primera manifestación de la COVID-19. (38,40)

Secuelas neuropsiquiátricas subagudas o crónicas en relacion con la infección por SARS-CoV-2.

Los estudios de pandemias virales respiratorias pasadas, sugieren que pueden surgir diversos tipos de síntomas neuropsiquiátricos en el contexto de una infección viral aguda, o después de períodos variables de tiempo después de la infección. Los informes de los siglos XVIII y XIX sugieren que las pandemias de influenza en particular, se han caracterizado por una mayor incidencia de diversos síntomas, como insomnio, ansiedad, depresión, manía, psicosis, tendencias suicidas y delirio (41-43).

La encefalitis letárgica (EL) que fue descrita por Von Economo en 1932, es un trastorno inflamatorio del SNC, que se caracteriza por hipersomnias, psicosis, catatonias y parkinsonismo, cuya incidencia aumentó en la época de la pandemia de gripe "española" de principios del siglo XX.

Durante la pandemia de influenza (H1N1) más reciente de 2009 y otras infecciones por coronavirus (epidemia de SARS-CoV-1 en 2003, y el brote de coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) en 2012, se informaron varias secuelas neuropsiquiátricas, incluida la narcolepsia, crisis

epilépticas, encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré (GBS) y otros procesos neuromusculares y desmielinizantes (44-47).

Rogers y cols revisaron 65 estudios multinacionales y en uno de ellos se precisó que, durante la enfermedad aguda, los síntomas comunes entre 129 pacientes ingresados hospital para SARS o MERS incluyeron confusión, estado de ánimo depresivo, ansiedad, memoria deteriorada e insomnio. Se informó manía y psicosis inducidas por esteroides en pacientes con SARS en la etapa aguda en un estudio. En la etapa posterior a la enfermedad, en otra serie, se precisó depresión, insomnio, ansiedad, irritabilidad, deterioro de la memoria, fatiga y trastornos del sueño. El metanálisis indicó que, en la etapa posterior a la enfermedad, la prevalencia del estrés postraumático fue de 32,2%, el de depresión de 14,9%, y los trastornos de ansiedad del 14,8%, lo cual no se considera significativo por los autores, (48) pero deben tenerse en consideración.

En las series estudiadas recientemente por Rogers y cols, en pacientes con COVID-19, hubo evidencia de delirio y agitación en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos en un estudio, en pacientes que fallecieron posteriormente. Al alta, en un estudio revisado, el 33% de los pacientes evaluados con COVID-19 tenían un síndrome disejecutivo.

Debe tenerse presente, que más allá de la infección aguda, los efectos retardados o crónicos de esta pandemia, particularmente en la salud mental, no serán plenamente apreciados de inmediato y deben considerarse actualmente desconocidos. Por lo tanto, las investigaciones oportunas y longitudinales de los posibles resultados neuropsiquiátricos asociados con la COVID-19, son fundamentales en la vigilancia de la enfermedad y las estrategias terapéuticas basadas en la evidencia. (49)

Después de pandemias de influenza y brotes de CoV anteriores, las complicaciones del sistema nervioso, se han descrito durante períodos de tiempo muy variables, desde semanas después de síntomas respiratorios agudos en el caso de procesos neuromusculares y desmielinizantes, hasta décadas después de la exposición intrauterina a infección viral. (44,46,50).

Dada la carga global de la infección por COVID-19, incluso si las secuelas neuropsiquiátricas retrasadas se asocian con una fracción de los casos, las implicaciones para la salud pública de tales complicaciones serán significativas. Por lo tanto, para comprender la trayectoria y las características de los resultados neuropsiquiátricos derivados de la infección por SARS-CoV-2, será fundamental descubrir los mecanismos patogénicos, que puedan sustentar las intervenciones terapéuticas.

Depresión y ansiedad.

La depresión, la ansiedad y los síntomas relacionados con el trauma de las pandemias, se han asociado con brotes de CoV, pero no está claro si los riesgos son atribuibles a infecciones virales per se o a la respuesta inmune del huésped.

Aunque actualmente existen datos muy limitados para los síntomas psiquiátricos relacionados con COVID-19, los sobrevivientes de SARS-CoV-1 fueron diagnosticados clínicamente con depresión (39%), pánico (32.5%), y trastorno obsesivo compulsivo (15.6%) de los 31 a 50 meses después de la infección, un aumento dramático de su prevalencia previa a la infección de cualquier diagnóstico psiquiátrico del 3% (51).

Se considera que las principales manifestaciones psiquiátricas relacionadas con la enfermedad producida por SARS-Cov-2 se deben a la ansiedad, la depresión y el stress. Las medidas de confinamiento tomadas para frenar el coronavirus, la dureza de la situación para enfermos y sanitarios, así como la pérdida de seres queridos en situaciones de aislamiento han generado severos daños a la salud mental colectiva. (52)

La actual crisis sanitaria representa un gran desafío psicológico, tanto para los profesionales de la salud como para la población, pues la infección por COVID-19 ha comprometido la vida social, laboral y cotidiana. Los estudios de trabajadores de la salud durante la epidemia de SARS-CoV-1, el brote de MERSCoV y la pandemia actual de SARS-CoV-2 sugieren que la frecuencia y la gravedad de los

síntomas psiquiátricos, están asociadas con la proximidad a pacientes infectados con CoV (53-56).

Una investigación realizada por Jianbo Lai y colaboradores, del Departamento de Psiquiatría del Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, evaluaron la magnitud de los resultados de salud mental y los factores asociados entre profesionales tratantes de pacientes expuestos a COVID-19 en China. Para esto realizaron un estudio transversal, analizando el bienestar psicológico de 1.257 profesionales de la salud en 34 hospitales. Al final del estudio se identificaron las manifestaciones frecuentes por deterioro mental en los profesionales. (54)

Al respecto, algunos autores consideran, que el personal sanitario que atiende directamente a los pacientes con COVID-19 adquieren stress por el temor a infectarse y este puede producir daños sobre su salud. Si los mecanismos de ajuste psicológicos no compensan la situación, pueden sufrir de Síndrome de Burnout (BOS) o trastorno de estrés postraumático (posttraumatic stress disorder) (PTSD), entidad que ha sido abordada por muchos autores y descrita más frecuente en el personal de enfermería. (57,58)

Un grupo vulnerable lo constituyen los enfermos con entidades mentales previas o los que han sufrido situaciones especiales capaces de desarrollar trastornos psicológicos tales como el estrés postraumático, el trastorno de estrés agudo, el trastorno depresivo mayor, trastornos adaptativos u otros trastornos de ansiedad, así como el desarrollo de síntomas somáticos. En el caso de pacientes que sufren de patología mental previa a la infección por este virus, tienen mayor riesgo de presentar recaídas o de empeorar sus síntomas en esta situación. La alta vulnerabilidad al estrés de estas personas hará que su sufrimiento pueda ser mayor al del resto de la población. Incluso, algunos autores señalan que padecer una enfermedad mental aumenta el riesgo de contagio. (59-63)

Por otra parte, se ha alertado a la comunidad científica por la Sociedad Española de Psiquiatría, sobre determinados grupos especiales como pacientes con espectro Autista, enfermos con déficit intelectual, pacientes con enfermedad de Alzheimer que tienen dificultad para adoptar las medidas de confinamiento

indicadas, así como de higiene y protección personal, sugeridas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes con Esquizofrenia pueden tener exacerbación de los síntomas y los pacientes con adicción pueden aumentar el consumo de drogas como el alcohol, entre otras sustancias perjudiciales. (64,65)

Trastornos psicóticos.

La exposición a infecciones virales en el útero, durante el desarrollo infantil y en la edad adulta se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia (43,66,67).

Si bien la mayoría de los estudios se han centrado en los antecedentes de influenza y el riesgo de infección y psicosis, dos estudios han evaluado la presencia de anticuerpos contra varias cepas de coronavirus en individuos con psicosis. Sin embargo, no se informó asociación entre la seropositividad para HCoV-NL63 y el historial de síntomas psicóticos en pacientes con trastornos del estado de ánimo (68).

Por otra parte, Severance y cols encontraron una mayor prevalencia de anticuerpos contra cuatro cepas de HCoV en pacientes con un episodio psicótico reciente en comparación con los controles no psiquiátricos (69), sugiriendo una posible relación entre las infecciones por CoV y la psicosis, lo que también puede ocurrir en el SARS-CoV-2.

Valdés-Flrido y cols reportan en los pacientes ingresados en los hospitales universitarios de Sevilla, España, durante las dos primeras semanas de la cuarentena obligatoria a nivel nacional, cuatro pacientes que cumplieron los criterios de trastorno psicótico. En opinión de los autores, todos los episodios fueron desencadenados en relación con el estrés derivado de la pandemia, y la mitad de los pacientes presentaron un comportamiento suicida grave durante su ingreso.

Consideran a su vez, que actualmente podemos estar asistiendo a un incremento del número de trastornos psicóticos reactivos breves, como resultado de la COVID-19. Este tipo de psicosis, comentan los autores, tiene un elevado riesgo de comportamiento suicida y, aunque es transitorio, tiene una elevada tasa de recurrencia psicótica y baja estabilidad diagnóstica a lo largo del tiempo. Son partidarios de una supervisión estrecha tanto en la fase aguda como en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. (70)

Varatharaj y cols reportan recientemente, 39 (31%) de 125 pacientes con estado mental alterado, en los que se incluyen nueve pacientes con encefalopatía no especificada y siete con encefalitis. Los 23 pacientes restantes, cumplieron con las definiciones para diagnósticos psiquiátricos, y significativamente, 21 de estos eran nuevos diagnósticos. Diez de 23 pacientes con trastornos neuropsiquiátricos, tenían psicosis de nueva aparición, seis tenían un síndrome neurocognitivo (similar a la demencia) y cuatro tenían un trastorno afectivo. (71)

En dicho estudio, el estado mental alterado fue la segunda presentación más común, que incluye la encefalopatía o encefalitis y diagnósticos psiquiátricos primarios, que a menudo ocurren en pacientes más jóvenes.

No debe obviarse, que pacientes con enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple y otras enfermedades de evolución crónica del sistema nervioso central, pueden adquirir depresión, con la consecuente disminución de las funciones neurológicas. (70,72)

Es significativo el reporte reciente de Luming y colaboradores de una serie tipo cohorte en 5 hospitales en el noreste de los Estados Unidos, entre febrero y mayo del 2020, considerándose el primer estudio conocido, que caracteriza la asociación del diagnóstico psiquiátrico con la mortalidad relacionada con la COVID-19. El hallazgo principal es que los pacientes con antecedentes psiquiátricos hospitalizados tuvieron una tasa de mortalidad más alta en comparación con los que no tenían una afección psiquiátrica previa, (73) lo cual coincide con hallazgos previos, (74) que pueden tener relación con el compromiso

del sistema inmunológico. (75) Esto último, aunque conlleve estudios ulteriores, no puede obviarse.

CONCLUSIONES

- La infección por SARS-CoV-2, puede implicar afectación del sistema nervioso y por ende presentarse manifestaciones neuropsiquiátricas.
- Entre los síntomas agudos se describen el compromiso del sistema nervioso central, el daño musculo esquelético y del sistema nervioso periférico.
- Los síntomas más significativos del sistema nervioso central fueron los mareos, cefalea, deterioro del estado de conciencia, la enfermedad cerebrovascular, ataxia y epilepsia.
- Entre las manifestaciones clínicas del sistema nervioso periférico más significativas, se reportan la anosmia y la disgeusia.
- Los trastornos psiquiátricos mas frecuentes a tenerse en consideración son la depresión, ansiedad, el stress y la psicosis, pudiendo llegarse al suicidio.
- Debe preverse la posibilidad de la afectación del personal de la salud por el stress de la pandemia y de quienes padecen las enfermedades crónicas del sistema nervioso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koliatsos VE, Wisner-Carlson R, Watkins C. Neuropsychiatry Definitions, Concepts, and Patient Types. *Psychiatr Clin N Am* 43 (2020) 213–227
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.007>
2. Shorter E. A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac. New York: John Wiley & Sons; 1997. p. 436, xii.
3. Avendano C. Neurociencia, neurología, y psiquiatría: Un encuentro inevitable. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2002, vol XXII, n.º 83, pp. 65-89. DOI: 10.4321/S0211-57352002000300005

4. Lippi A, Domingues R, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Movement Disorders*. 2020. doi: 10.1002/mds.28084
5. Lahiri D, Ardila A (April 29, 2020) COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 12(4): e7889. DOI 10.7759/cureus.7889
6. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Journal* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
7. Baig AM, 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(7):995-998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
8. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-Garcia P, Antonio Reyes-Bueno J, et al. Influencia de la infección SARS-Cov2 sobre Enfermedades Neurodegenerativas y Neuropsiquiátricas: ¿Una pandemia demorada?, *Neurología* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.002>
9. WHO Cumulative number of reported probable cases of SARS. In: 2003 15. http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERS_CoV_RA_20140613.pdf
10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579:265-9.
11. Chen X, Yu B. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model. *Global Health Research and Policy*. 2020; 5(1):1-9.
12. Mao L; Jin H; Wang M; Hu Y; Chen S; He Q; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Published online April 10, 2020.

<https://jamanetwork.com/> on 04/30/2020
doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

13. Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. WHO. Report number: 1, 2020. [citado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. [08.04.2020].
15. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke & Vascular Neurology* 2020;0. doi:10.1136/svn-2020-000382.
16. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers V During the COVID-19 Pandemic On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. 10.1161/STROKEAHA.120.030023. <http://ahajournals.org> by on April 18, 2020.
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; Feb 28. [Epub ahead of print].
18. Xu YH, Dong JH, An WM, Lv XY, Yin XP, Zhang JZ, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;80(4):394-400. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017.
19. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *REV NEUROL* 2020; 70:311-322. PMID: 32329044 DOI: <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179>
20. Talan J. COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly Defined Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus. *Neurology Today*. 2020. Disponible en:

<https://journals.lww.com/neurotodayonline/blog/breakingnews/pages/post.aspx?PostID=920>

21. Zhao K., Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. medRxiv preprint. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>.
22. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020: 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
23. Marc D, Dominique JF, Élodie B, et al. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents. CRC Press; 2013:93-122.
24. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376 (6):584-594. doi:10.1056/NEJMSr1408795
25. León R, Bender J, Velásquez L. Afectación del sistema nervioso por la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*; Vol. 10, No. 2 (2020): especial COVID-19.
26. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMc2008597.
27. Xinhua.net. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. URL: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm. [05.03.2020].
28. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020 mayo; 94:55-58 doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
29. Bender J, León R, Morales L. Epilepsia y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*; Vol. 10, No. 2 (2020): especial COVID-19.
30. Karimi N, Sharifi A and Rouhani N. Frequent Convulsive Seizures in an Adult Patient with COVID-19: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J*. 2020; 22(3): e102828. doi: 10.5812/ircmj. 102828.

31. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>. [03.03.2020].
32. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
33. Bender J, León R, Mendieta M. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*; Vol. 10, No. 2 (2020): especial COVID-19.
34. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Li Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Massachusetts Medical Society. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
35. Guidon AC, Amato AA. COVID – 19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020; 94(22):1-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009566
36. Association of British Neurologists. Association of British Neurologists guidance on COVID-19 for people with neurological conditions, their doctors and carers. Published March 22, 2020. Available at: https://cdn.ymaws.com/www.theabn.org/resource/collection/6750BAE6-4CBC-4DDB-A684-116E03BFE634/ABN_Neurology_COVID-19_Guidance_22.3.20.pdf. Accessed on April 9, 2020.
37. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020 <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00172>.
38. León R, Bender J, Velásquez L. Disfunción olfatoria y COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*; Vol. 10, No. 2 (2020): especial COVID-19.

39. Menni, C., Valdes, A.M., Freidin, M.B. *et al.* Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>
40. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, Khalife M. Objective olfactory testing in patients presenting with sudden onset olfactory dysfunction as the first manifestation of confirmed COVID-19 infection. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066472>
41. Troyer, E.A., Kohn, J.N., Hong, S., Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms, *Brain, Behavior, and Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
42. Honigsbaum, M., 2013. The art of medicine: “an inexpressible dread”: Psychoses of influenza at fin-de-siècle. *Lancet* 381, 988–989. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60701-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60701-1)
43. Menninger, K.A., 1926. Influenza and Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 82, 469–529. <https://doi.org/10.1176/ajp.82.4.469>
44. Kim, J.E., Heo, J.H., Kim, H.O., Song, S.H., Park, S.S., Park, T.H., Ahn, J.Y., Kim, M.K., Choi, J.P., 2017. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J. Clin. Neurol.* 13, 227–233. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>
45. Manjunatha, N., Math, S.B., Kulkarni, G.B., Chaturvedi, S.K., 2011. The neuropsychiatric aspects of influenza/swine flu: A selective review. *Ind. Psychiatry J.* 20, 83–90. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.102479>
46. Tsai, L.K., Hsieh, S.T., Chao, C.C., Chen, Y.C., Lin, Y.H., Chang, S.C., Chang, Y.C., 2004. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch. Neurol.* 61, 1669–1673. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1669>
47. Wu, H., Zhuang, J., Stone, W.S., Zhang, L., Zhao, Zhengqing, Wang, Z., Yang, Y., Li, X., Zhao, X., Zhao, Zhongxin, 2014. Symptoms and occurrences of narcolepsy: A retrospective study of 162 patients during a

- 10-year period in Eastern China. *Sleep Med.* 15, 607–613.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.12.012>
48. Rogers J, Chesney E, Oliver D, Pollak T, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 611–27. Published Online May 18, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
49. Troyer, E.A., Kohn, J.N., Hong, S., Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms, *Brain, Behavior, and Immunity* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
50. Kępińska, A.P., Iyegbe, C.O., Vernon, A.C., Yolken, R., Murray, R.M., Pollak, T.A., 2020. Schizophrenia and Influenza at the Centenary of the 1918-1919 Spanish Influenza Pandemic: Mechanisms of Psychosis Risk. *Front. Psychiatry* 11, 1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00072>
51. Lam, M.H.-B., 2009. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors. *Arch. Intern. Med.* 169, 2142. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>
52. Bender JE, Mendieta M, León R, Hernandez L. Manifestaciones psiquiátricas en relación con la infección por el SARS-CoV-2. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*; 2020; Vol. 10, No. 3.
53. Kang, L., Ma, S., Chen, M., Yang, J., Wang, Y., Li, R., Yao, L., Bai, H., Cai, Z., Xiang Yang, B., Hu, S., Zhang, K., Wang, G., Ma, C., Liu, Z., 2020b. Impact on Mental Health and Perceptions of Psychological Care among Medical and Nursing Staff in Wuhan during the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak: a Cross-sectional Study. *Brain. Behav. Immun.* 1–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.028>
54. Lai, J., Ma, S., Wang, Y., Cai, Z., Hu, J., Wei, N., Wu, J., Du, H., Chen, T., Li, R., Tan, H., Kang, L., Yao, L., Huang, M., Wang, H., Wang, G., Liu, Z., Hu, S., 2020. Factors Associated With Mental Health Outcomes

- Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw. open 3, e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
55. Lee, S.M., Kang, W.S., Cho, A.-R., Kim, T., Park, J.K., 2018. Psychological impact of the 2015 MERS outbreak on hospital workers and quarantined hemodialysis patients. *Compr. Psychiatry* 87, 123–127. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.10.003>
56. Lin, C.Y., Peng, Y.C., Wu, Y.H., Chang, J., Chan, C.H., Yang, D.Y., 2007. The psychological effect of severe acute respiratory syndrome on emergency department staff. *Emerg. Med. J.* 24, 12–17. <https://doi.org/10.1136/emj.2006.035089>
57. Mealer M, Burnham EL, Goode CJ, Rothbaum B and Moss M. The prevalence and impact of post traumatic stress disorder and burnout syndrome in nurses. *Depress Anxiety.* 2009; 26(12): 1118–1126. doi:10.1002/da.20631.
58. Arango C. Lessons learned from the coronavirus health crisis in Madrid, Spain: How COVID-19 has changed our lives in the last two weeks. *Biological Psychiatry*, in press. Page 12 of 12 Journal Pre-proof.
59. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-5. Editorial Médica Panamericana. 2014. 3.
60. Brooks S.K, Webster R.K, Smith L.E, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, & Rubin G.J. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of evidence. *Lancet*; 2020;(395): 912-20. 4. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
61. Pandya A. Psiquiatría de adultos en situación de desastre. En FOCUS, APA (Asociación de Psiquiatría Americana) Lifelong learning in Psychiatry. Trastorno por estrés postraumático y Psiquiatría de desastres (I). Washington DC and London, UK; 2009;7-11 5.
62. Yao H, Chen J.H, Xu Y.F. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(4) PE21.15-16 6.

63. Peña Koka X. Ya se notan los efectos del confinamiento: depresión, estrés, insomnio y ansiedad. El confidencial. 26 marzo 2020. Disponible en: https://www.elconfidencial.com/espana/2020-03-26/estres-pandemia-depresioncoronavirus_2520347//
64. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD, Rapoport J, Sommer IE, Vorstman JA, McDaid D, Marín O, Serrano-Drozdzowskyj E, Freedman R, Carpenter W. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry*. 2018 Jul;5(7):591-604. 23.
65. Greenberg N, Docherty M, Gnanapragasam S, Wessely S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020 Mar 26; 368:m1211.
66. Brown, A.S., Derkits, E.J., 2010. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. *Am. J. Psychiatry* 167, 261–280. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>
67. Khandaker, G.M., Zimbron, J., Dalman, C., Lewis, G., Jones, P.B., 2012. Childhood infection and adult schizophrenia: A meta-analysis of population-based studies. *Schizophr. Res.* 139, 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.023>
68. Okusaga, O., Yolken, R.H., Langenberg, P., Lapidus, M., Arling, T.A., Dickerson, F.B., Scrandis, D.A., Severance, E., Cabassa, J.A., Balis, T., Postolache, T.T., 2011. Association of seropositivity for influenza and coronaviruses with history of mood disorders and suicide attempts. *J. Affect. Disord.* 130, 220–225. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.09.029>
69. Severance, E.G., Dickerson, F.B., Viscidi, R.P., Bossis, I., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Sullens, A., Yolken, R.H., 2011. Inmunorreactividad del coronavirus en individuos con un inicio reciente de síntomas psicóticos. *Schizophr. Toro.* 37, 101-107. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp052>
70. Valdes-Florido MJ, Lopez-Diaz A, Palermo-Zeballos FJ, Martinez-Molina I, Martin-Gil VE, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M, Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: clinical perspectives from a

case series, *Revista de psiquiatría y salud mental (Barcelona)* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.009>

71. Varatharaj A, Thomas N, Ellul M, Davies N, Pollak T, Tenorio E, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020. Published Online June 25, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
72. Brauser D. Depresión vinculada a neurodisfunción y lesiones cerebrales en la esclerosis múltiple. *Medscape*-21 de mayo de 2020. Disponible: <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5905450>
73. Luming Li, MD; Fangyong Li, MHS, MS; Frank Fortunati, JD, MD; John H. Krystal, MD. Association of a Prior Psychiatric Diagnosis With Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Network Open*. 2020;3(9): e2023282. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.23282
74. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1568-1576. doi: 10.1176/appi.ajp.2007. 06101710
75. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-741. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029