



Complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de COVID-19 en 153 pacientes: un estudio de vigilancia en todo el Reino Unido

Aravinthan Varatharaj, Naomi Thomas, Mark A Ellul, Nicholas WS Davies, Thomas A Pollak, Elizabeth L Tenorio, Mustafa Sultan, Ava Easton, Gerome Breen, Michael Zandi, Jonathan P Coles, Hadi Manji, Rustam Al-Shahi Salman, David K Menon, Timothy R Nicholson, Laura A Benjamin, Alan Carson, Craig Smith, Martin R Turner, Tom Solomon, Rachel Kneen, Sarah L Pett, Ian Galea *, Rhys H Thomas *, Benedict D Michael *, en nombre del Grupo de Estudio CoroNerve †

Resumen

Antecedentes Las preocupaciones sobre posibles complicaciones neurológicas de COVID-19 se informan cada vez más, principalmente en series pequeñas. Los estudios más grandes han sido limitados tanto por geografía como por especialidad. La caracterización integral de los síndromes clínicos es crucial para permitir la selección racional y la evaluación de posibles terapias. El objetivo de este estudio fue investigar la amplitud de las complicaciones de COVID-19 en todo el Reino Unido que afectaron el cerebro.

Métodos Durante la fase exponencial de la pandemia, desarrollamos una red en línea de portales seguros de notificación de informes de casos de respuesta rápida en todo el espectro de los principales organismos de neurociencia del Reino Unido, que comprende la Asociación de Neurólogos Británicos (ABN), la Asociación Británica de Médicos de Accidentes Cerebrovasculares (BASP), y el Royal College of Psychiatrists (RCPsych), y representa neurología, accidente cerebrovascular, psiquiatría y cuidados intensivos. Los síndromes clínicos generales asociados con COVID-19 se clasificaron como un evento cerebrovascular (definido como un evento vascular isquémico agudo, hemorrágico o trombótico que involucra el parénquima cerebral o el espacio subaracnoideo), estado mental alterado (definido como una alteración aguda en la personalidad, el comportamiento, cognición o conciencia), neurología periférica (definida como que involucra raíces nerviosas, nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo) u otra (con cuadros de texto libre para aquellos que no cumplen con estas presentaciones sindrómicas). Se alentó a los médicos a informar los casos prospectivamente y permitimos que los casos recientes se notifiquen retrospectivamente cuando se les asigna una fecha confirmada de admisión o una evaluación clínica inicial, permitiendo la identificación de casos que ocurrieron antes de que los portales de notificación estuvieran disponibles. Los datos recopilados se compararon con la presentación geográfica, demográfica y temporal de los casos generales de COVID-19 según lo informado por los organismos de salud pública del Gobierno del Reino Unido.

Recomendaciones El portal ABN se lanzó el 2 de abril de 2020, el portal BASP el 3 de abril de 2020 y el portal RCPsych el 21 de abril de 2020. El bloqueo de datos para este informe fue el 26 de abril de 2020. Durante este período, las plataformas recibieron una notificación de 153 casos únicos que cumplieron con las definiciones de casos clínicos de los médicos en el Reino Unido, con un crecimiento exponencial en los casos reportados que fue similar a los datos generales de COVID-19 de los organismos de salud pública del gobierno del Reino Unido. La mediana de edad de los pacientes fue de 71 años (rango 23-94; IQR 58-79). Los conjuntos de datos clínicos completos estaban disponibles para 125 (82%) de 153 pacientes. 77 (62%) de 125 pacientes presentaron un evento cerebrovascular, de los cuales 57 (74%) tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico, nueve (12%) una hemorragia intracerebral y una (1%) vasculitis del SNC. 39 (31%) de 125 pacientes presentaron estado mental alterado, que comprende nueve (23%) pacientes con encefalopatía no especificada y siete (18%) pacientes con encefalitis. Los 23 pacientes restantes (59%) con estado mental alterado cumplieron las definiciones de casos clínicos para diagnósticos psiquiátricos clasificados por el psiquiatra o neuropsiquiatra notificador, y 21 (92%) de estos eran diagnósticos nuevos. Diez (43%) de 23 pacientes con trastornos neuropsiquiátricos tenían psicosis de inicio reciente, seis (26%) tenían un síndrome neurocognitivo (demencial) y cuatro (17%) tenían un trastorno afectivo. 18 (49%) de 37 pacientes con estado mental alterado tenían menos de 60 años y 19 (51%) tenían más de 60 años, mientras que 13 (18%) de 74 pacientes con eventos cerebrovasculares tenían menos de 60 años versus 61 (82%) pacientes mayores de 60 años. Los 23 pacientes restantes (59%) con estado mental alterado cumplieron las definiciones de casos clínicos para diagnósticos psiquiátricos clasificados por el psiquiatra o neuropsiquiatra notificador, y 21 (92%) de estos eran diagnósticos nuevos. Diez (43%) de 23 pacientes con trastornos neuropsiquiátricos tenían psicosis de inicio reciente, seis (26%) tenían un síndrome neurocognitivo (demencial) y cuatro (17%) tenían un trastorno afectivo. 18 (49%) de 37 pacientes con estado mental alterado tenían menos de 60 años y 19 (51%) tenían más de 60 años.

Interpretación Hasta donde sabemos, este es el primer estudio de vigilancia de especialidades cruzadas a nivel nacional de complicaciones neurológicas y psiquiátricas agudas de COVID-19. El estado mental alterado fue la segunda presentación más común, que incluyó encefalopatía o encefalitis y diagnósticos psiquiátricos primarios, que a menudo ocurren en pacientes más jóvenes. Este estudio proporciona datos valiosos y oportunos que los médicos, investigadores y financiadores necesitan con urgencia para informar los pasos inmediatos en la investigación de neurociencia COVID-19 y la política de salud.

Fondos Ninguna.

Derechos de autor © 2020 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Introducción

En diciembre de 2019, los médicos notificaron a la OMS en Wuhan, China, sobre un virus respiratorio nuevo y grave,

más tarde se denominó síndrome corona agudo del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARSCoV2). COVID19, la enfermedad causada por SARSCoV2, fue reconocida como una sustancia mundial sustancial

Lancet Psychiatry 2020

Publicado En línea

25 de junio de 2020

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)

S2215-0366 (20) 30287-X

* Los autores principales conjuntos † Los miembros figuran en el apéndice

University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, Reino Unido

(Un Varatharaj MRCP, I Galea PhD); Hospital Universitario de Southampton, Southampton, Reino Unido (A Varatharaj, yo Galea);

Instituto de Investigación Traslacional y Clínica (N Thomas MRCPCH, M Sultan, RH Thomas PhD) y Wellcome Center for Mitochondrial Research (N Thomas)

Universidad de Newcastle, Newcastle, Reino Unido; El Instituto Nacional de Investigación en Salud Unidad de Investigación en Protección de la Salud para Infecciones Emergentes y Zoonóticas, Liverpool, Reino Unido (MA Ellul MRCP, Prof. T Solomon PhD, R Kneen MRCPCH, BD Michael PhD); Departamento de Infección Clínica Microbiología e Inmunología, Instituto de Infección, Veterinaria y Ciencias Ecológicas, Universidad de Liverpool, Liverpool, Reino Unido.

(MA Ellul, A Easton PhD, LA Benjamin PhD, Prof. T Solomon, R Kneen, BD Michael); The Liverpool, Reino Unido (MA Ellul, Prof. T Solomon, BD Michael);

Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido (NWS Davies PhD); Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia (TA Pollak MRCP, TR Nicholson PhD) y Departamento de Psiquiatría Social Genética y del Desarrollo

(Prof. G Breen PhD), King's College London, Londres, Reino Unido; Forcepoint X-Labs, Boston, MA, EE. UU. (E. Tenorio PhD);

Departamento de medicinas

Química, Universidad de Utah,
Salt Lake City, UT, EE. UU.
(EL Tenorio); **The Encephalitis Society,**
Malton, Reino Unido (A Easton);
Instituto UCL Queen Square de
Neurología M Zandi PhD, Hadi
Manji FRCP, LA Benjamin),
Unidad de Ensayos Clínicos del
Consejo de Investigación Médica, Instituto de
Ensayos Clínicos y Metodología
(Prof. SL Pett PhD), e Instituto
para la Salud Global
(Prof SL Pett), University College
London, Londres, Reino Unido;
División de Anestesia,
Universidad de Cambridge,
Cambridge, Reino Unido
(Prof. JP Coles PhD,
Prof DK Menon PhD); Centro para
Clinical Brain Sciences,
Universidad de Edimburgo,
Edimburgo, Reino Unido
(Prof. R Al-Shahi Salman PhD, Prof. A
Carson PhD); División de Ciencias
Cardiovasculares, Lydia
Instituto Becker de
Inmunología e Inflamación,
Universidad de Manchester,
Salford Royal NHS Foundation
Trust, Manchester
Centro Académico de Ciencias de la
Salud, Manchester, Reino Unido
(Profesor C Smith MD); **Nuffield**
Departamento de Neurociencias
Clinicas, Universidad de
Oxford, Oxford, Reino Unido
(Prof. MR Turner PhD); **Aliso Hey**
Children's NHS Foundation Trust,
Liverpool, Reino Unido (R Kneen);
y Departamento de Neurología,
Royal Victoria Infirmary, Newcastle,
Reino Unido (RH Thomas)
Correspondencia a: Dr.
Benedict D Michael, Departamento de
Infección Clínica, Microbiología e
Inmunología, Instituto de Infección,
Veterinaria,
y Ciencias Ecológicas,
Universidad de Liverpool, Liverpool
L69 7BE, Reino Unido
benedict.michael@liv.ac.uk
Ver En línea para el apéndice

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed el 1 de enero de 2020 y el 11 de mayo de 2020, sin restricciones de idioma, utilizando los términos de búsqueda "COVID-19 o SARS-CoV2" con "neurólogo o psiquiatra" e identificamos 133 publicaciones y 371 publicaciones, respectivamente. Un enfoque en las publicaciones que informaron datos para el inicio de nuevos diagnósticos neurológicos o psiquiátricos en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado o probable identificó un subconjunto más restringido de datos de referencia. Desde una perspectiva neurológica, estas publicaciones incluyeron informes de casos o series (con menos de diez pacientes) de accidente cerebrovascular (seis publicaciones), encefalitis (cinco publicaciones), convulsiones (una publicación), neuropatías craneales (dos publicaciones) y síndrome de encefalopatía reversible posterior (una publicación). Una serie más grande de 214 pacientes de Wuhan informó síntomas neurológicos en 78 pacientes. Sin embargo, muchos de estos síntomas fueron vagos, por ejemplo, mareos o dolor de cabeza, aunque un subconjunto de 13 pacientes tuvo un diagnóstico cerebrovascular. Un estudio de Francia informó pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con COVID-19, de los cuales ocho tenían manifestaciones neurológicas, incluidos dos con accidentes cerebrovasculares. Identificamos muchas publicaciones que abordaban los efectos sobre la salud mental de COVID-19 en la población general, los trabajadores de la salud y aquellos con diagnósticos psiquiátricos preexistentes. Sin embargo, los casos de diagnósticos psiquiátricos de nueva aparición en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado o probable se limitaron a unos pocos informes de casos. En el gran estudio de Wuhan, no se describieron los diagnósticos psiquiátricos agudos. En el estudio francés, aunque se informó un síndrome de déficit ejecutivo en 14 pacientes y mareos o dolor de cabeza, aunque un subconjunto de 13 pacientes tuvo un diagnóstico cerebrovascular. Un estudio de Francia informó pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda relacionado con COVID-19, de los cuales ocho tenían manifestaciones neurológicas, incluidos dos con accidentes cerebrovasculares. Identificamos muchas publicaciones que abordaban los efectos sobre la salud mental de COVID-19 en la población general, los trabajadores de la salud y aquellos con diagnósticos psiquiátricos preexistentes. Sin embargo, los casos de diagnósticos psiquiátricos de nueva aparición en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado o probable se limitaron a unos pocos informes de casos. En el gran estudio de Wuhan, no se describieron los

26 fueron descritos como confundidos, había poca información disponible con respecto a cuáles eran los diagnósticos psiquiátricos, y esta cohorte representaba solo el extremo severo del espectro respiratorio.

Valor agregado de este estudio

Al trabajar en las comunidades de neurociencia clínica de neurología, psiquiatría, accidente cerebrovascular y atención neurointensiva, identificamos presentaciones agudas de complicaciones de COVID-19 de nueva aparición, que reflejan el espectro de la carga de la enfermedad. El accidente cerebrovascular isquémico fue común en nuestra cohorte de 153 pacientes (la mayoría de los cuales se confirmó que tenían COVID-19). Identificamos un gran grupo de pacientes con estado mental alterado, lo que refleja diagnósticos neurológicos y psiquiátricos, como encefalitis y psicosis. Se identificó un estado mental alterado en todos los grupos de edad, y muchos pacientes más jóvenes tuvieron esta presentación.

Implicaciones de toda la evidencia disponible.

Nuestro trabajo destaca la importancia del trabajo interdisciplinario en el campo de las neurociencias clínicas en la era COVID-19. Los médicos deben estar atentos a la posibilidad de que los pacientes con COVID-19 desarrollen estas complicaciones y, por el contrario, a la posibilidad de COVID-19 en pacientes que presentan síndromes neurológicos y psiquiátricos agudos. Estos hallazgos deberían dirigir la investigación futura para establecer el papel del neurotropismo viral, las respuestas inmunes del huésped y los factores genéticos en el desarrollo de tales complicaciones para que se puedan desarrollar estrategias de manejo clínico.

la emergencia de salud pública y el SARSCoV2 se declararon una pandemia el 11 de marzo de 2020. La comunidad neurológica fue alertada sobre la alta **prevalencia de anosmia y disgeusia en los primeros informes.**^{1,2,3} **Algunas de estas primeras cohortes también presentaban síntomas neurológicos inespecíficos, como mareos y dolor de cabeza. Sin embargo, las presentaciones neurológicas y neurológicas psiquiátricas graves asociadas con COVID19 se han vuelto cada vez más evidentes, incluido un paciente con encefalitis en China en el que se identificó SARSCoV2 en líquido cefalorraquídeo (LCR).**^{4,4}

un paciente con falopía aguda por necrotización encefálica en Japón,^{5,5} **y casos de enfermedad cerebrovascular.**^{1,8}

Durante otras pandemias de patógenos respiratorios, incluidos el síndrome respiratorio agudo severo, el síndrome respiratorio del Medio Oriente y la gripe H1N1, **hubo informes similares de pacientes con complicaciones neurológicas,**^{7,8} ya sea durante la fase aguda, que se cree que refleja la citopatía viral directa o una tormenta de citocinas parainfecciosas, o más tarde como un fenómeno postinfeccioso, probablemente inmune celular o mediado por anticuerpos, que **se manifiesta clásicamente como síndrome de GuillainBarré.** **Además,** ocasionalmente se han informado presentaciones psiquiátricas y psiquiátricas **en infecciones graves por coronavirus,**⁹ **aunque tales presentaciones podrían reflejar una situación socioeconómica más amplia**

implicaciones de la pandemia en la salud mental. Estas complicaciones son relativamente infrecuentes, pero estos pacientes son a menudo los más gravemente afectados, lo que requiere la admisión prolongada de cuidados **intensivos y a menudo resulta en malos resultados.**^{7,7}

La mayoría de los informes publicados sobre las complicaciones neurológicas de COVID19 se limitan a casos individuales o series de casos **pequeños.**^{1,4,8} **Algunos estudios mostraron los beneficios de identificar pacientes con complicaciones neurológicas en todos los centros.**^{1,11} Sin embargo, estos estudios se han limitado en gran medida a dos o tres hospitales y están restringidos por geografía y especialidad, por lo tanto, no evalúan las complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de COVID19 en todo el espectro clínico de neurología, accidente cerebrovascular o medicina aguda, psiquiatría y cuidados intensivos. En consecuencia, quedan muchas preguntas importantes para los neurólogos y psiquiatras. **¿Qué tan comunes son las complicaciones neurológicas y psiquiátricas en pacientes con COVID19? ¿Qué proporción de complicaciones neurológicas y psiquiátricas afectan el SNC versus el sistema nervioso periférico y están surgiendo nuevos síndromes? ¿Y quién está en mayor riesgo? La amplitud de las primeras presentaciones clínicas no ha sido representada en la literatura, al menos en parte porque**

los pacientes podrían ser manejados principalmente por médicos con diversas especialidades clínicas, incluidos neurólogos, médicos especialistas en derrames cerebrales o agudos, psiquiatras o médicos de cuidados intensivos. Una caracterización epidemiológica más completa e integrada es crucial para comprender los mecanismos que subyacen a estas presentaciones, sin los cuales será imposible seleccionar, evaluar y utilizar racionalmente las terapias apropiadas. Nuestro objetivo era recopilar datos a través de una estructura de colaboración a gran escala, nacional, dinámica y de especialidades cruzadas, tanto para informar las directrices de gestión de mejores prácticas como para dirigir las prioridades de investigación.

Métodos

Notificación de caso

Durante la fase exponencial de la pandemia, desarrollamos una red en línea de portales seguros de notificación de informes de casos de respuesta rápida (plataformas CoroNerve) que comprende la Asociación de Neurólogos Británicos (ABN) de Investigación y Reclutamiento de Enfermedades Raras (RaDAR), la Asociación Británica de Médicos de Accidentes Cerebrovasculares (BASP), y el Royal College of Psychiatrists (RCPsych), en colaboración con la Asociación Británica de Neurología Pediátrica (BPNA), la Neuro Anesthesia and Critical Care Society (que usó el portal ABN), la Intensive Care Society y las principales partes interesadas. Los portales de informes para detalles totalmente anónimos se alojaron en las plataformas web de estos organismos profesionales colaboradores y a través de un novedoso portal web. Los miembros de estas organizaciones profesionales fueron enviados por correo electrónico semanalmente para recordarles los programas de vigilancia y fueron invitados a notificar al grupo central CoroNerve en CoroNerve.com de cualquier caso de COVID19 asociado con cualquiera de las definiciones de casos clínicos que habían visto a través de estos portales. Debido a las demandas clínicas de la pandemia, identificamos conjuntos de datos clínicos mínimos que podrían completarse en menos de 5 minutos para reflejar los datos cruciales necesarios para determinar la confianza en el diagnóstico de COVID19, la demografía, la geografía y la naturaleza del síndrome clínico. Se alentó a los médicos a informar los casos prospectivamente y también permitimos que los casos recientes se notifiquen retrospectivamente cuando se les asigna una fecha confirmada de admisión o una evaluación clínica inicial, lo que permite la identificación de casos que ocurren en rojo antes de que los portales de notificación estuvieran disponibles. Los pacientes no fueron asignados al azar. La conciencia del estudio y los portales de notificación se incrementó a través de las plataformas sociales durante el pico de la pandemia, incluyendo seminarios web profesionales, presentaciones en línea grabadas y redes sociales. El portal ABN se lanzó el 2 de abril de 2020, el portal BASP el 3 de abril de 2020 y el portal RCPsych el 21 de abril de 2020. El bloqueo de datos para este informe fue el 26 de abril de 2020. Dada la propensión a la hospitalización con COVID19 para grupos demográficos mayores, los pacientes mayores se definieron como aquellos de 60 años o más y los pacientes más jóvenes como los menores de 60 años.

Para obtener una lista completa de los hospitales participantes y el número de casos que notificaron, consulte el apéndice (págs. 2-3).

Evidencia de COVID-19

La evidencia de infección por SARS-CoV2 se definió como COVID19 confirmado si la PCR de muestras respiratorias (p. Ej., Hisopo nasal o de garganta) o CSF fue positiva para ARN viral o si la serología fue positiva para IgM o IgG antiSARS-CoV2. Los casos se definieron como COVID19 probable si una radiografía de tórax o una TC de tórax eran consistentes con COVID19 pero la PCR y la serología fueron negativas o no se realizaron. Los casos se definieron como posibles COVID19 si el médico notificante sospechaba la enfermedad por razones clínicas, pero la PCR, la serología y las imágenes del tórax fueron negativas o no se realizaron.

Definiciones de casos clínicos

Los síndromes clínicos generales asociados con COVID19 se clasificaron como un evento cerebrovascular (definido como un evento vascular isquémico agudo, hemorrágico o trombótico que involucra el parénquima cerebral o el espacio noide subaracnóideo), estado mental alterado (definido como una alteración aguda de la personalidad, el comportamiento y la cognición o conciencia) asociado

neurología periférica (definida como que involucra raíces nerviosas, nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo) u otra (con cuadros de texto libre para aquellos que no cumplen con estas presentaciones sindrómicas). Se recopilaron datos sobre las definiciones de casos clínicos específicos dentro de estas presentaciones amplias, como sigue: un evento cerebrovascular (accidente cerebrovascular isquémico,

hemorragia intracerebral o subaracnoidea, trombosis del seno venoso cerebral o vasculitis cerebral); estado mental alterado (encefalopatía, encefalitis, definida como encefalopatía con evidencia de inflamación en el SNC [recuento de glóbulos blancos en LCR > 5 células por μL , proteína > 0.45 g/dL, o resonancia magnética compatible con inflamación], convulsiones [evidencia gráfica clínica o electroencefálica] y síndromes neuropsiquiátricos notificados a través de psiquiatras o neuro psiquiatras [psicosis, neurocognitivo

Para más sobre el Grupo central CoroNerve ver www.coronerve.com

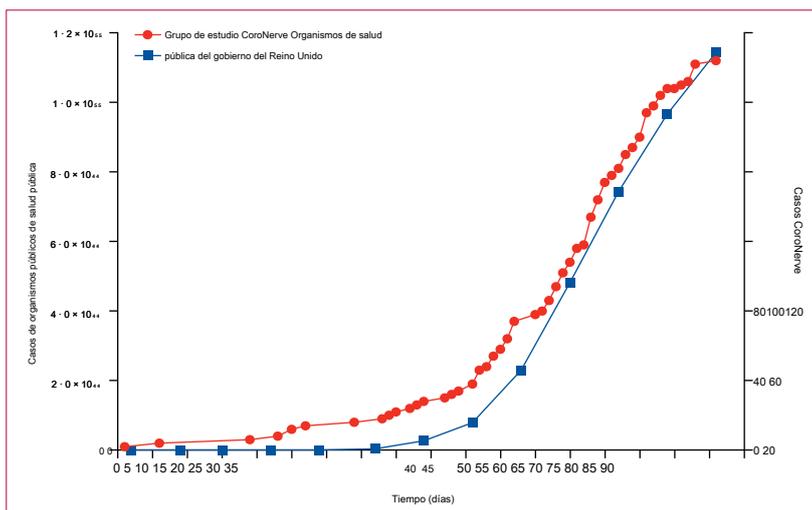


Figura 1: Distribución temporal de la fecha de admisión o primera evaluación para los casos notificados al Grupo de Estudio CoroNerve y los notificados por los organismos de salud pública del Gobierno del Reino Unido.

	Cerebrovascular (n = 77)	Estado mental alterado (n = 39)	Periférico (n = 6)	Otro (n = 3)
Sexo al nacer				
Masculino	73 (48%)	44 (57%)	23 (59%)	1 (33%)
Hembra	44 (29%)	30 (39%)	14 (36%)	0 0
No reportado	36 (24%)	3 (4%)	2 (5%)	1 (17%)
Años de edad				
≤20	0 0	0 0	0 0	0 0
21-30	4 (3%)	1 (1%)	3 (8%)	0 0
31-40	4 (3%)	1 (1%)	3 (8%)	0 0
41-50	10 (7%)	5 (8%)	4 (10%)	1 (17%)
51-60	17 (11%)	6 (8%)	8 (21%)	2 (33%)
61-70	23 (15%)	16 (21%)	5 (13%)	2 (33%)
71-80	31 (20%)	23 (30%)	8 (21%)	0 0
81-90	23 (15%)	18 (23%)	5 (13%)	0 0
≥91	5 (3%)	4 (5%)	1 (3%)	0 0
Desaparecido	36 (24%)	3 (4%)	2 (5%)	1 (17%)
Mediana (rango; IQR)	71 (23-94; 59-79)	73 · 5 (25-94; 64-83)	71 (23-91; 48-75)	59 (44-63; 50-62)

Los datos son n (%), a menos que se indique **primeras 3 semanas de que CoroNerve acepte notificaciones Todos los casos (n = 153)**

Mesa: Datos de sexo y edad para pacientes notificados

clasificación, estos se resolvieron mediante discusión con los autores principales (BDM, IG y RHT).

Recopilación de datos adicionales

Al solicitar a los médicos informantes que envíen sus datos de contacto en el momento de la notificación (incluida una dirección de correo electrónico del Servicio Nacional de Salud), establecimos la confirmación de la veracidad de los datos y creamos un registro para la posterior recolección de muestras y estudios de seguimiento longitudinal, a través del enlace con las plataformas existentes incluyen el reclutamiento central en el Protocolo Internacional de Caracterización Clínica del Consorcio Internacional de Infección Respiratoria **Aguda Severa (ISARIC), que también fue registrado.** Los datos recopilados se compararon con la presentación geográfica, demográfica y temporal de los casos generales de COVID19 según lo informado por los organismos de salud pública del gobierno nacional que representan a cada una de las regiones del Reino Unido (Public Health England, Health Protection Scotland, Public Health Wales y Public Agencia de Salud [Irlanda del Norte]). La Autoridad de Investigación de Salud del Reino Unido confirmó formalmente que este enfoque cumplía con las regulaciones con respecto a la vigilancia anónima de la práctica clínica de rutina en condiciones pandémicas, según lo iniciado por el clínico local que lo atiende.

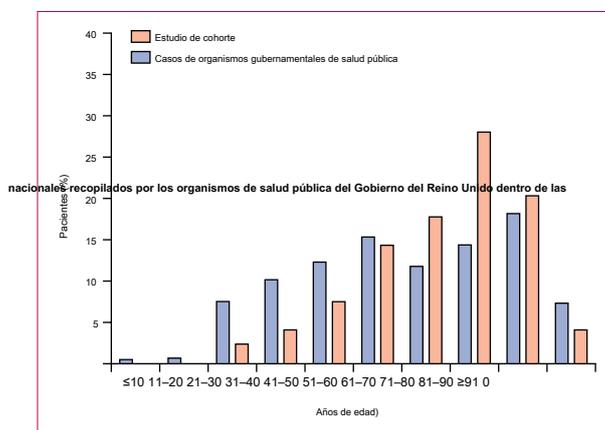


Figura 2: Distribución por edad de todos los casos notificados al Grupo de Estudio CoroNerve y datos

síndrome demencial, cambio de personalidad, catatonia, manía, ansiedad o depresión, síndrome de fatiga crónica y trastorno de estrés postraumático]; y neurología periférica (síndrome de GuillainBarré, síndrome de Miller Fisher, neuritis braquial, miastenia gravis, neuropatía periférica, miopatía, miositis, definida como miopatía con evidencia de inflamación [p. ej., por resonancia magnética o biopsia de músculo con creatina quinasa elevada], y enfermedad crítica neuro miopatía).

Cuando los pacientes cumplieron con más de una definición de caso clínico específico (p. Ej., Convulsiones y encefalitis), el diagnóstico causal subyacente se consideró primario y las complicaciones de ese diagnóstico consideraron características secundarias (por ejemplo, la encefalitis se consideraría primaria y las convulsiones secundarias). Donde hubo discrepancias en

Papel de la fuente de financiación.

No hubo fuente de financiación para este estudio. El autor correspondiente tenía acceso completo a todos los datos del estudio y tenía la responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.

Resultados

En las primeras 3 semanas desde que los portales de presentación aceptaron notificaciones (del 2 al 26 de abril de 2020), las plataformas de estudio de CoroNerve recibieron notificaciones de 153 casos únicos que cumplieron con las definiciones de casos clínicos por parte de los médicos en el Reino Unido. Los pacientes se dispersaron geográficamente en todo el Reino Unido, al igual que los casos generales confirmados por laboratorio de pacientes con COVID19 informados por organismos gubernamentales de salud pública durante el mismo período de tiempo (apéndice p 1). Los datos de las unidades médicas de admisión estaban disponibles para 152 (99%) de 153 pacientes. 26 (17%) de 152 pacientes provenían de hospitales de atención terciaria, 125 (82%) provenían de hospitales de atención secundaria y uno (1%) provenía de atención primaria. En general, 75 (49%) de 153 casos fueron notificados a través del portal BASP, 53 (35%) a través de ABN o CoroNerve.com, y 25 (16%) a través del portal RCPsych. Los casos se informaron retrospectivamente para 24 (16%) de 153 pacientes y el resto se informó prospectivamente. La red de vigilancia BPNA no estaba disponible para notificaciones, ya que el portal no estaba en vivo durante el período de estudio. Los datos sobre la especialidad de médicos informantes estaban disponibles para 150 pacientes: 61 (41%) eran médicos especializados en accidentes cerebrovasculares, 39 (26%) eran neurólogos, 26 (17%) eran psiquiatras o neuro psiquiatras, 23 (15%) eran médicos agudos u otros médicos. , y uno (1%) era médico general.

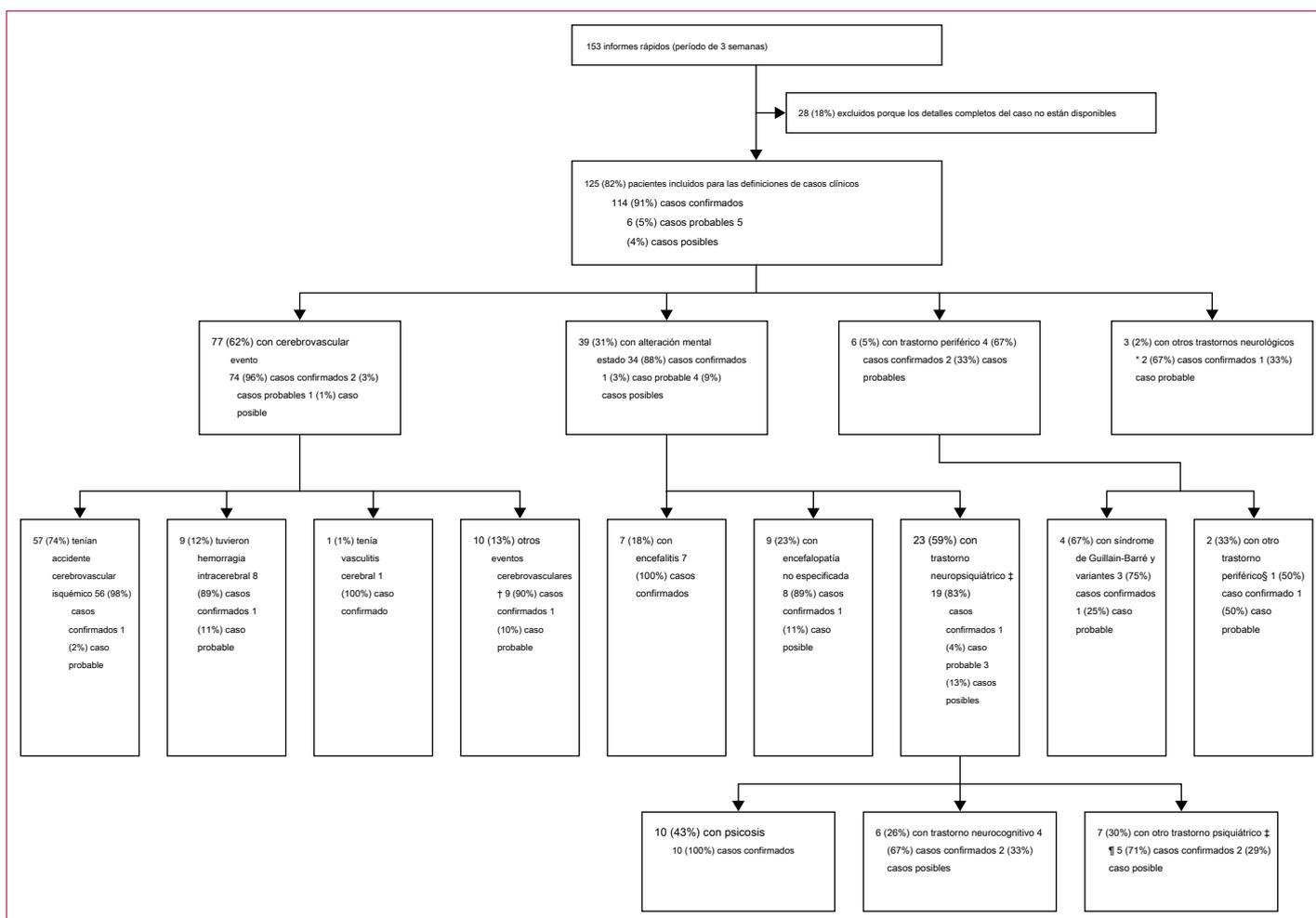


Figura 3: Número de definiciones de caso clínico amplias y específicas notificadas en el conjunto de datos, incluida la evidencia de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo dentro de cada grupo, de acuerdo con la definición de caso clínico

* Un paciente con síndrome de opsoclono-mioclono, un paciente con parálisis del sexto nervio y un paciente con convulsiones. † Dos pacientes con trombosis venosa cerebral, dos pacientes con ataque isquémico transitorio, un paciente con hemorragia subaracnoidea y cinco sin especificar. ‡ 1 caso con datos faltantes de SARS-CoV2. §Un paciente con neuritis braquial y un paciente con crisis miasténica. ¶ Tres pacientes con depresión, dos pacientes con cambio de personalidad, un paciente con catatonia y un paciente con manía.

Los conjuntos de datos clínicos completos estaban disponibles para 125 (82%) de 153 pacientes. Fechas de admisión o evaluación clínica inicial estaban disponibles para 112 (90%) de 125 pacientes y se correlacionaron con Los datos nacionales de identificación de casos de todos los pacientes confirmados por laboratorio con COVID19 informados por los organismos de salud pública del gobierno durante el mismo período de tiempo, lo que refleja la fase exponencial de la infección (figura 1).

Los datos sobre el sexo y la edad de los pacientes notificados se presentan en la tabla. En general, la mediana de edad de 71 años (rango 23-94; IQR 58-79) fue similar a los datos nacionales recopilados a través de los organismos de salud pública del gobierno del Reino Unido durante el mismo período de tiempo, aunque para algunos percentiles una población mayor podría estar sobrerrepresentada en el estudio. cohorte (figura 2). Los datos estaban disponibles para el sexo de 117 (76%) de 153 pacientes, ya que esta pregunta no se incluyó en el portal web original ABN RaDAR, que representa 28 (19%) casos, y esta pregunta no se respondió en el otro

portales en ocho (5%) casos. Por lo tanto, los datos relacionados con el sexo estaban disponibles para 117 (94%) de 125 pacientes para quienes se solicitaron estos datos.

114 (92%) de 125 pacientes con datos de notificación completos cumplieron con los criterios para la infección confirmada por SARSCoV2, cinco (4%) cumplieron con los criterios para la probable infección por SARSCoV2 y cinco (4%) cumplieron con los criterios para una posible infección por SARSCoV2. 77 (62%) de 125 pacientes presentaron el síndrome clínico amplio de un evento vascular cerebral, de los cuales 57 (74%) tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico y nueve (12%) una hemorragia intracerebral. Se informó un diagnóstico clínico de vasculitis del SNC en un paciente (1%) con un infarto inusual y de otro modo inexplicable del cuerpo calloso y las apariencias de imágenes sugieren gestos de vasculitis; sin embargo, no se proporcionaron el informe angiográfico completo y la confirmación patológica (figura 3). Más allá de los eventos cerebrovasculares, 39 (31%) de 125 pacientes presentaron estado mental alterado,

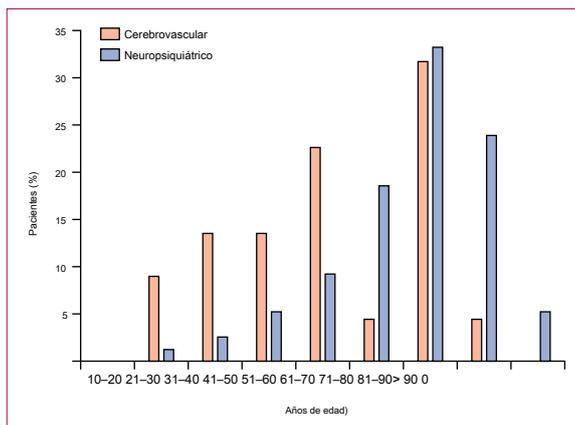


Figura 4: Distribución de edad de los pacientes identificados a través del estudio de vigilancia CoronaNerve que cumple con las definiciones de casos clínicos para eventos cerebrovasculares y neuropsiquiátricos

que comprende nueve (23%) pacientes con alopatía por encefalopatía no especificada y siete (18%) pacientes con síntomas clínicos o signos de encefalopatía y evidencia de inflamación del SNC que cumple con la definición de caso clínico para encefalitis. Los siete pacientes con encefalitis cumplieron los criterios para la infección confirmada por SARSCoV2. Los 23 pacientes restantes (59%) con estado mental alterado cumplieron las definiciones de casos clínicos para diagnósticos psiquiátricos clasificados por el psiquiatra o neuropsiquiatra notificador. Solo dos (9%) de 23 pacientes tenían exacerbaciones de enfermedades mentales duraderas existentes

enfermedad.

Diez (43%) de 23 pacientes con trastornos neuropsiquiátricos tenían psicosis de inicio reciente, seis (26%) tenían un síndrome neurocognitivo (demencial) y siete (30%) tenían otro trastorno psiquiátrico, incluido un caso de catatonía y un caso de manía.

Los datos de edad estaban disponibles para 74 (96%) de 77 pacientes con eventos cerebrovasculares y 37 (95%) de 39 pacientes con estado mental alterado. 18 (49%) de 37 pacientes con estado mental alterado tenían menos de 60 años y 19 (51%) tenían más de 60 años, mientras que 13 (18%) de 74 pacientes con eventos cerebrovasculares tenían menos de 60 años versus 61 (82%) pacientes mayores de 60 años (figura 4).

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio sistemático de vigilancia a nivel nacional del Reino Unido sobre la amplitud de las complicaciones agudas de COVID19 en el sistema nervioso, realizado a través de la rápida movilización de organismos profesionales del Reino Unido que representan neurología, accidente cerebrovascular o medicina aguda, psiquiatría y cuidados intensivos. Los casos notificados por los miembros profesionales de estos organismos se obtuvieron de todo el Reino Unido, y se produjo un aumento exponencial en los casos de complicaciones neurológicas y psiquiátricas de COVID19 durante el aumento exponencial en los casos generales de COVID19 informados por los organismos de salud pública del Gobierno del Reino Unido. Los estudios futuros sobre las complicaciones neurológicas de COVID19, particularmente aquellos que evalúan los factores de riesgo genéticos y asociados, se beneficiarían de obtener

notificación de todos los casos de infección ingresados en todos los hospitales como denominador, o una cohorte de pacientes con COVID19 sin complicaciones neurológicas o psiquiátricas como grupo de control. Sin embargo, dada la presión del tiempo sobre los equipos clínicos ocupados durante la pandemia, centramos nuestra estructura de notificación en pacientes con complicaciones neurológicas o psiquiátricas de infección. Se informaron casos de médicos que abarcaron diversas especialidades, y casi todos los casos cumplieron con la definición de caso de infección confirmada por SARSCoV2. Eventos cerebrovasculares en pacientes con COVID19, que han sido bien descritos en otra parte,^{1,8} También fueron identificados como un grupo importante dentro de nuestra cohorte. Sin embargo, identificamos una gran proporción de casos de alteración aguda en el estado mental, que comprende diagnósticos sindrómicos neurológicos como la encefalitis y la falafitis encefálica y diagnósticos sindrómicos psiquiátricos primarios, como la psicosis. Aunque los eventos vasculares cerebrales y el estado mental alterado se identificaron en todos los grupos de edad, nuestra cohorte confirma que los eventos cerebrovasculares predominan en los pacientes mayores; sin embargo, estos datos iniciales identifican que las alteraciones agudas en el estado mental se representaron de manera desproporcionada en los pacientes más jóvenes de nuestra cohorte. Nuestras tasas de complicaciones neurológicas y psiquiátricas de COVID19 no pueden extrapolarse a pacientes levemente afectados o pacientes con infección asintomática, especialmente aquellos en la comunidad,

Nuestro enfoque para la determinación de casos tiene el potencial de informar sesgos y requiere validación a través de la recopilación de datos clínico-epidemiológicos prospectivos detallados. Los planes para tales estudios deben desarrollarse antes de futuras pandemias, para que puedan movilizarse temprano durante la propagación de la enfermedad. Una membresía profesional más comprometida o aquellas más acostumbradas a enviar datos a los estudios de vigilancia a través de este enfoque podrían estar sobrerrepresentadas en nuestros resultados. Sin embargo, este estudio fue la primera investigación nacional importante en utilizar un enfoque de vigilancia de datos para los médicos, que notificaron una gran proporción de nuestra cohorte (es decir, BASP y RCPsych). Además, el presente estudio incluyó consideraciones a priori para determinar la fuerza de la evidencia de infección por SARSCoV2, y la recopilación de datos fue informada por claras definiciones de casos clínicos. Además, en esta cohorte, concluimos que este estudio Es poco probable que haya tenido un sesgo sistemático sobre la verificación para presentaciones psiquiátricas o neuropsiquiátricas. El 41% de los casos fueron reportados por médicos especialistas en accidentes cerebrovasculares, y el portal web RCPsych se lanzó 18 días después que la otra unidad de cuidados intensivos y neurológicos, o los portales más generales, sin embargo, observamos una gran cantidad de notificaciones psiquiátricas o neuropsiquiátricas. De hecho, como muchos pacientes con COVID19 se manejan en unidades de cuidados intensivos con medicamentos sedantes y paralíticos, que pueden enmascarar y contribuir a complicaciones iatrogénicas, nuestra cohorte podría representar la tasa de neurología o

síntomas psiquiátricos.^{18,20,21} Dado que identificamos específicamente

complicaciones moderadas a graves de COVID19, ya que fueron notificadas por neurólogos y psiquiatras para pacientes hospitalizados, nuestra cohorte podría subrepresentar a los pacientes con síntomas ambulatorios más leves, como disminución del gusto o del olfato. Los futuros estudios de prueba de hipótesis basados en nuestros hallazgos para inferir las relaciones causales entre la infección y las presentaciones neurológicas o neuropsiquiátricas deben cumplir con principios básicos, como los criterios de causalidad descritos por Bradford Hill en lo que respecta a la infección respiratoria pandémica y los efectos en el cerebro.¹⁹

Se identificaron muchos eventos cerebrovasculares en nuestro estudio, como se informó en cohortes previas e informes de casos de complicaciones agudas de COVID19.^{1,20,21} Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los eventos cerebrovasculares en COVID19 requieren un estudio adicional, pero existe una posible justificación biológica para una vasculopatía, con un informe de endotelitis por SARSCoV2 en órganos fuera de la vasculatura cerebral.²² y eventos cerebrovasculares,²³ Además de la coagulopatía, junto con el riesgo de accidente cerebrovascular convencional durante la sepsis.^{8,24,25} Se requieren estudios exhaustivos con grupos de control claros, incluidos pacientes hospitalizados con COVID19 pero sin eventos cerebrovasculares y pacientes con eventos cerebrovasculares pero que no tienen COVID19, para abordar este problema. La confirmación del vínculo entre COVID19 y las nuevas complicaciones psiquiátricas o neuropsiquiátricas agudas en pacientes más jóvenes requerirá estudios prospectivos detallados a largo plazo. La comprensión de esta asociación requerirá una evaluación sistemática de los participantes, la caracterización de las respuestas del huésped inmune, la exploración de las asociaciones genéticas y la comparación con los controles apropiados (incluidos los pacientes hospitalizados con COVID19 que no tienen características neuropsiquiátricas agudas).

El estado mental alterado es común en pacientes ingresados en el hospital con infección severa, especialmente en aquellos que requieren manejo de cuidados intensivos. Sin embargo, este síntoma generalmente predomina en los grupos de mayor edad, y podría reflejar un desenmascaramiento de la enfermedad degenerativa neurocognitiva latente o múltiples comorbilidades médicas, a menudo en asociación con sepsis, hipoxia y el requisito de polifarmacia y medicamentos sedantes. En este estudio, observamos un número desproporcionado de presentaciones neuropsiquiátricas en pacientes más jóvenes y un predominio de complicaciones cerebrovasculares en pacientes mayores, lo que podría reflejar el estado de salud de la vasculatura cerebral y los factores de riesgo asociados, exacerbados por enfermedades críticas en pacientes mayores.²⁶ El gran número de pacientes con estado mental alterado podría reflejar un mayor acceso a neuropsiquiatría o revisión de psiquiatría para pacientes más jóvenes, y una mayor atribución de estado mental alterado al delirio en pacientes mayores. Sin embargo, el mayor reconocimiento del estado mental alterado agudo en pacientes hospitalizados con COVID19 justifica el estudio. La exclusión de factores iatrogénicos, como sedantes y antipsicóticos, debe cuantificarse en futuros estudios de modelado. En nuestro estudio

aunque la mayoría de los diagnósticos psiquiátricos fueron determinados como nuevos por el psiquiatra o neuropsiquiatra notificador, no podemos excluir la posibilidad de que estos no se diagnosticaran antes de que el paciente desarrollara COVID19. Nuestra población de estudio representa una instantánea de pacientes hospitalizados con complicaciones neurológicas o psiquiátricas agudas asociadas con COVID19. Los estudios más amplios, idealmente prospectivos, deberían identificar la cohorte más amplia de pacientes con COVID19 tanto dentro como fuera de los hospitales, con análisis de captura-recaptura y vinculación de registros de salud para determinar estimaciones más claras de la prevalencia de estas complicaciones y las personas en riesgo. Además, se requieren estudios comunitarios para identificar a aquellos en riesgo de sufrir COVID19 y complicaciones neurológicas o psiquiátricas, aunque esta estrategia requerirá pruebas serológicas generalizadas.

La importancia del intercambio de datos se reconoce cada vez más como fundamental para facilitar la investigación clínica de respuesta rápida y es particularmente crucial durante una emergencia internacional, como la pandemia de SARSCoV2. El Grupo de Estudio CoroNerve ha sido posible gracias a la colaboración abierta entre varias instituciones del Reino Unido. Anticipamos el valor agregado de compartir datos más ampliamente, a través de socios europeos y globales, particularmente en países de bajos y medianos ingresos. La Red Global COVIDNeuro de Infecciones Cerebrales está apoyando la recopilación de datos en dichos países a través de formularios de registro de casos disponibles gratuitamente.²⁸ Es probable que una amplia colaboración sea aún más importante para caracterizar síndromes neurológicos asociados a COVID19 más raros o novedosos. Estas poblaciones enriquecidas que reflejan enfermedades menos comunes, pero no obstante graves, deben estudiarse en estrecha colaboración con esfuerzos de vigilancia más amplios, como el Protocolo de Caracterización Clínica ISARIC, para identificar grupos en riesgo, determinar la fuerza de los factores de riesgo relativos y tener controles adecuados. para estudios mecanicistas.

Nuestro enfoque de cohorte en todo el país, informado por médicos, proporciona información valiosa y oportuna que los médicos, investigadores y financiadores necesitan con urgencia para informar los próximos pasos inmediatos en la investigación relacionada con la neurociencia COVID19 y la planificación de políticas de salud. Estos datos nacionales comienzan a caracterizar el espectro de complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas que deben abordarse. Este enfoque coordinado y multidisciplinario debe emularse en estudios mecanicistas nacionales detallados de COVID19 y el cerebro, para distinguir el papel del virus y la respuesta inflamatoria del huésped frente a los efectos socioeconómicos más amplios de la pandemia.²⁷

Contribuyentes

AV y BDM redactaron el manuscrito inicial y el documento fue editado y aprobado por todos los coautores.

Declaración de intereses

AV es becario de doctorado del Medical Research Council (MRC). MAE es un miembro de la Asociación de Neurólogos Británicos PhD. MZ informa honorarios personales de UCB Pharma fuera del trabajo presentado. JPC recibió fondos del Cambridge Institute of Health Research (NIHR)

Centro de Investigación BioMedical durante la realización del estudio. LAB informa financiación de GlaxoSmithKline e Research England, fuera del trabajo presentado. AC informa honorarios personales de testimonios independientes en la corte sobre una variedad de temas neuropsiquiátricos y como editor remunerado de la Revista de Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, fuera del trabajo presentado. Además, AC está planeando un ensayo de rehabilitación después de COVID19, que podría producir una aplicación que podría estar asociada con la propiedad intelectual. CS ha recibido fondos de MRC, NIHR, The Leducq Foundation y The Stroke Association. MRT informa subvenciones de la Asociación de Enfermedades de Neuronas Motoras y la Fundación My Name's Dottie, y honorarios personales de Oxford University Press, Oneworld, Karger Publishing, Orphazyme, BMJ Publishing y GLG Consulting, fuera del trabajo presentado. TS informa de consultoría para el programa de vacuna contra el Ébola GlaxoSmithKline, la Junta Consultiva Clínica de Diagnósticos de Siemens, la Junta Consultiva Clínica de Siemens Healthineers y el Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos del Estudio GlaxoSmithKline para Evaluar la Seguridad e Inmunogenicidad de una Vacuna de Ébola Candidata en Niños GSK3390107A (ChAd3 EBOZ), durante la realización del estudio. Además, TS tiene una patente solicitada para un análisis de sangre para meningitis bacteriana (GB 1606537.7; 14 de abril de 2016). TS cuenta con el apoyo del programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea ZikaPLAN (Preparedness Latin America Network; 734584). SLP ha recibido fondos del MRC. IG ha recibido financiación del NIHR. RHT informa los honorarios personales de Eisai, GW Pharma, Sanofi, UCB Pharma, Zogenix, Bial y Arvelle, fuera del trabajo presentado, y bienvenido BDM ha recibido fondos del MRC, AMS, Wellcome y el NIHR. BDM y TS son respaldados por la Unidad de Investigación de Protección de la Salud de NIHR en Infecciones Emergentes y Zoonóticas (ISHPU11210117) y el Grupo de Investigación de Salud Global de NIHR sobre Infecciones Cerebrales (17/63/110). Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

Compartir datos

Los autores están comprometidos con la ciencia abierta. Los datos más amplios de estos estudios estarán disponibles al final de los estudios siempre que sea posible, dentro de los términos del consentimiento del participante y cuando no estén restringidos por los derechos de propiedad intelectual o la investigación colaborativa en curso. Para evitar la posibilidad de identificar casos individuales, no se proporcionan datos detallados en el documento o apéndice, pero están disponibles previa solicitud al autor correspondiente.

Expresiones de gratitud

Todos los autores están en deuda con los siguientes organismos profesionales y su membresía que contribuyeron con casos y forman el Grupo de Estudio CoroNerve: la Asociación de Neurólogos Británicos (equipo de reclutamiento y reclutamiento de enfermedades raras: Fardousa Musa y Joanne Lawrence), la Asociación Británica de Médicos de Accidentes Cerebrovasculares, el Royal College of Psychiatrists (especialmente Eileen Joyce y Wendy Burn), la Asociación Británica de Neurología Pediátrica, la Neuro Anesthesia and Critical Care Society, la Intensive Care Society y la Facultad de Medicina Intensiva. BDM, RHT, IG, SLP, RK, AV, MAE y NT forman el grupo de gestión del estudio CoroNerve.

Referencias

- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Manifestaciones neurológicas de **pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. JAMA Neurol** 2020; publicado en línea el 10 de abril. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Lechien JR, ChiesaEstomba CM, De Siati DR, et al. Olfativa y disfunciones gustativas como presentación clínica de formas leves a moderadas de la **enfermedad por coronavirus (COVID19): un estudio europeo multicéntrico. Eur Arch Otorhinolaryngol** 2020; publicado en línea el 6 de abril. DOI: 10.1007/s00405020059651.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Olfativa autorreportada y trastornos del gusto en pacientes con SARS-CoV2: un estudio transversal. **Clin Infect Dis** 2020; publicado en línea el 26 de marzo. DOI: 10.1093/cid/iaa330.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. Un primer caso de meningitis / **encefalitis asociada con SARS Coronavirus2. Int J Infect Dis** 2020; **94**: 55-58.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID19 encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda asociada: características de CT y MRI. **Radiología** 2020; publicado en línea el 31 de marzo. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.

- Ellul M, Benjamin L, Singh B, et al. Asociaciones neurológicas de **COVID-19. SSRN** 2020; publicado en línea el 7 de mayo. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3589350 (preimpresión). 7 Goenka A, Michael BD, Ledger E, y col. Manifestaciones neurológicas de la infección por influenza en niños y adultos: resultados de un estudio nacional británico **de vigilancia. Clin Infect Dis** 2014; **58**: 775-84. 8 Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Complicaciones neurológicas durante **tratamiento del síndrome respiratorio de Medio Oriente. J Clin Neurol** 2017; **13**: 227-33.
- Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Trastornos de la coagulación en **pacientes infectados con coronavirus: COVID19, SARS-CoV1, MERS-CoV y lecciones del pasado. J Clin Virol** 2020; **127**: 104362.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psiquiátrica y presentaciones neuropsiquiátricas asociadas con infección grave por coronavirus: una revisión **sistemática y metaanálisis en comparación con la pandemia de COVID19. Lancet Psychiatry** 2020; publicado en línea el 18 de mayo. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(20\)302030](https://doi.org/10.1016/S22150366(20)302030). 11 Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Características neurológicas en casos graves. **Infección por SARS-CoV2. N Engl J Med** 2020; **382**: 2268-70. 12 La Asociación de Neurólogos Británicos. Radar. <https://www.theabn.org/page/radar> (consultado el 4 de mayo de 2020). 13 La Asociación Británica de Médicos de Accidentes Cerebrovasculares. Vigilancia BASP para accidente cerebrovascular asociado con infección sospechada o confirmada por COVID19. <https://fitwise.eventsair.com/baspcovid19surveillanceproject/c19strokesurveillance/Site/Register> (consultado el 4 de mayo de 2020). 14 El Real Colegio de Psiquiatras. Encuesta de vigilancia Coronerve. <https://www.rcpsych.ac.uk/members/yourfaculties/neuropsychiatry/coronervesurveillanceurvey> (consultado el 4 de mayo de 2020).
- Asociación Británica de Neurología Pediátrica. Neurológico complicaciones de COVID19. <http://www.bpnso.co.uk/projects/33.php> (consultado el 4 de mayo de 2020).
- Solomon T, Michael BD, Smith PE, et al. Manejo de sospechosos **encefalitis viral en adultos: Guías nacionales de la Asociación de neurólogos británicos y de la Asociación británica de infecciones. J Infect** 2012; **64**: 347-73.
- La Red Global de Salud. La caracterización clínica ISARIC. Protocolo. <https://isaric.tghn.org/UKCCP/> (consultado el 4 de mayo de 2020). 18 Liu K, Pan M, Xiao Z, Xu X. Manifestaciones neurológicas de la **pandemia de coronavirus (SARS-CoV2) 2019-2020. J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2020; **91**: 669-70. 19 Ellul MA, Varatharaj A, Nicholson T, et al. Definición de causalidad en **COVID19 y trastornos neurológicos. J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2020; publicado en línea el 5 de junio. DOI: 10.1136/jnnp.2020323667. 20 Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Gran accidente cerebrovascular como un **presentando característica de COVID19 en los jóvenes. N Engl J Med** 2020; **382**: e60.
- Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Características de **accidente cerebrovascular isquémico asociado con COVID19. J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2020; publicado en línea el 30 de abril. DOI: 10.1136/jnnp.2020323586. 22 Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Infección de células endoteliales y **endotelitis en COVID19. Lanceta** 2020; **395**: 1417-18. 23 Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopatía y **Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID19. N Engl J Med** 2020; **382**: e38. 24 GonzálezPinto T, LunaRodríguez A, MorenoEstébanez A, AgirreBeitia G, RodríguezAntigüedad A, RuizLopez M. Neurología de la sala de emergencias en **tiempos de COVID19: accidente cerebrovascular isquémico maligno e infección por SARS-CoV2. Eur J Neurol** 2020; publicado en línea el 30 de abril. DOI: 10.1111/ene.14286. 25 Boehme AK, Ranawat P, Luna J, Kamel H, Elkind MS. Riesgo de agudo **accidente cerebrovascular después de la hospitalización por sepsis: un estudio de casos cruzados. Carrera** 2017; **48**: 574-80.
- La Red Global de Salud. Infecciones cerebrales Global COVIDNeuro Red. <https://braininfectionsglobal.tghn.org/covidneuro-network/> (4 de mayo de 2020).
- Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, et al. Multidisciplinario **prioridades de investigación para la pandemia COVID19: un llamado a la acción para la ciencia de la salud mental. Lancet Psychiatry** 2020; **7**: 547-60.