

Dezbaterile ANMCS “Ora Calității” – ediția a XI-a

”Problematika neuro-psihiatrică a infecției SARS-CoV-2; rolul vaccinării în recâștigarea statusului mental”

*Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu
medic primar psihiatrie,
supraspecializare psihofarmacologie, UMF Craiova*

21 mai 2021

- **U.M.F. Craiova**
- **Autoritatea Națională de Management al Calității în Sănătate**
- **Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie Craiova**

**PROGRAM PRELIMINAR CURS ASISTENȚI MEDICALI
“MANAGEMENTUL REACȚIILOR ADVERSE ALE
TRATAMENTULUI FARMACOLOGIC ÎN ACTIVITATEA DE
NURSING”**

25 - 26 Iunie 2021

- **Coordonator curs: Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu**
- **Lectori: Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, Conf. Univ. Dr. Valerica Tudorică, Conf. Univ. Dr. Ion Udristoiu, Conf. Univ. Dr. Ileana Marinescu, Lector Univ. Dr. Olivian Stovicek**

Vineri 25.06.2021

- 13:30 - 14:00 Conectarea participanților la platforma on-line.
- 14:00 - 14:15 Deschiderea oficială a cursului.
- 14:15 - 14:45 Particularitățile managementului clinic într-o secție de psihiatrie. Conf. Univ. Dr. Ion Udriștoiu, medic primar psihiatrie.
- 14:45 - 15:15 Identificarea riscurilor administrării tratamentului farmacologic în activitatea de nursing. Lector Univ. Dr. Olivian Stovicek, medic specialist farmacologie clinică.
- 15:15 - 16:30 Aspecte de psihofarmacologie clinică generală. Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, medic primar psihiatrie, supraspecializare psihofarmacologie.
- 16:30 - 16:45 Pauză
- 16:45 - 17:30 Identificarea și monitorizarea reacțiilor adverse psihiatrice la medicația cardiovasculară. Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, medic primar psihiatrie, supraspecializare psihofarmacologie.
- 17:30 - 18:15 Identificarea și monitorizarea reacțiilor adverse psihiatrice la medicația neurologică. Conf. Univ. Dr. Valerica Tudorică, medic primar neurologie.
- 18:15 - 19:00 Identificarea și monitorizarea reacțiilor adverse psihiatrice la medicația antidiabetică. Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, medic primar psihiatrie, supraspecializare psihofarmacologie.
- 19:00 - 19:30 Întrebări, discuții.

Sâmbătă 26.06.2021

- 09:00 - 09:45 Managementul riscurilor administrării tratamentului farmacologic în activitatea de nursing Lector Univ. Dr. Olivian Stovicek, medic specialist farmacologie clinică.
- 09:45 - 10:30 Managementul reacțiilor adverse ale medicației psihotrope în activitatea de nursing. Conf. Univ. Dr. Ileana Marinescu, medic primar psihiatrie.
- 10:30 - 11:15 Identificarea și monitorizarea reacțiilor adverse psihiatrice la medicația oncologică. Lector Univ. Dr. Olivian Stovicek, medic specialist farmacologie clinică.
- 11:15 - 11:30 Pauză
- 11:30 - 12:15 Identificarea și monitorizarea reacțiilor adverse cardiovasculare la medicația psihotropă. Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, medic primar psihiatrie, supraspecializare psihofarmacologie.
- 12:15 – 13:00 Urgențe psihofarmacologice și comportamentale. Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, medic primar psihiatrie, supraspecializare psihofarmacologie
- 13:00 – 14:00 Precauții și riscuri în activitatea de nursing la persoanele vârstnice. Acad. Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu, medic primar psihiatrie, supraspecializare psihofarmacologie.
- 14:00 - 14:30 Întrebări, discuții.
- 14:30 - 15:00 Închiderea oficială a cursului. Evaluarea finală a cursanților.

Infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții cu Serious Mental Illness și beneficiile profilaxiei cu memantină și amantadină

- *Ileana Marinescu¹, Dragoș Marinescu², Laurențiu Mogoantă³, Puiu Olivian Stovicek⁴*
- *¹University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Department of Psychiatry,*
- *²University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Doctoral School,*
- *³Research Center for Microscopic Morphology and Immunology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova,*
- *⁴“Titu Maiorescu” University of Bucharest, Faculty of Nursing Târgu Jiu, Department of Pharmacology,*
- **Corresponding author** *Puiu Olivian Stovicek, e-mail: puiuolivian@yahoo.com*

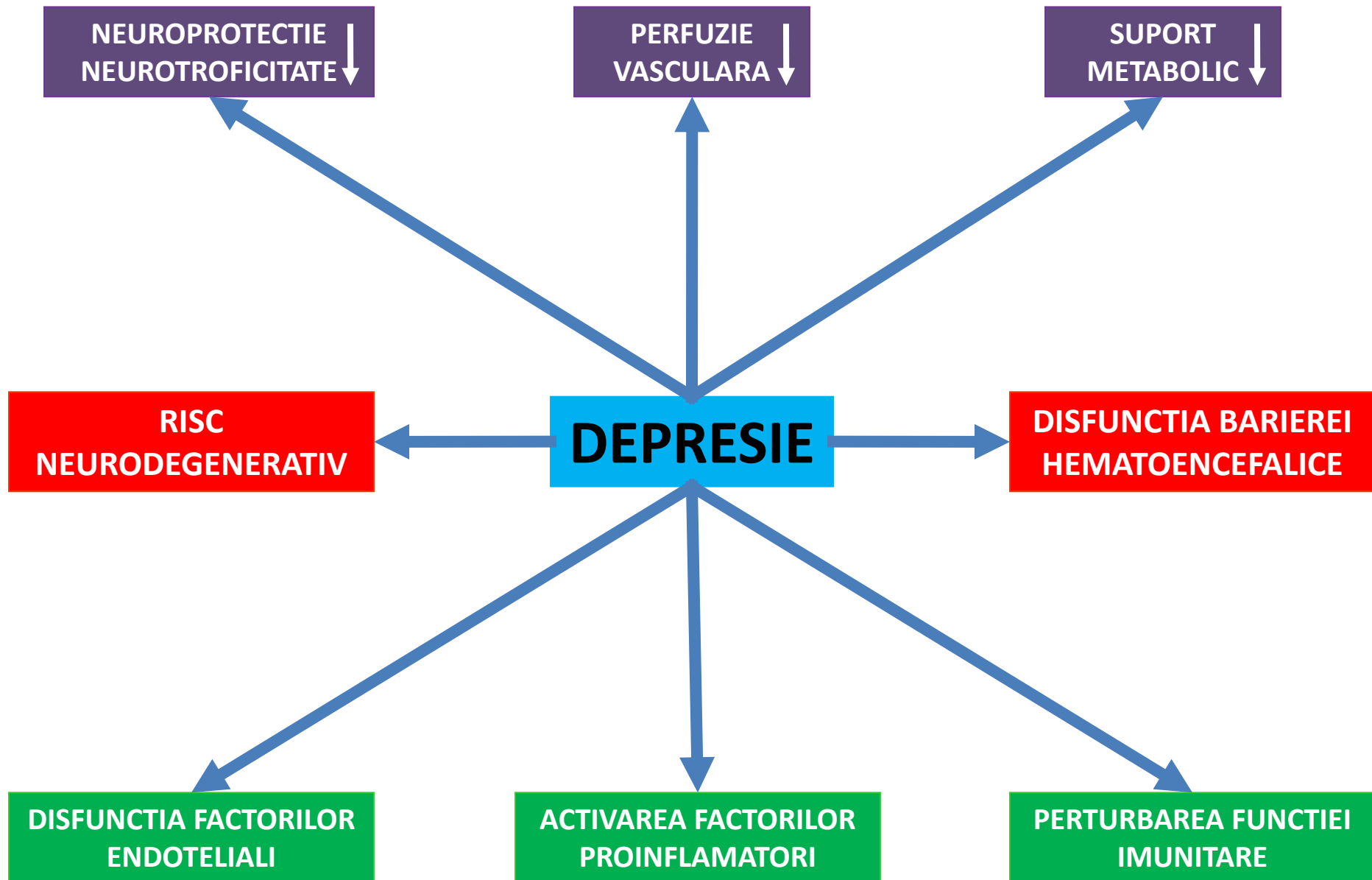
Material științific aflat în curs de publicare

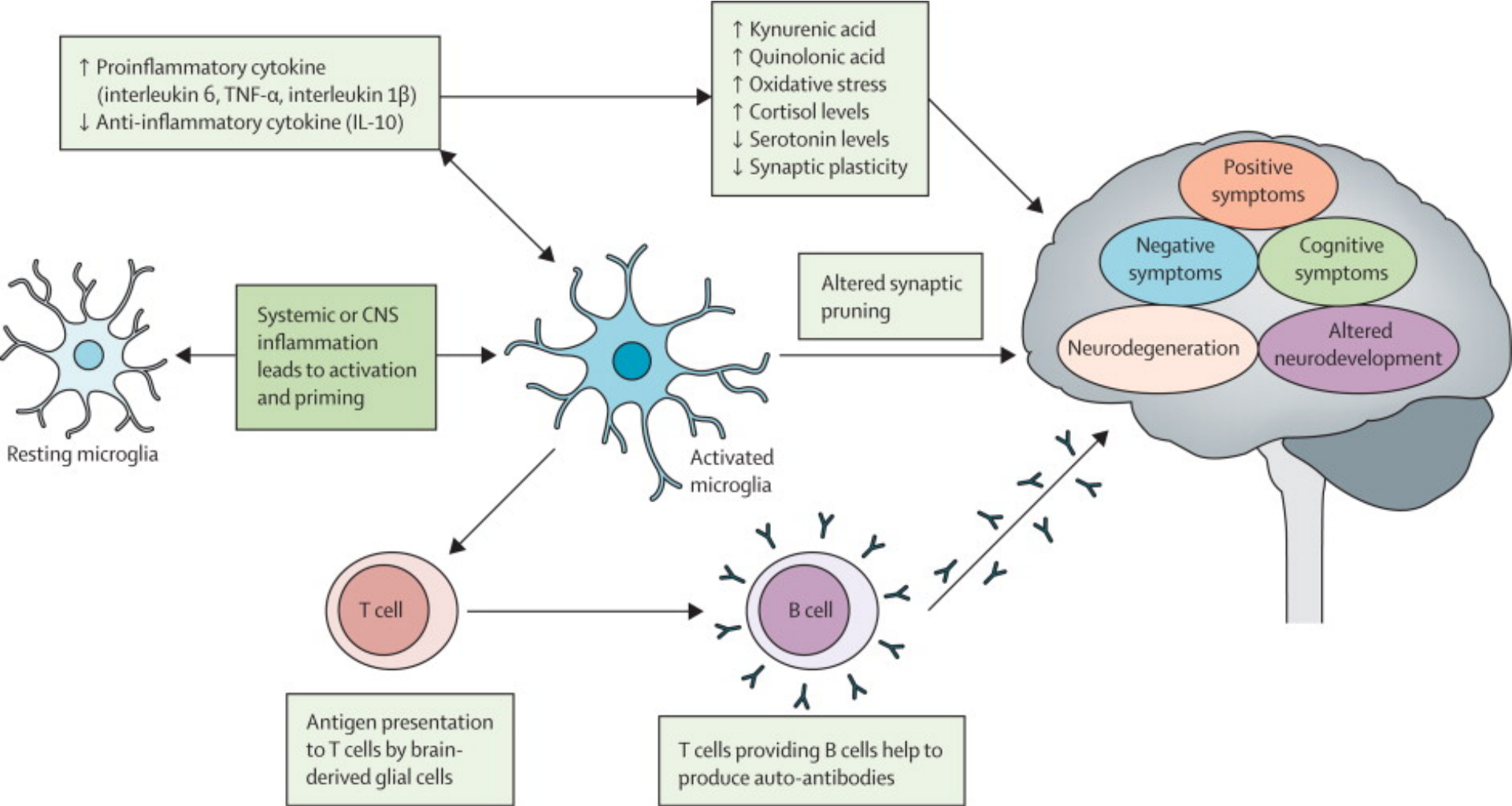
- Infecția cu severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are o mare putere de invazie epidemica, cu risc letal pentru anumite categorii de pacienți.
- Deoarece în momentul actual nu există o strategie terapeutică bine definită, principalele măsuri care pot influența evoluția și limita efectele nefavorabile sunt cele de distanțare socială și respectarea regulilor de igienă și comportament profilactic recomandate de World Health Organization (WHO).

- Grupele de risc pentru infecțiile SARS-CoV-2 identificate de studiile existente pana in momentul actual au fost reprezentate de pacienții cu sistem imunitar deficitar, cei cu vârsta înaintată si multiple comorbidități (boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, suferinte pulmonare cronice, obezitate, diabet zaharat).
- Aceste conditii se regasesc in patogeneza tulburarilor psihiatrice majore, prin mecanisme multisistemice (ex. tulburarea depresiva)

TULBURAREA DEPRESIVA – BOALA MULTISISTEMICA

MDC, 2013





Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258-270.

- Pornind de la aceste premise, consideram ca pacienții cu Serious Mental Illness (SMI) și evoluție cronică (tulburări psihotice, schizofrenie, depresie severă, boala bipolară, Alzheimer's disease (AD), demența și tulburările non-motorii din Parkinson's disease (PD), demența cu corpusculi Lewis, alte forme de demențe), reprezintă un grup populațional cu risc înalt de a contacta coronavirus disease 2019 (COVID-19).

- Acest risc se datorează scăderii discernământului, consecința a suferinței psihiatrice cronice, a scăderii capacității cognitive, precum și a incapacității de a respecta regulile de igienă, de distanțare socială și de adaptabilitate la condițiile speciale impuse de pandemie.
- Un alt factor care poate agrava răspândirea infecției în cadrul acestei populații îl reprezintă internarea pentru îngrijiri cronice, pe termen lung, în unități de psihiatrie, psiho-sociale sau de nursing home.

- Din analiza datelor din literatura se observa ca aceasta populatie prezinta mortalitate precoce la varsta tanara si multiple comorbiditati somatice.
- In 2017, conform datelor statistice din USA, s-a estimat ca 14,5% din adulti au SMI, prevalenta pe grupe de varsta fiind 7,5% pentru 18-25 years, 5,6% pentru 26-49 years si de 2,7% pentru pacientii peste 50 de ani.
- Din acest grup populational, numai 66,7% din cazuri au beneficiat de tratament specific psihiatric in ultimul an. [National Institute USA 2017]

- Studii epidemiologice efectuate in UK au aratat ca mortalitatea la pacientii cu SMI are o rata de deces de 3,7 ori mai mare decat populatia generala iar decesele apar cu 15 ani mai precoce.
- Aproximativ 66% din cazurile de deces ar putea fi prevenite, cauza majora fiind afectiunile somatice cronice asociate, cele mai grave fiind cardiovascular and lung disease, hipertensiune arteriala, diabet.
- Alti factori majori de risc pentru decesele premature sunt reprezentati de infectiile asociate si afectiunile respiratorii acute, in special pneumonia.

- Alte cauze de deces prematur sunt reprezentate de suicid, PD, AD si alte forme de dementa. Raportul dintre prevalenta pentru comorbiditati la acesti pacienti cu SMI si prevalenta pentru comorbiditati la numarul total de pacienti, este semnificativ mai mare pentru SMI in cazul:
 - obesity (1,8),
 - asthma (1,2),
 - diabetes (1,9),
 - chronic obstructive pulmonary disease COPD (2,1),
 - coronary heart disease (1,2),
 - stroke (1,6),
 - heart failure (1,5). [[National Mental Health 2018](#)]
- Aceste comorbiditati sunt consemnate ca si factori de risc pentru evolutia severa sau deces in cazul infectiei cu SARS-CoV-2.

- Pe langa multiplele comorbidități somatice, pacienții cu schizofrenie fumează excesiv, au/prezinta disfuncții respiratorii, deficite cognitive importante, o complianță socială redusă și mari dificultăți de respectare a recomandărilor igienico-dietetice.
- Aceste particularități se asociază cu o imunitate perturbată, cu potențial major de declanșare a factorilor proinflamatori atât la nivel cerebral, cât și la nivelul organelor interne vitale: cord (miocardiopatie dilatativă, infarct miocardic, boala coronariană cronică sau acută) și plămân (COPD, multiple episoade infecțioase pulmonare).
- Datorită comportamentului dezorganizat, pacienții cu afecțiuni mentale severe au un risc mare pentru afecțiuni pulmonare și de infectare cu human immunodeficiency virus (HIV), herpes simplex virus (HSV) tip 1 și 2, hepatitis viruses, cu impact negativ asupra morbidității și a mortalității precoce. [Goff, 2005] + [Sokal 2004]

Actiunea antivirala a memantinei in infectiile cu coronavirus

Infectia cu SARS-CoV-2

- In cazul infectiei cu SARS-CoV-2 au fost raportate acute respiratory distress syndrome (ARDS) (29%), insuficienta renala (7%), heart failure (12%), furtuna citokinica fiind un factor de prognostic nefavorabil, sever. [Huang 2020 Lancet] Au fost descrise cazuri de infectare cu tulburari de coagulare si risc inalt de fenomene tromboembolice. [Zhang Y, 2020] + [Spyropoulos 2020]
- Leziuni pulmonare acute prin distructie alveolara, consecutive unor nivele inalte de citokine proinflamatorii, au fost observate si in infectiile cu virusurile influenza [Chan 2005] si cu SARS-CoV [Jiang 2005].

- O parte din pacientii care au modificari pulmonare prin distructia celulelor alveolare pulmonare, prezinta si leziuni cardiace acute (infarct miocardic, stop cardiac).
- Dintre pacientii decedati care nu au avut patologie cardiaca preexistenta, 11,8% au dezvoltat leziuni cardiace majore dupa infectare.
- Declansarea insuficientei cardiace consecutiva leziunilor pulmonare acute, a fost explicata prin mai multe mecanisme: implicarea angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) receptors, furtuna citokinica, insuficienta respiratorie si hipoxia.
[Zheng 2020]

- Inca din faza asimptomatica a infectiei cu SARS-CoV-2, au fost identificate semne neurologice precum pierderea mirosului si a gustului, neuralgie, mialgie. [Abdul Mannan Baig 2020].
- In unele cazuri au fost citate manifestari de tip epileptiform. Pot interveni si alte mecanisme determinate de cresterea excitabilitatii neuronilor corticali si subcorticali, corelata cu activarea microgliala, hiperactivitatea glutamatergica, disruptia BBB si niveluri inalte ale citokinelor care pot anticipa riscul de declansare a crizelor de epilepsie.
- Crizele de epilepsie se asociaza cu cresterea IL1beta si a TNFalfa. Terapiile cu substantele blocante ale receptorilor NMDA reduc nivelurile de IL1beta si TNFalfa exercitand un puternic efect antiepileptic.

- Au fost semnalate in formele severe de COVID 19 crize de epilepsie, confuzie si chiar stroke care pot fi corelate cu deficitul cerebral de oxigenare dar si cu cresterea excitabilitatii neurnale consecutive agresivitatii citokinice.
- Simptomele neurologice au fost prezente la 36,4% din pacienti si la 45,5% din pacientii cu infectie severa. [Mao L 2020] Aceste date arata importanta scaderii acuitatii olfactive dar si durerii de tip polineuropatie in progresia gravitatii bolii.
- Starea hiperalgica generalizata din COVID 19 poate fi corelata cu hiperexcitabilitatea sistemului glutamatergic, astfel devenind un semn clinic valoros de predictie a evolutiei severe. Blocarea receptorilor NMDA poate imbunatati disconfortul algic crescand efectul neuroprotectiv la nivel cerebral si diminuand semnificativ starea de excitabilitate neuronală centrala si periferica consecutiva hiperactivitatii citokinice.
- <https://www.straitstimes.com/world/united-states/confusion-seizure-strokes-how-covid-19-may-affect-the-brain>

- Invazia neuronală este un factor de prognostic sever al evoluției respiratorii, care poate merge până la deces prin răspândirea virusului în centrii cardiorespiratori. [Li YC 2020]
- Acest tablou clinic de tip neurologic apărut în infecțiile virale semnalizează invazia virală neuronală și trecerea către simptomatologia de tip sistem nervos central.
- Datorită neurotoxicității virale se accentuează sindromul disautonomic, probabil prin implicarea mecanismelor de reglaj de la nivel bulbar și pontin.

Sindromul disautonomic

- **In opinia noastra, manifestarile neurologice sunt favorizate de existenta unei disfunctionalitati a sistemului nervos autonom (sindromul dysautonomic) asemanatoare cu simptomele non-motorii din faza prodromala a BP.**
- Tulburarile olfactive pot sa fie cantitative, caracterizata prin hiposmie globala indusa agresivitatea glutamatergica asupra bulbului olfactiv si a circuitelor olfactive, si o scadere calitativa asupra capacitatii de discriminare olfactiva determinata prin olfactometrie, corelata cu scaderea cantitatii de dopamnina.
- Disfunctiile olfactive sunt semnalate si in fazele prodromale ale BP, asociate cu o serie de fenomene non motorii care preced cu cativa ani fenomenele motorii: pierderea mirosului si semne de disfunctie a sistemului autonom. [Braak 2003].

- Unele elemente clinice precum constipatia, disfunctia erectila si hipotensiunea ortostatica pot aparea cu 10-16 ani inainte de BP, in faza preclinica si intarzie mult diagnosticul.
- In faza prodromala simptomatica apar: pupillary supersensitivity, sialoreea, tulburari de termoreglare (hipersudoratie si din contra tegumente uscate, hipertermie sau hipotermie cu frison cu modificarea ratei cardiace), tulburari gastrointestinale, urinare sau cardiovasculare (supine hypertension, postprandial hypotension). [Chen 2019]
- Formele atipice ale debutului COVID 19 pot fi corelate cu sindromul dysautonomic care perturba functionalitatea sistemului gastro-enteric fie prin gastro-pareze, neuropatii ale plexurilor vegetative intestinale, cu alterarea gut brain-barrier.

- In acest context se poate sustine un mecanism patogenic de tip „cerc vicios” sindromul dysautonomic favorizand aparitia manifestarilor clinice neurologice si a suportului patogenic cerebral , iar acesta accentueaza sindromul dysautonomic.
- Importanta acestui sindrom din modelul PD devine important in psihiatria clinica datorita asemanarii acestui model cu manifestarile de parkinsonism medicamentos sau vascular ce poate fi intalnit in majoritatea SMI cu evolutie cronica.
- Pentru schizofrenie perspectiva teoretica a modelului neurobiologic evidentiaza prezenta semnelor extrapiramidale „soft”, fenomen care sugereaza la aceasta categorie de pacienti vulnerabilitatea pentru sindromul dysautonomic

**MANIFESTARI CLINICE
ASOCIATE SINDROMULUI
DYSAUTONOMIC**

- ***A. Sindromul de intoleranta ortostatica***
- Sindromul dysautonomic, inca din faza asimptomatica a infectiei SARS-COV2, asociaza sindromul de intoleranta ortostatica caracterizat prin scaderea tensiunii arteriale in ortostatism asociata cu sindromul de fatigabilitate cronica, ameteli si tulburari de echilibru, tahicardie si sincopa vaso-vagala. [Quan W 2019] Sindromul de intoleranta ortostatica determina stresul ortostatic care creste starea protrombotica (hypercoagulable state). [Kraemer 2010]
- In sindromul de intoleranta ortostatica care asociaza sincope repetate, a fost raportat o crestere semnificativa a factorului Von Willebrand [Isma N, 2015]. Statusul protrombotic asociaza concomitent cresterea factorilor de activare endoteliala si a concentratiei prioteinol plamatice si a hematocritului.

- ***B. Glaucomul***

- Prevalenta glaucomului in BP este estimata la 16-24% fata de pacientii control - articol de cautat. In conditiile glaucomului, mai ales in forma cu unghi inchis poate sa apata cefalee acompaniata de dureri oculare si inrosirea ochilor, greata si varsaturi, putand mina un debut SARS-CoV-2.
- De asemena, glaucomul poate declansa nevrita optica cu evolutie progresiva. Sindromul dysautonomic asociaza glaucomul, intensitatea disautonomiei implicata in patogeneza galucomului se poate corelata cu intesitatea modificarilor de contractilitate pupilara obiectivate de testele de pupilometrie dinamica.

- **Actiunea neuroprotectiva in conditiile unor mecanisme de tip autoimune care pot declansa nevrita optica** a fost semnalata de utilizarea pe studii experimentale translationale a blocantilor pentru receptorii NMDA.
- Administrarea memantinei stopeaza procesul de demielinizare al nervilor optici, reduce apoptoza celulelor din ganglionul retinal si amelioreaza simptomatologia clinica prin reducerea infiltratelor inflamatorii care vor traversa blood-brain barrier (BBB).
- Statusul inflamator crescut localizat in nervii optici a fost corelat cu niveluri inalte de glutamat in retina.
[Sühs 2014]

- Identificarea în condițiile unei stări de pozitivitate pentru COVID19 asimptomatică a triadei sindrom disautomic, simptom de intoleranță ortostatică cu hipotensiune și modificările pupilometriei dinamice indică starea de risc evolutiv.
- Apariția indicatorilor plasmatici anticipând hipercoagulabilitate se impune intervenția urgentă profilactică cu suport farmacologic anticoagulant.
- Acest posibil mecanism (trombozele multisistemice) poate fi implicat în explicarea deceselor subite survenite la pacienții aflați în stare de carantină (decese la domiciliu) cât și a riscului de deces la pacienții cu vârstă relativ tânără și fără evidente clare pentru alte comorbidități.

- **C. Hipertermia de tip neuropatie disautonomică**
- Agresivitatea virală poate fi anunțată într-o primă fază de stare toxică cu stare generală profund alterată cu hipertermii de tip neuropatie disautonomică cu componentă toxică virală.
- Un alt argument teoretic farmacologic ce susține ipoteza noastră este reprezentat de faptul că, aceste hipertermii sunt puțin influențate de medicația analgetică uzuală indicată în protocoalele terapeutice, în schimb Memantina și Amantadina au studii pozitive pentru controlul migralei post-infecționale în zoster și fibromialgie.

- Prezenta sindromului de hipertermie asociat infecției virale poate fi prezent în faza asimptomatică a bolii necesitând la pacienții cu tulburări psihiatrice preexistente infectării diferențierea de fibromialgie simptom important în cadrul sindroamelor depresive simptom ce poate fi amplificat de starea de stres impusă de condițiile de izolare socială.
- Persistența durerii poate favoriza la pacienții fără antecedente psihiatrice dezvoltarea depresiei, iar, la pacienții cu tulburări depresive comportamentul de tip autolitic.

- **2. MANIFESTARI CLINICE DE TIP NEUROLOGIC**
- Manifestari neurologice cele mai frecvente in COVID19 sunt diminuarea sau pierderea simtului olfactiv,acompaniate de pierderea gustului, sindroame de hiperexcitabilitate neuronala, consecutive cresterii activitatii glutamatului (REM sleep behaviour disorder, crize epileptice)

- 1. Disfunctia olfactiva
- Disfunctia olfactiva poate fi precipitata/ declansata de infectiile cu herpes zoster HSV1 si HSV2, Chlamydia pneumoniae, Spirochetes si alte infectii bacteriene, ridicand problema unor asocieri patogenice intre doua sau mai multe afectiuni virale concomitente.
- Evolutia nefavorabila poate fi consecinta a acestor conditii infectioase. La pacientii varstnici, deficitul de dopamina asociat cu scaderea capacitatii de discriminare a simtului olfactiv, semnalizeaza si disfunctia cognitiva si posibilitatea instalarii fenomenelor motorii in BP. (OBX Yehuda)

- Scaderea acuitatii olfactive pe cercetarea translationala este considerata ca un model patogenetic valid pentru boala Alzheimer si Parkinson. Bulbectomia olfactorie bilaterala efectuata la sobolani a pus in evidenta pe langa diminuarea abilitatilor cognitive, o crestere de 300% a homocisteinei.
- De asemenea, la nivelul plasmatic factorii proinflamatori citokinici au fost mult crescute, in special IL1 alfa si beta, IL6 si TNFalfa. In conditiile existentei in faza asimptomatica a infectiei cu sars cov a deficitului olfactiv,
- Acesti indicatori sugereaza instalarea sindromului respirator acut si impune masuri de interventie profilactica precoce. [[Olfactory bulbectomy as a putative model for Alzheimer': The protective role of essential fatty acids Shlomo Yehudaa, Sharon Rabinovitz](#)]

- Actiunea la nivelul bulbului olfactiv si rolul benefic al memantinei poate fi corelat cu blocarea receptorilor NMDA si a posibilei relatii intre receptorii NMDA si sistemul renina – angiotensina in boala Alzheimer.
- Mai mult, bulbul olfactiv este o structura controlata de dopamina, motiv pentru care in boala Parkinson scaderea performantei olfactive in special a discriminarii mirosurilor poate fi un prim semn. [[Escanilla 2009](#)]

- 2. GUSTUL

- Diminuarea gustului pana la pierderea totala, este un sindrom neurologic care sugereaza agresivitatea infectiei virale cu SARV-CoV2, deoarece de la punctele de emergenta si cantonare a virusului la nivelul mucoasei nazale, limba si orofaringe, prin caile ascendente prind ganglionii geniculati, ajung la nivelul bulbo-pontin in aria gustatorie si nucleul tractului solitar.
- De aici conexiunile neuronale sunt ascendente implicand nucleul ventro-postero-medial al talamusului si cortexul gustativ din gustatory cortex (anterior insula – frontal operculum).
- Proiectia bulbara poate fi asociata cu riscul major de prindere a centrilor respiratori, consecinta a proceselor inflamatorii secundare neurotoxicitatii virale (microedem proinflamator).
[Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, Nicolelis MA. The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code. Nat Rev Neurosci. 2006;7(11):890-901. doi:10.1038/nrn2006]

- **3. Tulburarea REM sleep behaviour disorders**

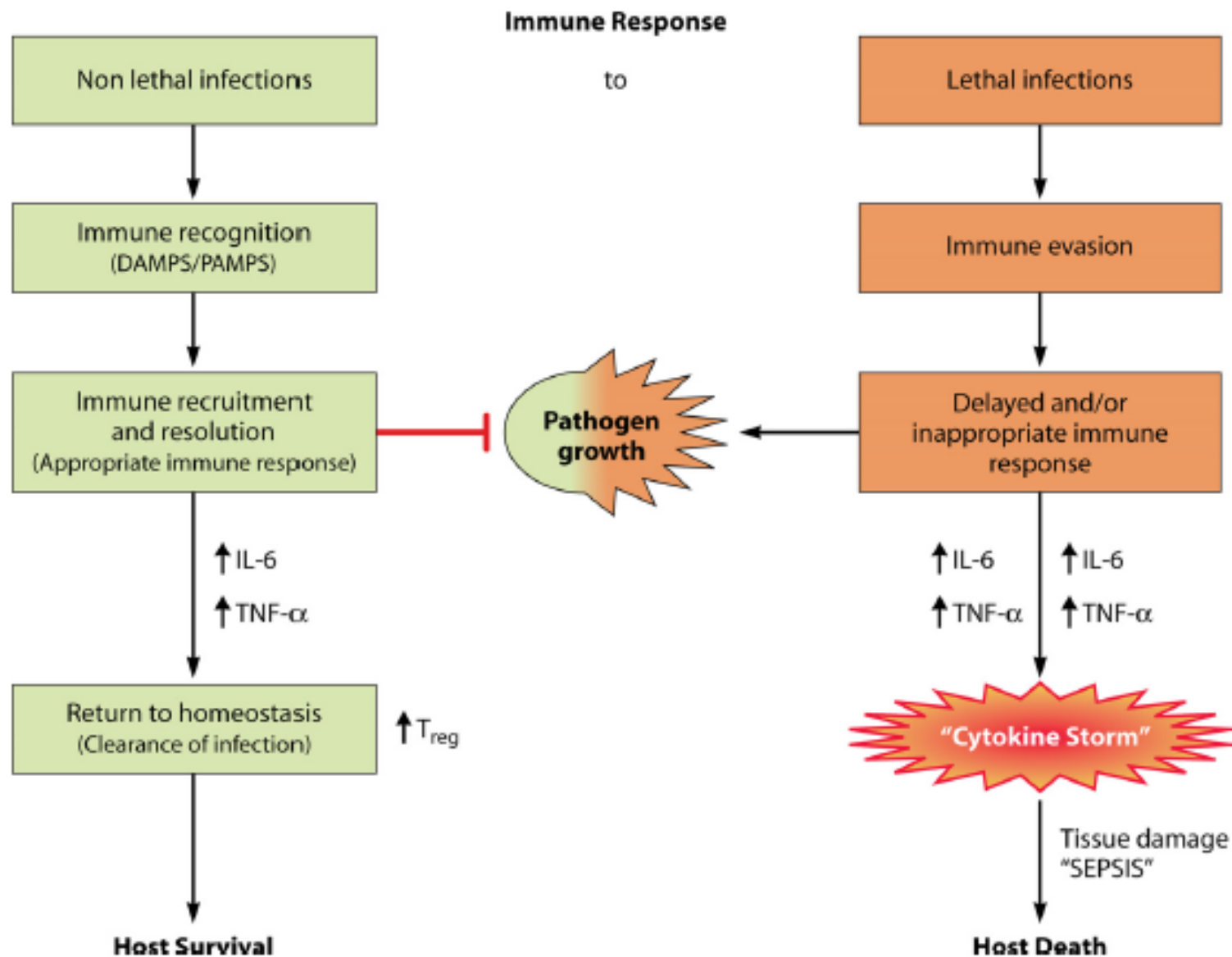
- REM sleep behaviour disorders poate imbraca un caracter psihiatric datorita manifestarilor agresive aparute in timpul somnului cu REM. Aceasta tulburare poate avea un determinism idiopatic aparand in contextul unor afectiuni neurologice neurodegenerative: PD, multiple system atrophy, demetia with Lewis body. Patogenia bolii a fost corelata cu deficitul dopaminic si au fost semnalate rezultate favorabile la tratamentul cu amantadina. [[Yoritaka 2009](#)]
- Caracterul particular al acestui sindrom in conditiile infectiei COVID19 poate conduce la un debut atipic de aspect psihiatric sau neurologic.

- **Mecanisme patogenice de risc specifice infectiei SARS-Cov-2**
- **1. starea protrombotica**
- **2. Furtuna citokinica**
- **3. Disfunctia alveolara**

- **1. Starea protrombotica**, favorizata de sindromul dysautonomic si alte comorbiditati, care poate genera alterarea mecanismelor de autoreglaj si mentinerea homeostaziei imunitare cu declansarea furtunei citokinice. – factor Von Willebrand indicator de risc trombotic. ([Circ Res. 2019 Feb;124\(3\):437-450. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313129.](#))
- Inhibarea concentrată de citokine, si nu terapia antiinflamatoare cu spectru larg, este probabil să fie crucială pentru ateroprotecție. Această revizuire oferă o imagine de ansamblu a citokinelor în ateroscleroză, potențialele beneficii și riscuri asociate cu terapiile anticytokine țintite și o privire spre viitorul practicilor clinice de abordare a riscurilor inflamatorii reziduale. ([Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis Ridker PM1.](#))
- Letalitatea poate sa apara prin evenimente trombotice induse de furtuna citokinica

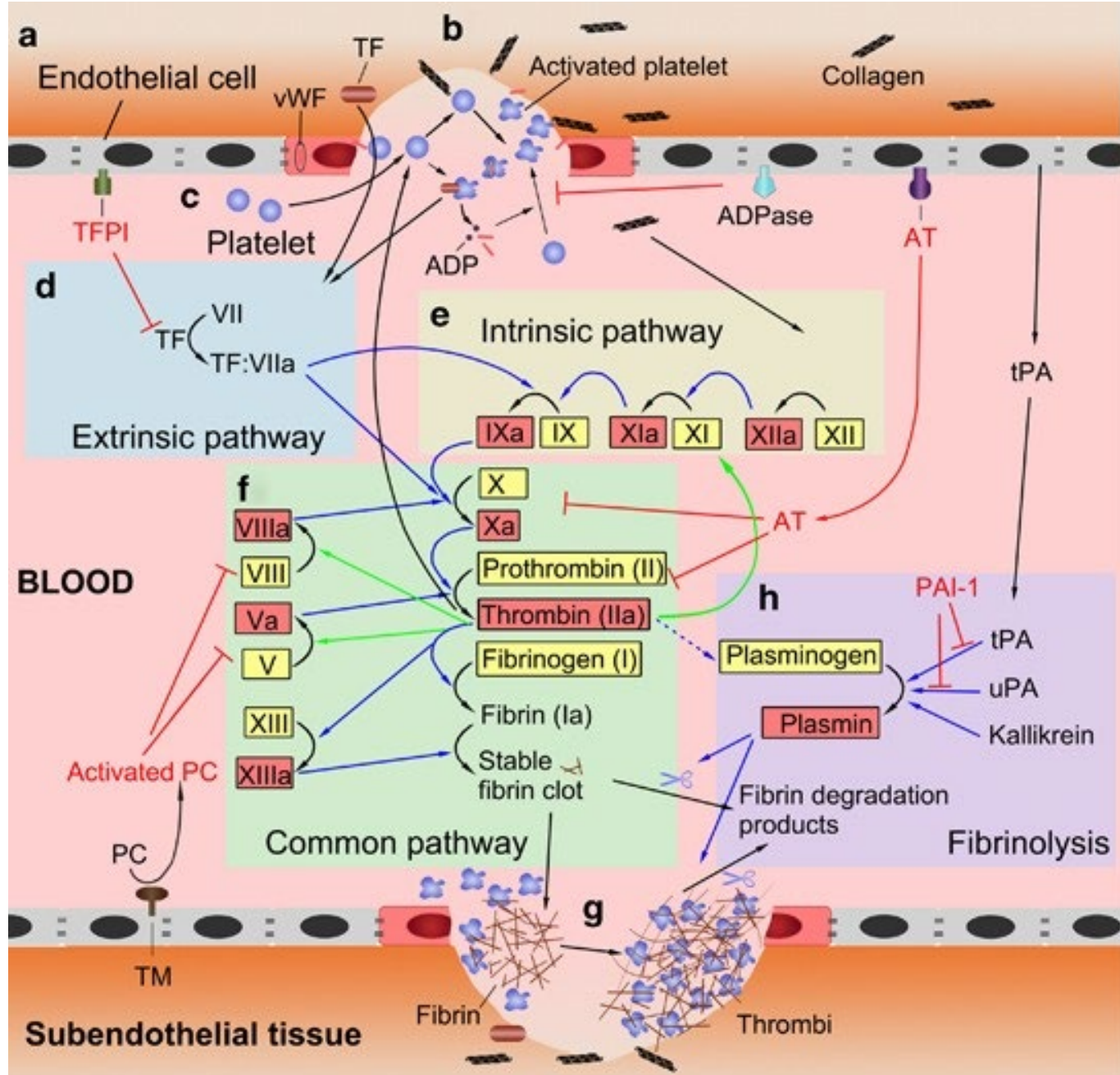
- **2. Furtuna citokinica**
- **Cel de-al doilea mecanism patogenic** implicat in evolutia severa sindromului respirator acut din SARS-CoV-2 este sustinut de agresiunea citochinica. Memantina are evidente privind rolul important in echilibrarea mecanismelor citochinice confirmate de studii facute atat pe model animal si studii clinice pentru tulburarea depresiva din boala bipolară de tip 2.
- Studiu clinic comparativ privind eficacitatea memantinei in asociere cu acidul valproic la pacienti cu tulburare bipolară tip II a pus in evidenta o scadere semnificativa a markerului citocjkin TNFalfa la lotul cu mementina vs cel cu placebo. [The Effects of Add-On Low-Dose Memantine on Cytokine Levels in Bipolar II Depression A 12-Week Double- Blind, Randomized Controlled Trial Article in Journal of clinical psychopharmacology 34(3) · April 2014]

- Agresivitatea de tip citokinic este în principal declansată de dezechilibrul în sistemul glutamatergic excitator care este hiperactiv și sistemul GABA inhibitor care este deficitar. Hiperactivitatea glutamatergică favorizează declansarea mecanismelor inflamatorii și implică o creștere exagerată a nivelului citokinelor în sângele periferic dar și prin activarea microglială M1 a citocinelor cu acțiune distructivă.

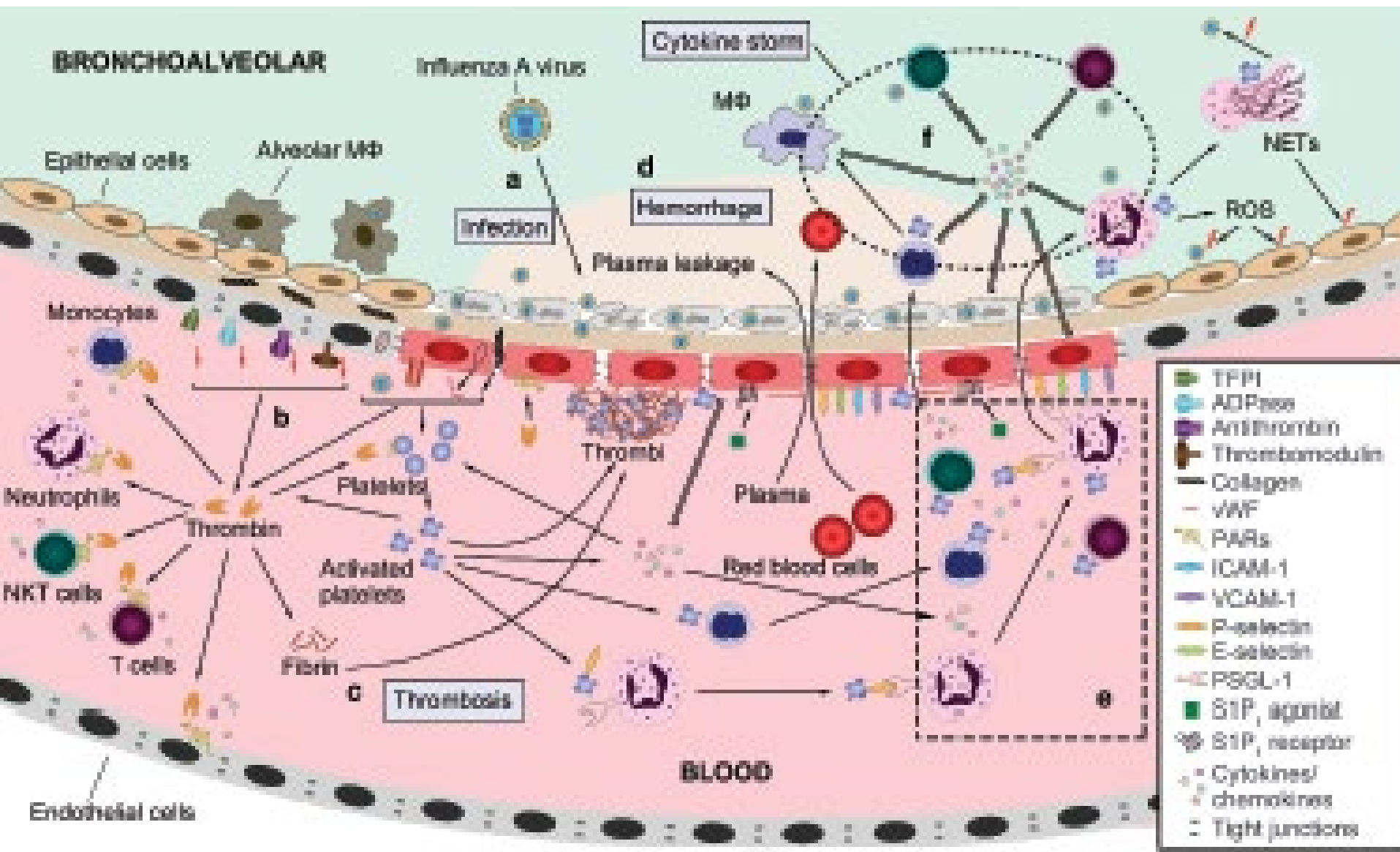


The Storm Within: Cytokine Storm and COVID-19. Charles Cullison

Inflammatory Cascade in Cytokine Storm. Adapted from Targeting the "Cytokine Storm" for Therapeutic Benefit by Riccardo V D'Elia, Kate Harrison, Petra C Oyston, Roman A Lukaszewski, Graeme C Clark 2013, Clin Vaccine Immunol 20 (3), 319-27



Yang, Y., Tang, H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol* **13**, 432–442 (2016).
 Cascades of the coagulation system



Yang, Y., Tang, H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol* 13, 432–442 (2016).

- Mecanismele citokinice sunt declansate secundar activarii astrogliale a microgliilor de tip M1 in detrimentul microgliilor M2 de neuroprotectie
- Activarea microgliala M1 pe termen lung poate asocia atrofia hipocampica si disconectivizarea structurilor cognitive.
- **Din aceste motive pe termen lung s-ar putea ca infectia SARS-CoV-2 sa determine deficite de tip cognitiv, putand fi un mecanism patogenic de declansare a BA sau BP prin actiune virala neurotoxica.**

Comorbiditatile pacientilor cu SMI in contextul bolii COVID19

- Comorbiditatile de risc sunt reprezentate de DZ, sindromul cardiometabolic si obezitate, care se asociaza cu o importanta disfunctie dyasautonomic si un important risc cardio-cerebrovascular. [Bär KJ. Cardiac Autonomic Dysfunction in Patients with Schizophrenia and Their Healthy Relatives - A Small Review. Front Neurol. 2015;6:139. Published 2015 Jun 24. doi:10.3389/fneur.2015.00139]
- Tulburari vedere si retonopatia diabetica. (memantina intraocular)
- La BP, in perioada de prodrom apare un sindrom specific cu tulburari de somn si miscari ale globilor oculari, cu risc de mortalitate inalta – predictor al mortalitatii foarte mari cu risc coronarian – [Zhou J, 2016]

- Pacientii cu severe mental illness au o mortalitate precoce si risc de a dezvolta multiple comorbiditati, risc crescut in conditii de pandemie
- Terapiile cu antipsihotice pot determina modificari ale intervalului Q_t
- Antipsihotice au ca AE – sindrom cardiometabolic, DZ, modificari interval QT. S-au citat fenomene de agranulocitoza si leucopenie iar in evolutiile negative cresterea marcata a homocisteiniei considerat un marker de evolutie negativa de tip neurodegenerativ.
- Homocisteina creste coagulabilitatea cu risc de tromboza iar leucopenia si agranulocitoza favorizeaza infectiile secundare in boala COVID2.

- **DEPRESIA**

- Depresia are un mecanism biologic dominat de hiperactivitatea axei HPA, cu creșterea cortizolului, pacienții fiind predispuși la scăderea imunității și multiple complicații somatice pe fond inflamator. Mecanismele citokinice sunt mai puternic exprimate în depresia bipolară.
- Comparativ cu rata mare de remisiuni incomplete, pacienții cu depresie unipolară sau bipolară pot fi considerate persoane de risc pentru SARS-CoV-2. Memantina și ketamina au studii de eficacitate pentru depresia și anxietatea persoanelor cu vârstă înaintată. Terapia cu memantina asociată altor medicații antidepressivă sau anxiolitice ar putea avea un efect profilactic în condițiile pandemiei SARS-CoV-2.
- **Depresia poate fi consecutivă fenomenelor de stres social asociat stării pandemice și mai ales a pierderilor de tip economic consecutive pandemiei.**

- Memantina are studii de eficacitate pentru tulburarea bipolară, depresia din boala bipolară și depresia rezistentă. Această eficacitate este corelată cu efectul modulator specific al receptorilor NMDA iar hiperglutamatergia este implicată în patogenia biochimică a acestor afecțiuni.
- Ketamina are un puternic efect antidepressiv reușind să reechilibreze în depresia rezistentă sau în depresiile cu răspuns incomplet toate mecanismele celulare de tip proinflamator, citokinic și de disfuncție endotelială.
- Tulburarea depresivă reprezintă un factor de risc evolutiv în condițiile bolii COVID19, datorită prezentei unui sindrom disautonomic important.

- Depresia din boala bipolară de tip 2 antrenează modificări importante ale citokinelor, în timp ce nivelele înalte de citokine în special BDNF și interferon alfa induc sau amplifică depresia. În COVID19, la pacienții cu depresie, furtuna citokinică poate să se declanșeze rapid.
- Tulburarea depresivă poate fi prezentă în stadiile prodromale ale AD și PD. Depresia și anxietatea din faza prodromală a AD au studii care arată rezultate pozitive la asocierea mementinei și citalopram
- Depresia din stadiul prodromal non-motor al PD este de tip dopaminodependent și NU răspunde la medicația antidepresivă. Răspunsuri terapeutice au fost obținute la administrarea amantadinei sau la selegilinei.
- Depresia favorizează statusul protrombotic

- **DEMENTA**

- Exista argumente care pot sustine accentuarea mecanismelor neurodegenerative din AD bazate pe faptul ca exista o asociere intre HSV1 si spectrul APOE4 mai ales la pacientii care au si citomegalovirus, dar si la pacientii care au alte infectii de tip respirator influenza A, B, chlamidia grup B, mycoplasma pneumoniae.
- Asocierea unor factori infectiosi multipli cu deficitul cognitiv al varstnicului poate fi explicat si printr-o imunitate alterata. Aspectele prezentate nu sunt in totalitate confirmate, fiind sustinute de unii autori si infirmate de altii, dar cu certitudine, in conditiile de ingrijire nursing home, mortalitatea pacientilor cu AD si infectii pulmonare este inalta.
- Infectiile respiratorii pot fi considerate ca un factor de risc pentru progresia dementei, iar dementa poate fi un factor de risc pentru evolutia severa a unei infectii pulmonare.

- Astrocitele au un rol important în repararea leziunilor cerebrale, prin creșterea eliberării de glutamat, GABA și factori inflamatori, precum și prin astoglioza cu formarea de cicatrice gliale.
- Niveluri crescute de citokine responsabile de răspunsul neuroinflamator au fost identificate în creierul afectat de boala Alzheimer, pentru $\text{IFN}\gamma$, $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF}\alpha$, IL-6 and $\text{TGF}\beta$. Factorii de stres celular cresc numărul de astrocite reactive care determină amplificarea sintezei de $\text{A}\beta$. Acest mecanism este corelat cu răspunsul imun natural (innăscut), fiind demonstrat că $\text{A}\beta$ are un rol de anti-microbial protein (AMP) la nivel cerebral. [Frost 2017]
- Peptidele AMP acționează asupra mai multor categorii de agenți patogeni externi, incluzând bacterii, fungi și virusuri. [Zaiou, 2007]

- Actiunea betaA ca AMP a fost explicata prin capacitatea formarii de neurofibrile extracelulare care pot ingloba agentii patogeni virali. Supraproductia de beta a fost asociata cu rezistenta inalta la infectiile virale sau bacteriene, in timp de blocarea sintezei de betaA la pacientii cu boala Alzheimer s-a corelat cu rate inalte de infectare. [Gosztyla Maya, 2018]
- Doua dintre izoformele A β , the 42-residue A β 42 si 40-residue A β 40, au efect antiviral pentru virusurile envelopate, cu afinitate cerebrala precum cu Herpes simplex virus 1 (HSV-1), ceea ce poate explica cauza infectioasa a formarii de placi amiloide, cu risc de progresie a bolii Alzheimer. [Bourgade K, 2015]

Concluzii

Vulnerabilitatea pacientilor cu tulburari psihice majore la infectia cu SARS-CoV-2

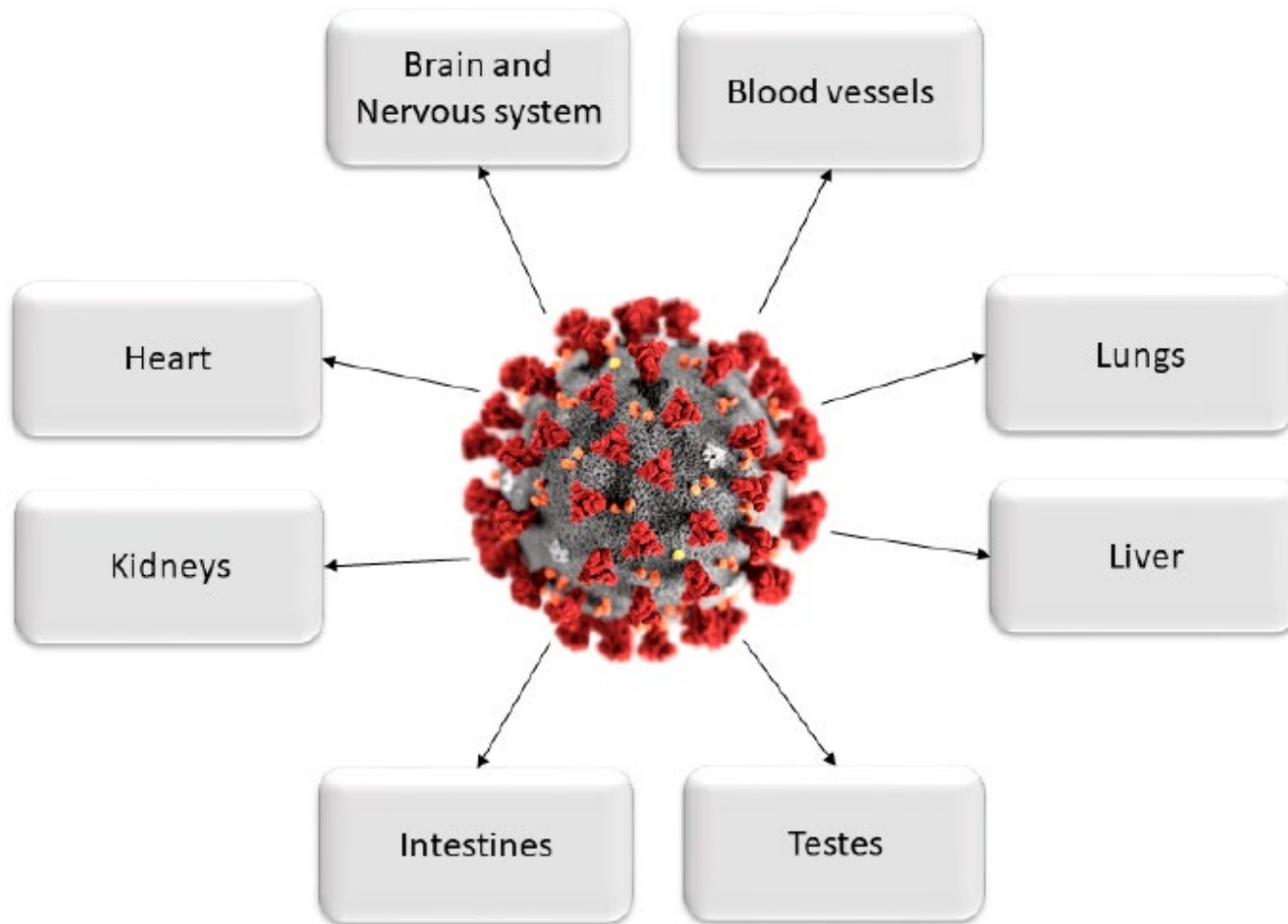


Figure 1. Major organs are affected by the damaging effects of COVID-19 infection.

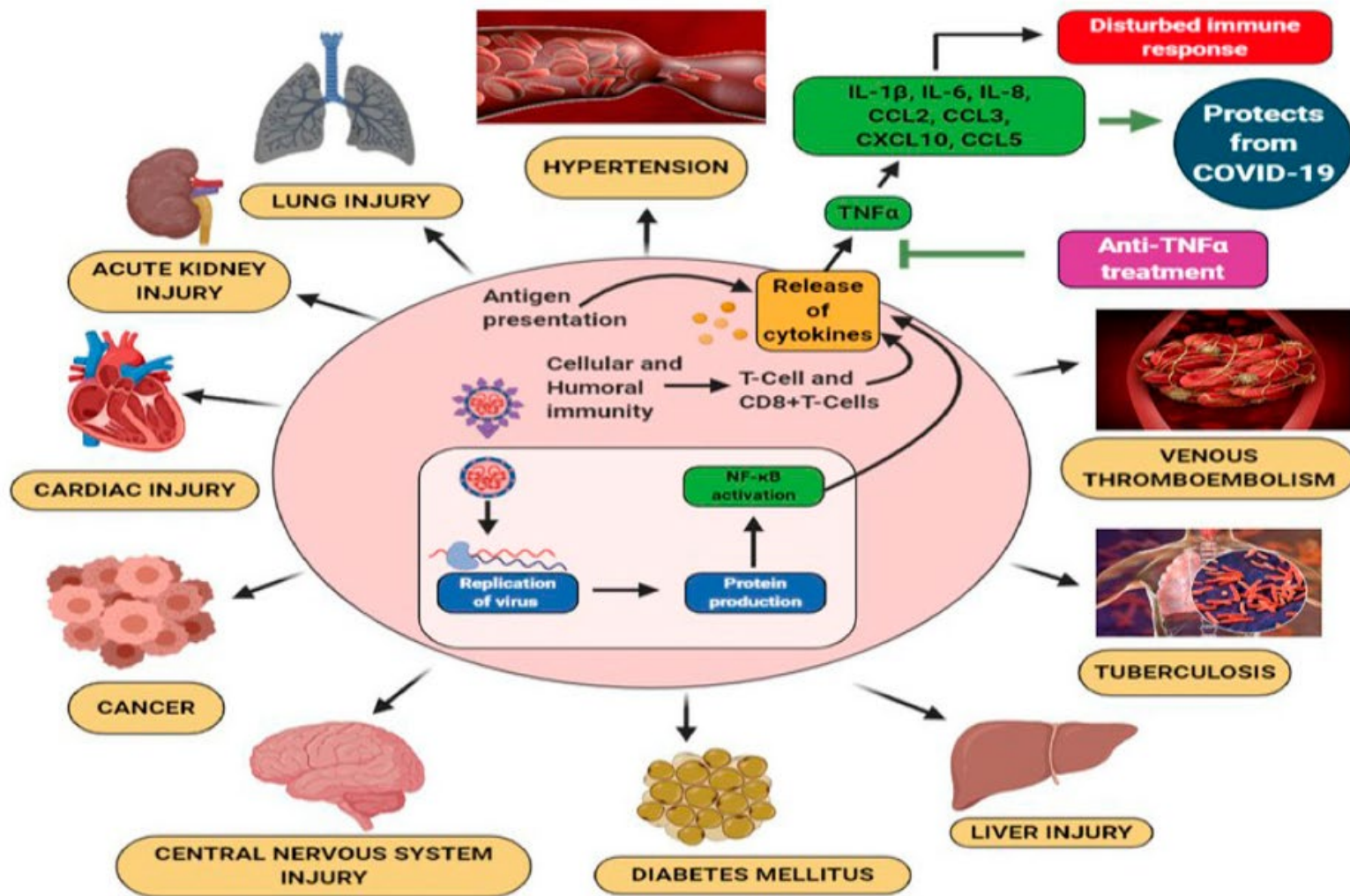


Figure 2. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage [31].

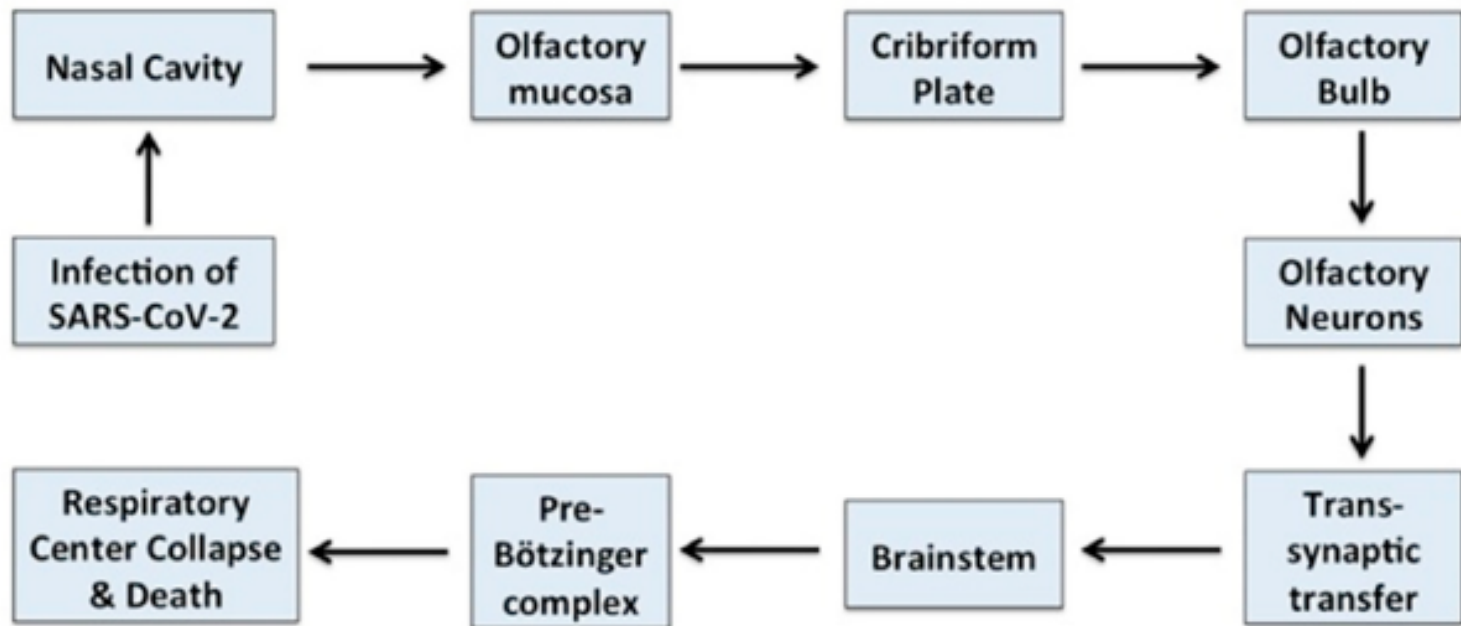


Figure 4. Schematic representation showing how SARSars-CoV-2 may infect the respiratory center of the brain. SARSars-CoV-2 may enter the brain through the olfactory mucosa present in the upper nasal cavity. From there, through olfactory axons, it may access the cribriform plate and project to the olfactory epithelium and olfactory bulb. SARSars-CoV-2 further migrates to deeper parts of the brain such as the thalamus and brainstem by trans-synaptic migration and targets the pre-Bötzinger complex, thus possibly causing the collapse of the respiratory center of the brain [62].

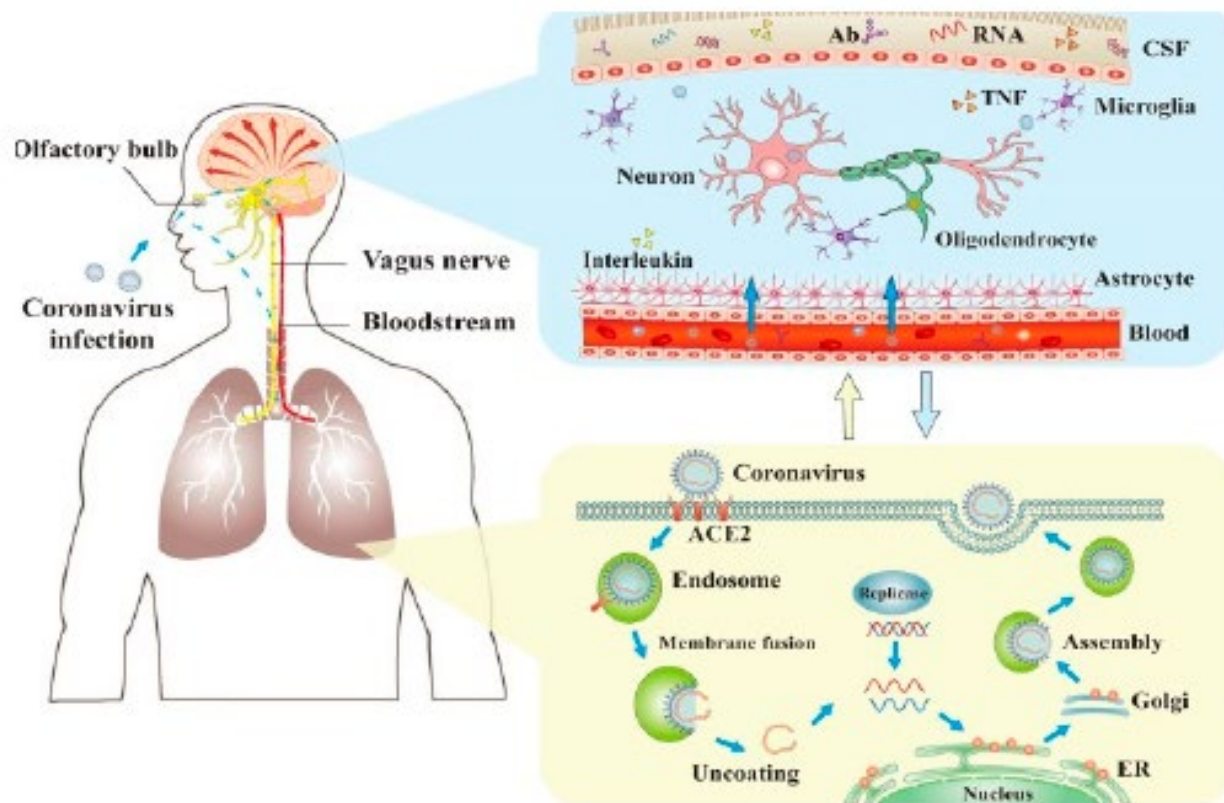


Figure 5. Mechanisms of coronaviral infection of the brain. SARS-CoV-2 can enter the nervous system directly through the olfactory nerve, and also through blood circulation and neuronal pathways, resulting in neurological disorders. Ab: antibody; ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; CSF: cerebrospinal fluid; ER: endoplasmic reticulum; TNF: tumor necrosis factor. [72].

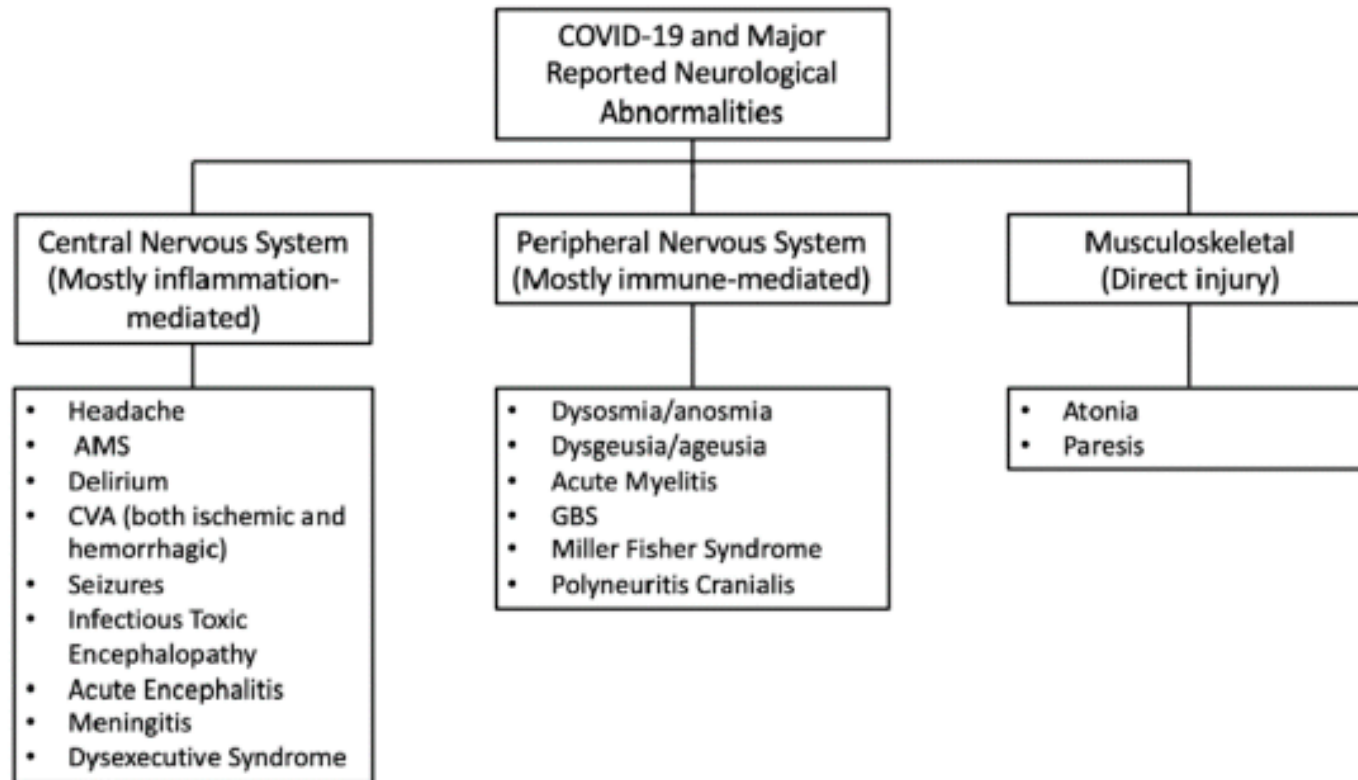
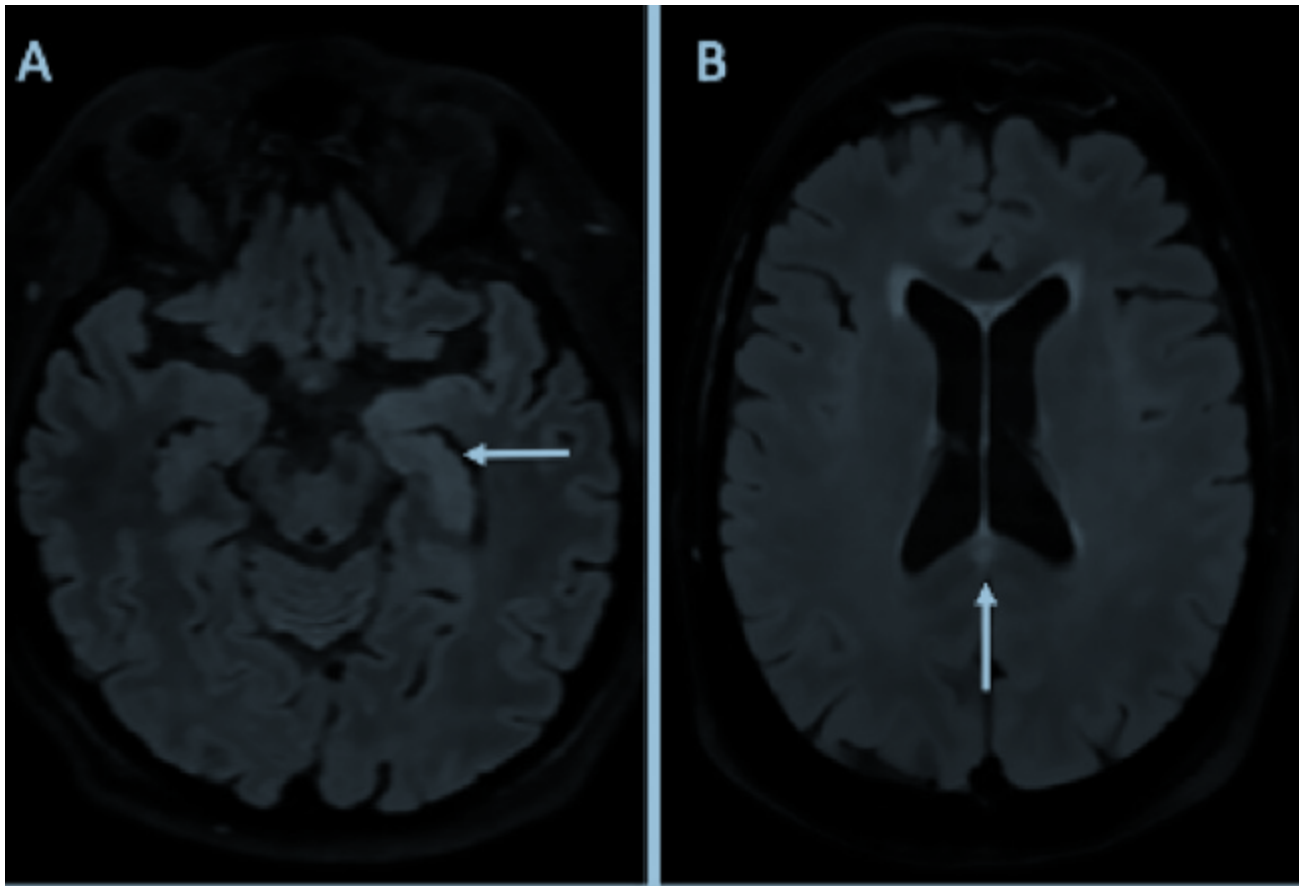


Figure 6. Major neurological abnormalities reported in COVID-19 [87]; AMS—Altered mental status; CVA—Cerebrovascular accidents; GBS—Guillain-Barre syndrome.

Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study

Stéphane Kremer, MD, PhD • François Lersy, MD* • Jérôme de Sèze, MD, PhD • Jean-Christophe Ferré, MD, PhD • Adel Maamar, MD • Béatrice Carsin-Nicol, MD • Olivier Collange, MD, PhD • Fabrice Bonneville, MD, PhD • Gilles Adam, MD • Guillaume Martin-Blondel, MD, PhD • Marie Rafiq, MD • Thomas Geeraerts, MD, PhD • Louis Delamarre, MD • Sylvie Grand, MD • Alexandre Krainik, MD, PhD • For the SFNR-COVID Group¹*



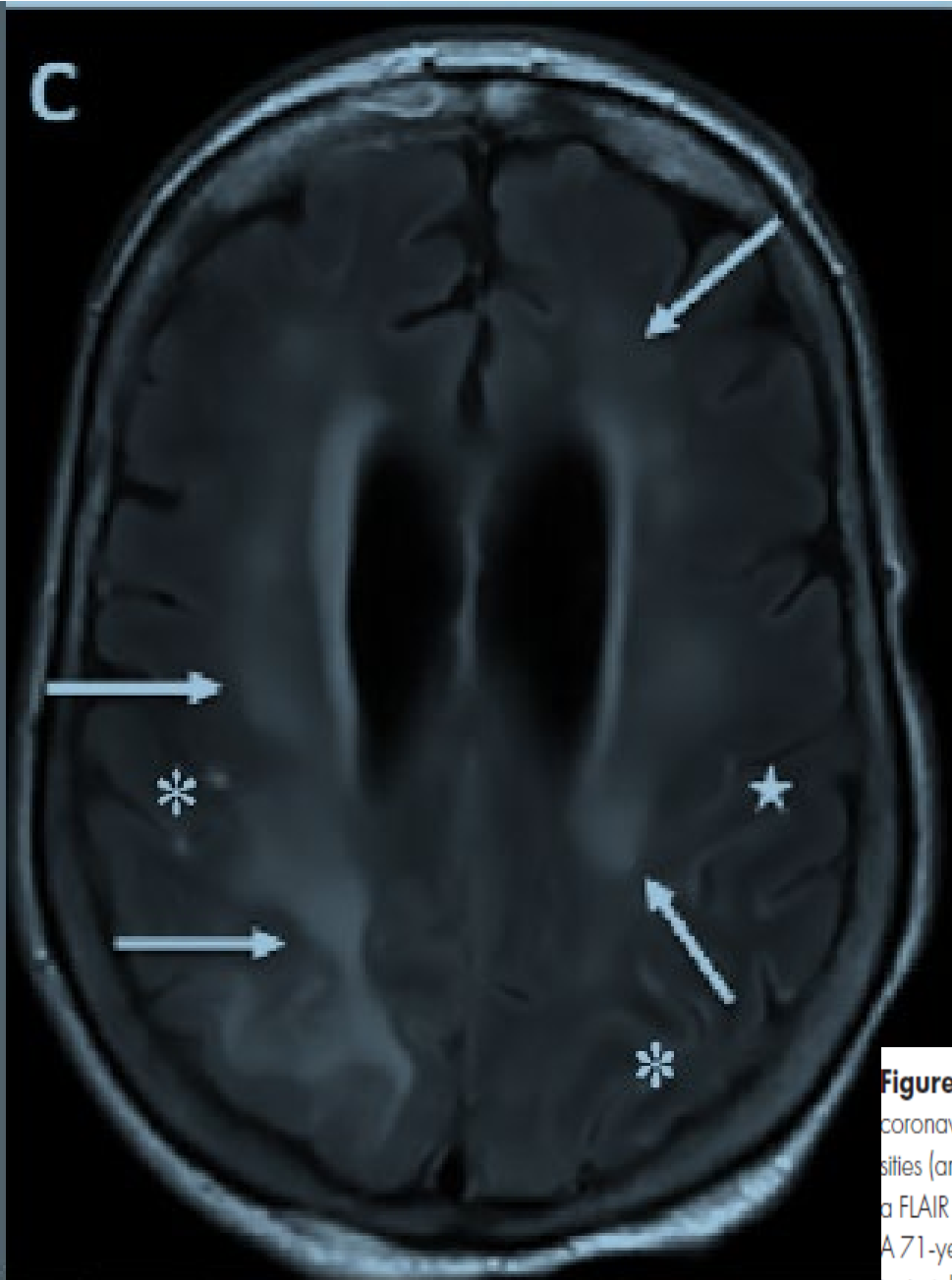
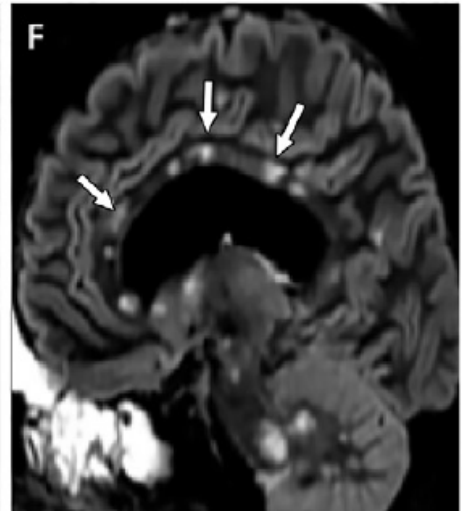
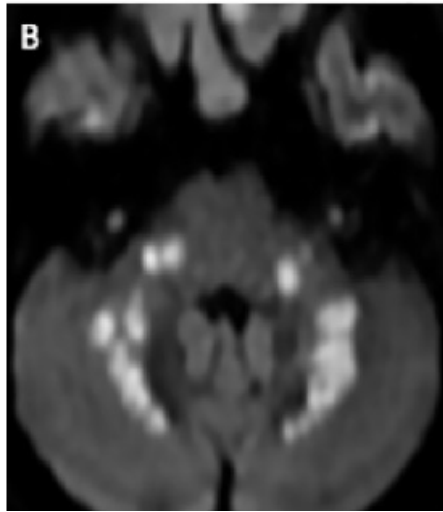
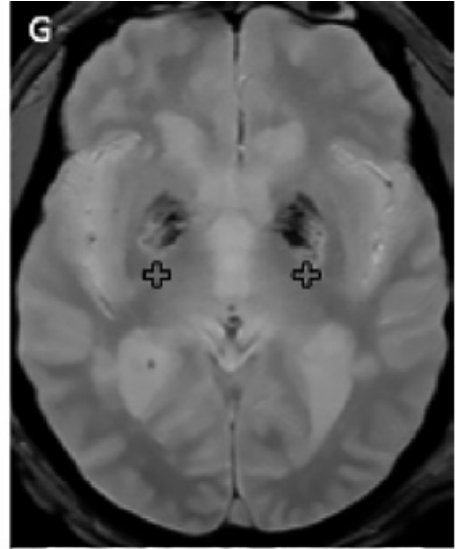
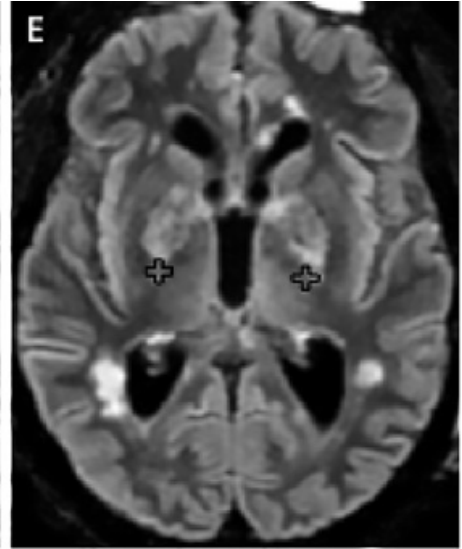
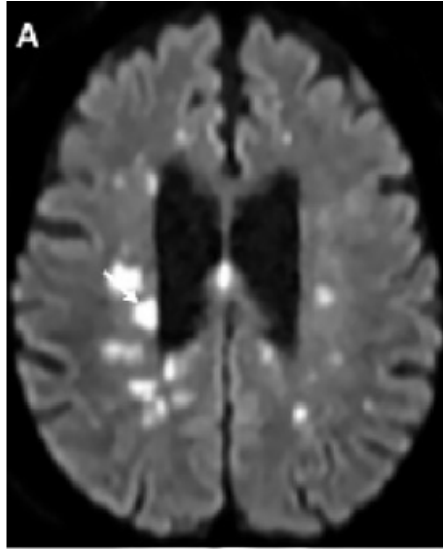


Figure 2: Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images in four different patients with coronavirus disease 2019. A, A 58-year-old man with impaired consciousness has FLAIR hyperintensities (arrow) in the left medial temporal lobe. B, A 66-year-old man with impaired consciousness has a FLAIR ovoid hyperintense lesion (arrow) in the central part of the splenium of the corpus callosum. C, A 71-year-old woman with abnormal wakefulness after sedation has extensive and confluent supra-ventricular white matter FLAIR hyperintensities (arrows) in association with leptomeningeal enhancement



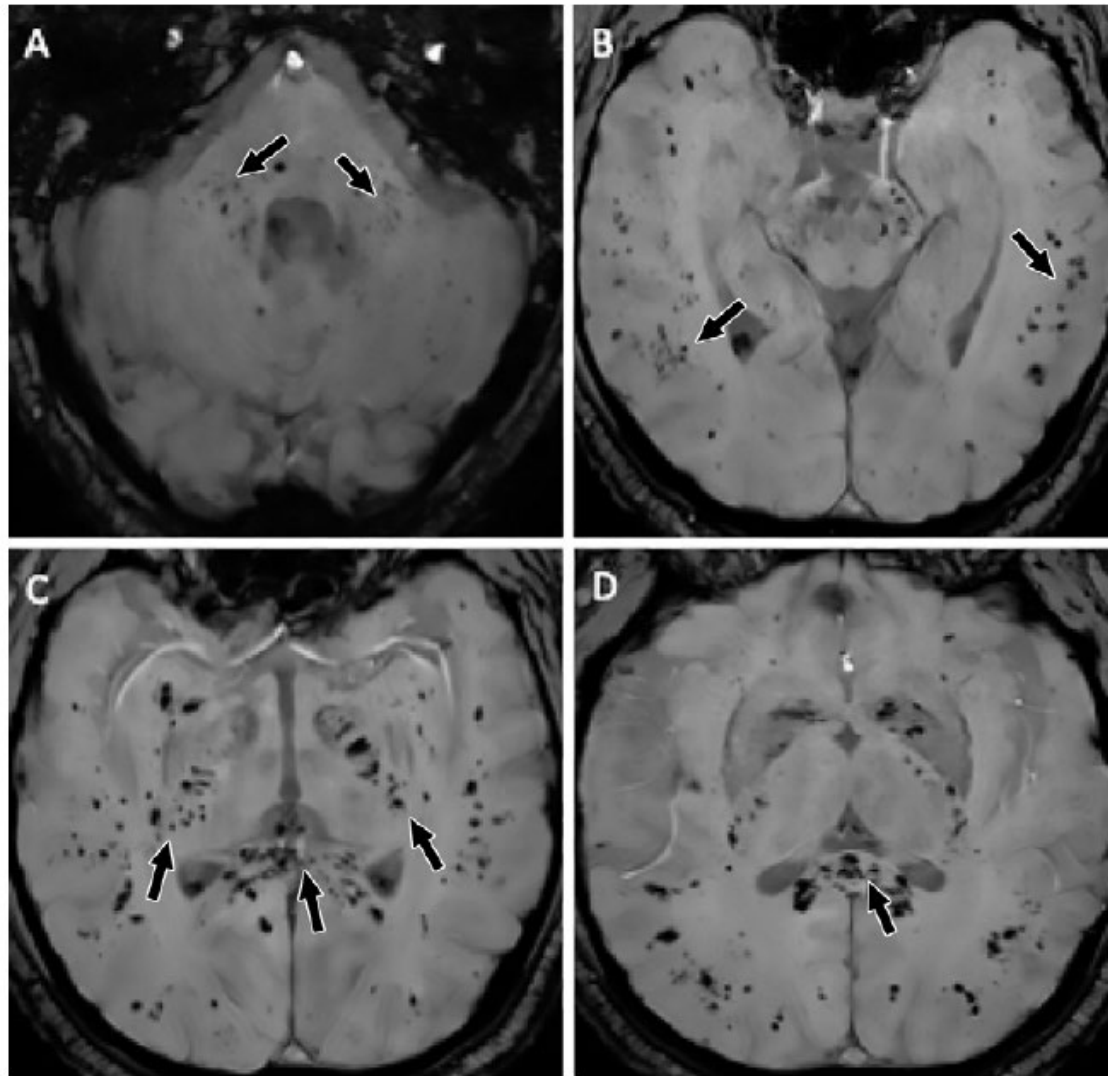


Figure 4: Axial susceptibility-weighted images in a 57-year-old man with abnormal wakefulness after sedation show extensive and isolated white matter microhemorrhages mainly affecting the, *A*, cerebellar peduncles, *B*, subcortical white matter, *C*, internal capsule, and, *D*, corpus

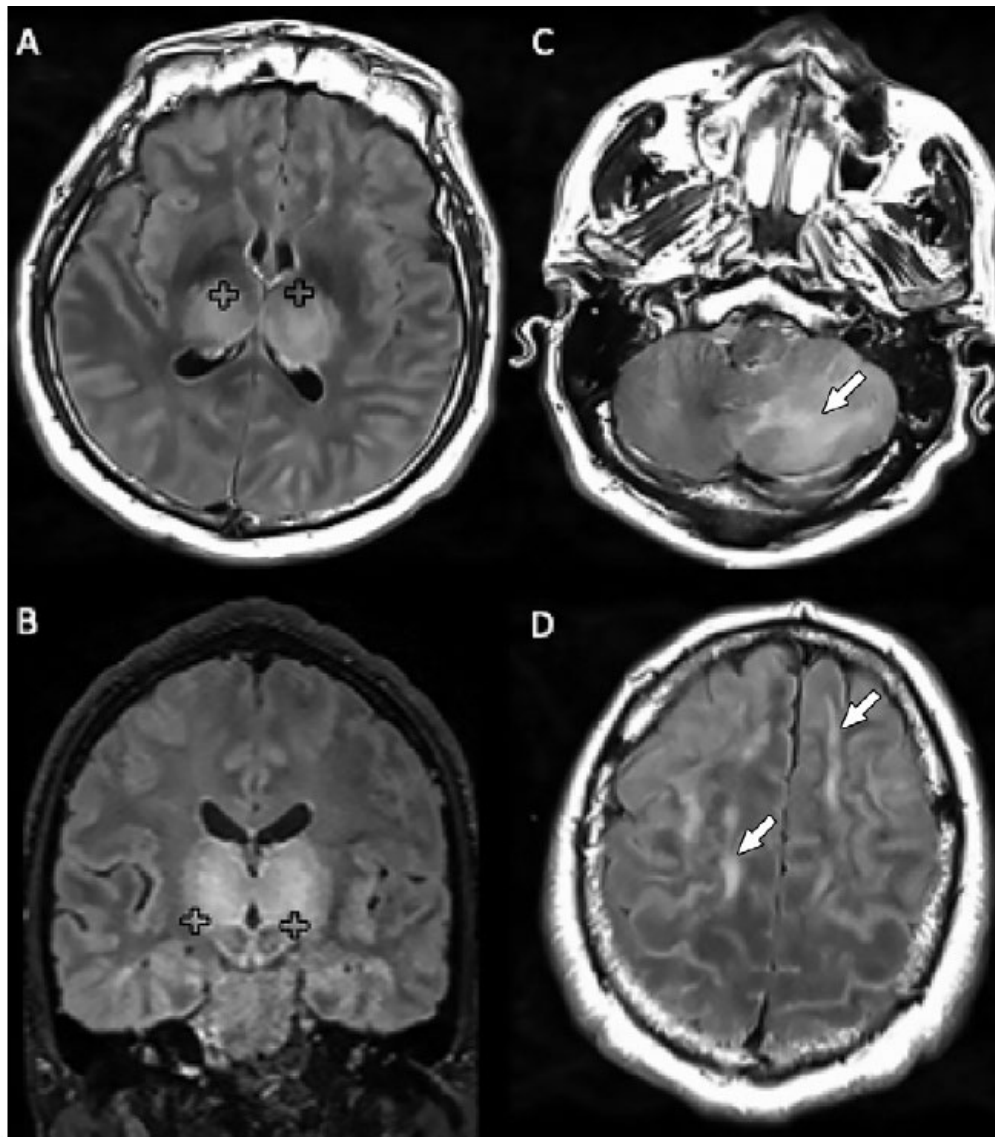


Figure 6: Images in a 51-year-old man with impaired consciousness and acute necrotizing encephalopathy. A, C, D, Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), and, B, coronal FLAIR images show bilateral FLAIR hyperintensity (+) in, A, B, both thalami associated with involvement of the, C, cerebellar, and, D, cerebral white matter (arrows).

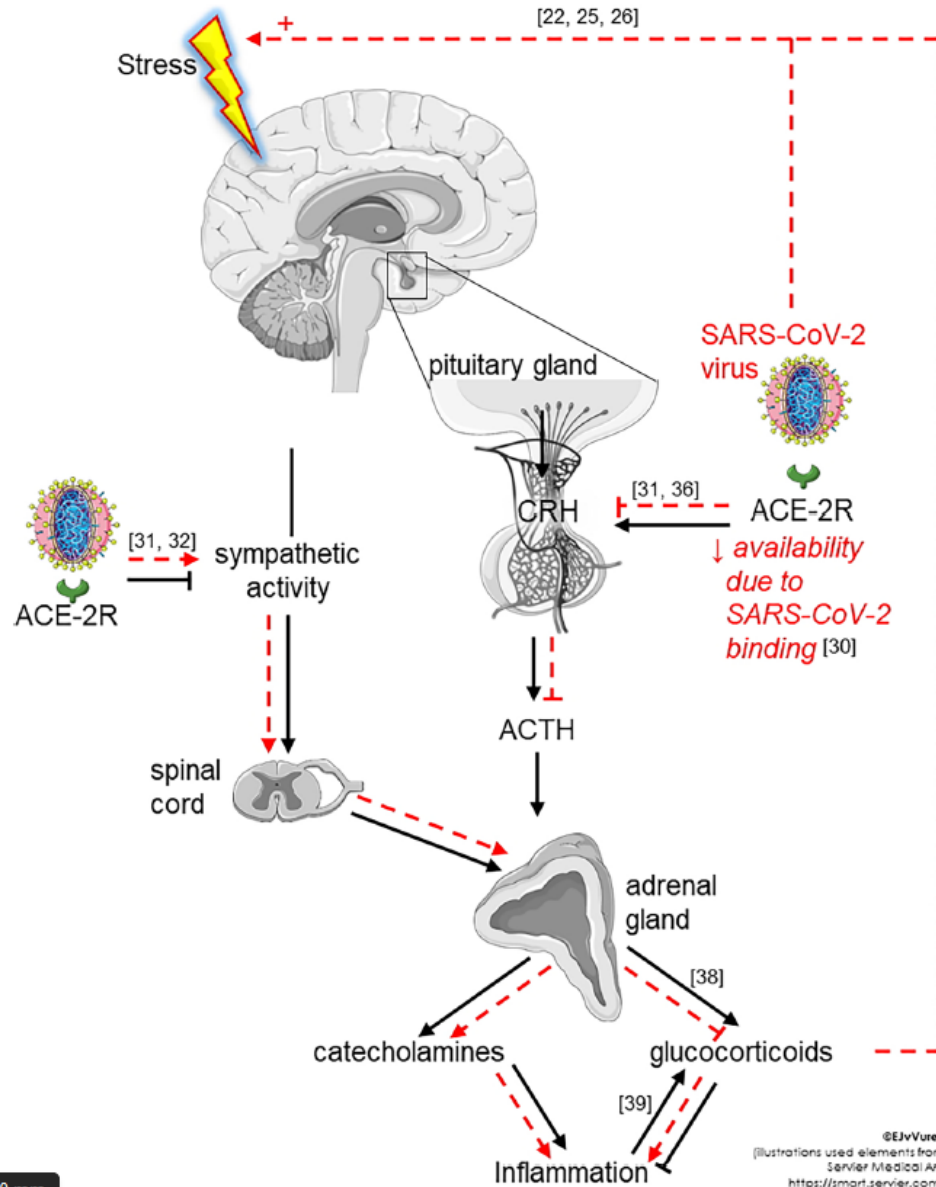


Fig. 2. The possible effects of SARS-CoV-2 infection (indicated in red, dashed lines) on the normal stress-inflammation cascade (indicated in black, solid lines). SARS-CoV-2 binding to ACE-2Rs decreases ACE-2R availability, leading to a decrease in the downstream mechanism of CRH and decreased glucocorticoid production. Less glucocorticoids are available to limit excessive inflammation and prevent an overactive stress response, creating a perpetuating stress response. This reverberating loop is further provoked by environmental conditions and co-morbid psychiatric conditions (for detailed discussion please refer to the text). Abbreviations: ACE-2R; angiotensin converting enzyme-2-receptor; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CRH, corticotrophin releasing hormone; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus.