

Complicaciones de la enfermedad de Parkinson relacionadas con la infección por SARS-CoV-2



Complications of Parkinson's Disease related to SARS-CoV-2 infection

Complicações Da Doença de Parkinson relacionadas à infecção por SARS-CoV-2

Bermeo Castillo, Karen Elena; Rea Hermida, Danilo Fernando; Tenezaca Bermeo, Karen Michelle

 **Karen Elena Bermeo Castillo**
karenchisbc@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Danilo Fernando Rea Hermida**
daniloreah@hotmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

 **Karen Michelle Tenezaca Bermeo**
k.michelle98tb@gmail.com
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE
Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia
ISSN: 2664-3243
ISSN-e: 2664-3243
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 6, núm. 17, 2023
editor@revistavive.org

Recepción: 22 Noviembre 2022
Aprobación: 18 Enero 2023
Publicación: 08 Mayo 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/541/5414364020/>

DOI: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.254>

Resumen: El SARS-CoV-2 fue registrada en la ciudad de Wuhan-China, por primera vez en diciembre de 2019. El impacto de esta nueva patología en pacientes con Enfermedad de Parkinson fue negativo, por cuanto puso al descubierto el desarrollo de complicaciones graves posteriores a esta infección. Además, el virus puede afectar indirectamente el sistema nervioso central a través de la respuesta inflamatoria y la liberación de citocinas, lo que puede tener un impacto negativo en la función neuronal, conduciendo a una mayor afectación en la calidad de vida de estos pacientes. **Objetivo.** Describir las complicaciones de la Enfermedad de Parkinson relacionadas con la infección por SARS-CoV-2. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática, a través de una búsqueda en bases de datos. En donde se incluyeron estudios publicados entre 2019 y 2022, que cumplan criterios de inclusión y exclusión, e informen sobre las complicaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson. **Resultados.** Se procedió a la lectura de texto completo de cada artículo, siendo excluidos 13 artículos, debido a que no cumplían totalmente con criterios de inclusión, presentaban otra temática o tenían una metodología poco clara, resultados 17 como resultado. **Conclusión.** Es importante reconocer que el COVID-19 es una enfermedad multifacética que afecta principalmente al sistema respiratorio, pero también puede tener impactos en otros sistemas del cuerpo, incluido el sistema nervioso. Si bien se ha observado que algunos pacientes con Parkinson experimentan un empeoramiento de los síntomas motores y no motores durante la infección por COVID-19, entre los síntomas que más mayor prevalencia de complicaciones presentaron se encuentran las alteraciones del sueño, alteraciones del estado de ánimo, bradicinesia, rigidez, temblor, alteraciones de la marcha.

Palabras clave: SARS-CoV-2, Enfermedad de Parkinson, COVID-19.

Abstract: SARS-CoV-2 was recorded in Wuhan City-China for the first time in December 2019. The impact of this new pathology in patients with Parkinson's Disease was negative, in that it uncovered the development of severe complications following this

infection, in addition, the virus may indirectly affect the central nervous system through inflammatory response and cytokine release, which may have a negative impact on neuronal function, leading to further impairment in the quality of life of these patients. **Objective.** To describe the complications of Parkinson's disease related to SARS-CoV-2 infection. **Methodology.** A systematic review was carried out through a database search. We included studies published between 2019 and 2022 that met inclusion and exclusion criteria and reported on complications in patients with Parkinson's disease. **Results.** We proceeded to read the full text of each article, being excluded 13 articles, because they did not fully meet inclusion criteria, presented another subject or had an unclear methodology, 17 as a result. **Conclusion.** It is important to recognize that COVID-19 is a multifaceted disease that primarily affects the respiratory system, but can also have impacts on other body systems, including the nervous system. While it has been observed that some Parkinson's patients experience worsening of motor and non-motor symptoms during COVID-19 infection, among the symptoms with the highest prevalence of complications were sleep disturbances, mood disturbances, bradykinesia, rigidity, tremor, gait disturbances.

Keywords: SARS-CoV-2, Parkinson Disease, COVID-19.

Resumo: O SARS-CoV-2 foi registrado na cidade de Wuhan, na China, pela primeira vez em dezembro de 2019. O impacto dessa nova patologia em pacientes com doença de Parkinson foi negativo, pois revelou o desenvolvimento de complicações graves após essa infecção. Além disso, o vírus pode afetar indiretamente o sistema nervoso central por meio da resposta inflamatória e da liberação de citocinas, o que pode ter um impacto negativo na função neuronal, levando a um maior comprometimento da qualidade de vida desses pacientes. **Objetivo.** Descrever as complicações da doença de Parkinson relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática por meio de uma pesquisa em banco de dados. Foram incluídos estudos publicados entre 2019 e 2022 que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e relataram complicações em pacientes com doença de Parkinson. **Resultados.** Prosseguimos com a leitura do texto completo de cada artigo e excluímos 13 artigos porque eles não atendiam totalmente aos critérios de inclusão, apresentavam um tópico diferente ou tinham uma metodologia pouco clara, resultados 17 **Conclusão.** É importante reconhecer que a COVID-19 é uma doença multifacetada que afeta principalmente o sistema respiratório, mas também pode ter impactos em outros sistemas do corpo, incluindo o sistema nervoso. Embora alguns pacientes com Parkinson tenham apresentado piora dos sintomas motores e não motores durante a infecção por COVID-19, os sintomas com maior prevalência de complicações incluem distúrbios do sono, distúrbios do humor, bradicinesia, rigidez, tremor e distúrbios da marcha.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, Doença de Parkinson, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es considerada a nivel mundial como la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, presentando una prevalencia de aproximadamente seis millones (6.000.000) de personas. Se ha demostrado que esta cifra en la actualidad se encuentra actualmente en aumento con 2,5 veces más, caracterizándose como una de las principales causas de discapacidad neurológica (1). En la EP se presenta un deterioro y alteración del sistema nigroestriatal dopaminérgico, causando así la aparición de varios síntomas motores, en donde se incluye la dificultad para la marcha, bradicinesia, temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural.

Durante mucho tiempo, desde su aparición e inicio, la EP se ha considerado como un trastorno del movimiento sin demencia. Sin embargo, actualmente gracias a estudios realizados se ha determinado que la progresión de esta enfermedad puede provocar ciertas alteraciones en otros tipos de tractos colinérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos extra nigrales, provocando la aparición de otro tipo de síntomas, denominados como síntomas no motores, entre estos se encuentran los trastornos del sueño, anosmia, fatiga, problemas en la cognición, síntomas tanto cognitivos y psiquiátricos, como demencia, ansiedad y depresión (2-4). El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es la causa de la enfermedad Coronavirus 2019 (COVID-19), la cual se describió en Wuhan-China por primera vez.

Esta patología es característicamente contagiosa en humanos y se ha propagado de manera rápida alrededor del mundo, mediante diferentes formas de contagio (5). Existen debates y estudios en la actualidad sobre las consecuencias neurológicas que pueden causar el COVID-19 manteniendo un impacto negativo que puede provocar en pacientes con afecciones neurológicas como la EP. Es necesario recalcar que gran parte de los pacientes con EP son adultos mayores, tienen comorbilidades y representan una población vulnerable; por lo tanto, una infección por SARS-CoV-2 puede agravar la sintomatología tanto motora, como no motora, a lo que se sumarían complicaciones post infección, como lo demuestran varios estudios que reportan un agravamiento y aceleramiento de la enfermedad. Otros inconvenientes relacionados con el autoaislamiento y confinamiento provocados por la pandemia, lo constituyen el estrés, ansiedad y depresión (6,7).

Los datos señalados conllevan a la indagación acerca describir las posibles complicaciones de la enfermedad de Parkinson asociadas con la COVID-19. Se pretende que esta información sea útil para el personal de salud, permitiéndoles estar alerta y capaces de detectar de manera temprana cualquier manifestación de la enfermedad en pacientes con Parkinson que han sido infectados por el virus. Además, se busca concientizar a los familiares y pacientes con enfermedad de Parkinson, con el fin de brindarles información sobre los posibles riesgos y complicaciones asociadas con la COVID-19. De esta manera, se espera fomentar una detección temprana y un tratamiento oportuno, mejorando así la calidad de atención y el manejo integral de los pacientes con esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática exhaustiva, utilizando la guía PRISMA. Se incluyeron y estudiaron todos los trabajos o artículos en inglés y español, que describieron las complicaciones de la enfermedad de Parkinson relacionadas con la infección por SARS-COV-2. Para ello, se utilizó como motores de búsqueda PubMed, SCOPUS y ScienceDirect y otras bases de datos. En la búsqueda se identificaron artículos científicos con alta relevancia relacionados al tema de investigación. Se utilizó también términos MSH/DeCS para facilitar la búsqueda usando palabras clave con el siguiente algoritmo de búsqueda (enfermedad de Parkinson OR Parkinson) AND complicaciones AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2). Para la ejecución de la misma se desarrollaron criterios de inclusión y exclusión acorde a la temática tratada.

Los criterios de inclusión contemplados fueron aquellos artículos considerados originales tanto en idioma inglés y español, que hayan sido publicados en revistas indexadas, también fueron incluidos artículos que brinden información sobre las complicaciones de la enfermedad de Parkinson relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Finalmente se crearon criterios de incluyan temas actualizados que se encuentren publicados en los últimos 5 años.

Asimismo, fueron creados criterios de exclusión en el desarrollo del presente estudio, donde se manifestaron los artículos originales con datos incompletos, por lo tanto, no fueron considerados, además de artículos que no se encuentren dentro de los cuartiles Q1 a Q4 de Scimago Journal Rank y los trabajos de tesis.

La sistematización aplicada en el presente estudio se contempla en forma de matriz (Tabla 1 y Tabla 2) donde se demuestra el detalle de cada uno de los estudios considerados para el desarrollo del actual trabajo investigativo. Para la tabla uno, las variables consideradas como sobresalientes se menciona el número de participantes que fueron estudiados en cada publicación, el diseño de estudio o tipo de publicación, también se contemplaron variables como los resultados obtenidos y las conclusiones que los autores presentaron. Así mismo, para la tabla 2 se consideraron las mismas variables de la matriz anterior a excepción de las conclusiones y a su vez se tomaron en cuenta variables como: el porcentaje de IC (95%) y $P < 0,001$.

Como resultado de la búsqueda en las diferentes bases de datos y luego de la sistematización elaborada, finalmente se obtuvieron 64 artículos, se eliminaron un total de 2 artículos duplicados. Según los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos y tras el análisis del título de cada artículo, se excluyeron 32 artículos, quedando así 30 artículos para ser evaluados para elegibilidad. Luego se procedió a la lectura de texto completo de cada artículo, siendo excluidos 13 artículos, debido a que no cumplían totalmente con criterios de inclusión, presentaban otra temática o tenían una metodología poco clara. Como resultado fueron seleccionados 17 artículos fueron seleccionados e incluidos para es respectivo análisis de las variables (Figura 1).

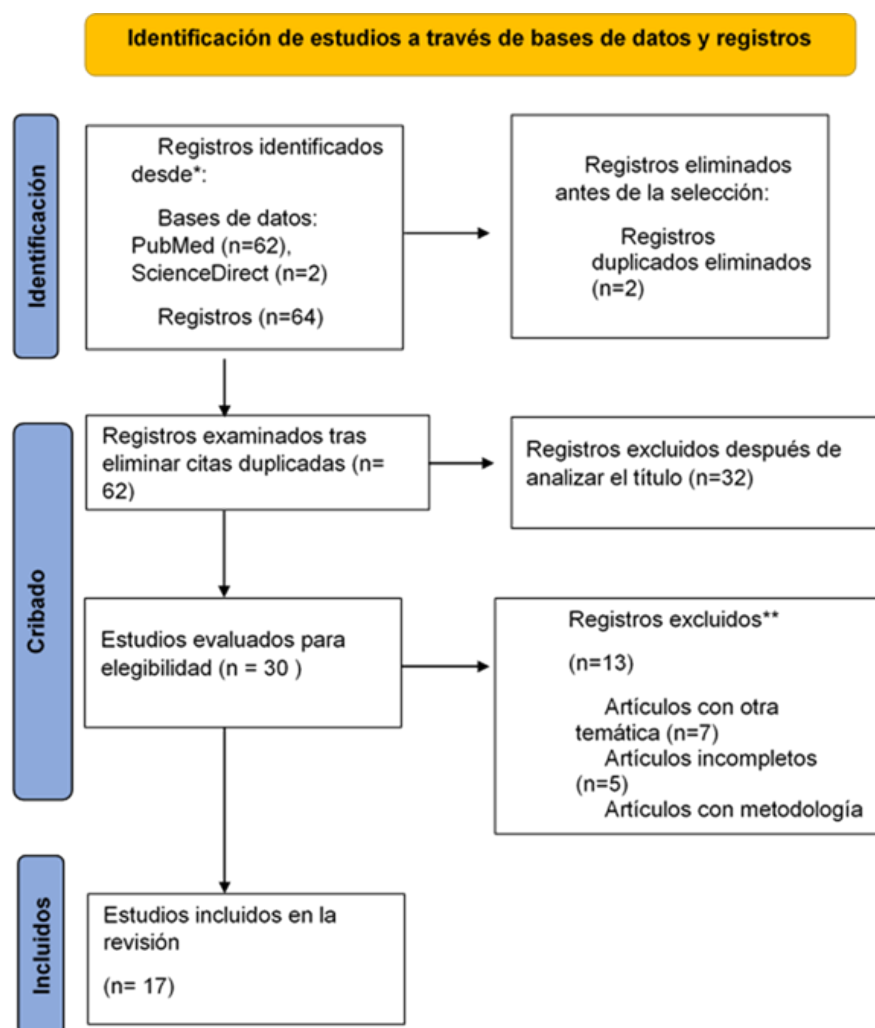


Figura 1

Diagrama de flujo con artículos obtenidos bajo la metodología PRISMA durante la búsqueda de información

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

En base a los estudios considerados para el desarrollo de la presente investigación y luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión relacionados al tópico tratado se examinan las posibles complicaciones de la Enfermedad de Parkinson que se presenten en individuos

contagiados por SAR-CoV-2, revisando artículos y estudios clínicos más relevantes. A continuación, se presentan las complicaciones presentadas en la EP que son relacionados con la infección contraída por SARS-CoV-2, además de la prevalencia que esta presenta (Tabla 1). Por su parte, la mortalidad relacionada con las complicaciones que aparecen durante la infección por COVID-19 (Tabla 2).

Tabla 1.
Complicaciones EP relacionadas con infección por SARS-CoV-2 y su prevalencia.

[illegible]

Tabla 2
Mortalidad relacionada con las complicaciones

Autor	Año	Título del Artículo	Lugar	Participantes	Diseño	Resultados	IC 95%	P <0,001
El-Qushayri et al. (20)	2022	El impacto de la enfermedad de Parkinson en las manifestaciones y los resultados de los pacientes con Covid-19: una revisión sistemática y un metaanálisis	---	928	Revisión sistemática y metaanálisis	21,5%	16,37 - 38,49%	< 0,001
Del Prete et al. (21)	2021	Prevalencia e impacto de COVID-19 en la enfermedad de Parkinson: evidencia de una encuesta multicéntrica en la región de Toscana	Italia	740	Revisión Bibliográfica	0,13%	--	--
Artusi et al. (22)	2020	COVID-19 en la enfermedad de Parkinson: informe sobre la prevalencia y el resultado	Italia	1407	Estudio de Cohortes	11.5%	--	--
Khoshnood RJ et al. (23)	2022	Enfermedad de Parkinson y COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis	---	1693	Revisión sistemática y metaanálisis	12%	10-14%	< 0,001
Fasano et al. (24)	2020	Predictores del resultado de COVID-19 en la enfermedad de Parkinson	---	----	Revisión sistemática y metaanálisis	5,7%	---	---

Tras el inicio de la pandemia, la prevalencia de empeoramiento de síntomas motores tuvo una gran variación, al igual que los síntomas no motores, varios estudios han tratado de determinar prevalencias entre los síntomas más afectados. El estudio realizado por Salari et al. (14) donde se incluyeron 500 participantes determinó un empeoramiento de ansiedad en un 25,5% de los pacientes, siendo este síntoma no motor el que tuvo mayor prevalencia. Mientras que, en el estudio de Brown et al. (15) menciona que las alteraciones en el sueño y el empeoramiento de al menos un síntoma motor, y alteraciones en el estado de ánimo fueron más frecuentes, con prevalencias de 59% y 55% respectivamente, la ansiedad no tuvo prevalencia relevante y no fue mencionada en este estudio.

Por su parte, en otro estudio se encontró un empeoramiento significativo de los síntomas motores y no motores de la EP durante el periodo de estudio en el grupo de COVID-19 en comparación con controles emparejados dependiendo de sexo, edad y tiempo de la EP (8). En cuanto a los síntomas motores se demostró que el COVID-19 provocó un empeoramiento significativo del rendimiento motor, en

la discapacidad relacionada con el rendimiento motor, experiencias y actividades de la vida diaria. El empeoramiento de los síntomas motores que responden a la levodopa, fue muy importante en un tercio de todos los casos estudiados que incitó a los neurólogos encargados a aumentar la terapia dopaminérgica en los pacientes (9,10).

Se conoce que, COVID-19 agravó de gran manera una serie de síntomas no motores, demostrando que el aumento de la fatiga en la cohorte estudiada se explicó completamente por COVID-19, confirmando así que es un síntoma común de esta enfermedad viral (12). También se demostró que no fue una causa importante de disfunción cognitiva ni falla autonómica en la EP, aunque sí se evidenció un efecto en la atención. Sin embargo, este no fue lo suficientemente grave, ni significativo. Por el contrario, un estudio realizado por Lo Monaco et al. (13) determinaron la aparición de fatiga y empeoramiento de este síntoma en pacientes con EP infectados con SARS-CoV-2, que no se explicaba, ya que el empeoramiento se produjo luego de la infección, al igual que Schirinzi et al. (18) determinaron un empeoramiento del 16% de fatiga en una cohorte de 42 pacientes estudiados, que se produjo luego de la infección por SARS-CoV-2.

Una encuesta transversal de pacientes españoles, realizada por Santos- D et al. (19) se observó que al menos el 66% de los pacientes estudiados percibieron un empeoramiento de los síntomas durante el confinamiento, es decir en el transcurso de la enfermedad como después, determinando que la bradicinesia, las alteraciones del sueño, la rigidez y las alteraciones de la marcha fueron los síntomas que empeoraron con mayor frecuencia, probablemente causado por el estrés psicológico provocado por la infección de SARS-CoV-2. Por su parte, otros estudios también determinaron un aumento en los síntomas antes mencionados con una prevalencia de aproximadamente el 50% de pacientes en cada estudio, lo que indicaría, que en la mayor parte de pacientes las alteraciones del sueño, bradicinesia, rigidez y alteraciones de la marcha son las más frecuentes (14-16).

Además, los estudios Mao L et al. (16) y Lechien et al. (17) determinaron alteraciones en el olfato y gusto, apoyando esta hipótesis, en el estudio de Lechien donde se incluyeron 417 pacientes la prevalencia fue mayor determinando Hiposmia en el 85,6% de los pacientes y alteraciones del gusto en el 88,8%, mientras que en el estudio de Mao L donde se estudiaron 214 pacientes, se informó Hiposmia en 5,1% de pacientes y alteraciones del gusto en 5,6%.

Como otro dato importante, una revisión sistemática de pacientes positivos para la enfermedad por coronavirus con antecedentes previos de EP, determinó que las complicaciones más comunes debido a esta infección en los pacientes estudiados, son la disfunción motora, en otros pacientes se encontró demencia, delirio y un déficit de la función motora oscilando en un rango de moderado a severo (11). Por otro lado, se estableció un empeoramiento significativo de síntomas no motores, que incluyen temblores, bradicinesia, dificultad para la marcha, delirio y demencia, además se encontraron en ciertos pacientes espasmos severos de brazos y piernas (24).

En cuanto a las tasas de mortalidad de los pacientes de EP con infección de SARS-CoV-2, estas oscilaron entre el 5,7% y el 65%, los autores de este estudio postulan que esta tasa, puede estar relacionada con el mecanismo ACE2 en el sistema nervioso. Se determina una prevalencia alta, lo que puede deberse a la cantidad de población estudiada (16). El-Qushayri et al. (20) en su estudio de

928 pacientes determinaron una tasa de mortalidad del 21,5%, siendo esta la más significativa de todos los estudios analizados, Del Prete et al. (21) indicaron una tasa de mortalidad del 0,13% en una población de estudio de 740 pacientes, la población de estudio entre estos autores no tiene mucha diferencia. Sin embargo, la tasa es mucho menor en el estudio de Del Prete (21) al igual que Artusi et al. (22) donde se estudiaron 1407 pacientes, a pesar de ser una cantidad significativa, se determinó una tasa de mortalidad del 11,5%, mientras que Khoshnoo et al. (23) en una población de 1693 pacientes determinaron una tasa de mortalidad de 12%, lo que nos hace pensar que la tasa dependerá mucho de la población estudiada, en cuanto a región, edad, tiempo de evolución de EP y sexo del paciente.

CONCLUSIÓN

La infección por SARS-CoV-2 ha tenido un impacto significativo en los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP). Los estudios analizados han demostrado que tanto los síntomas motores como los no motores han experimentado empeoramientos y complicaciones.

En relación a los síntomas no motores, se ha observado que las alteraciones del sueño son los más prevalentes, seguidos de las alteraciones del estado de ánimo en los pacientes con EP afectados por la COVID-19. Por otro lado, los síntomas motores han mostrado una alta prevalencia y una influencia considerable en la calidad de vida de los pacientes. La bradicinesia, las alteraciones de la marcha, el temblor y la rigidez se han identificado como los síntomas más graves. En más del 50% de los pacientes estudiados, se observó un empeoramiento o la aparición de nuevos síntomas motores.

En contraste, los síntomas menos significativos y menos prevalentes, como la hiposmia y las alteraciones del gusto, parecen estar más relacionados con la infección por SARS-CoV-2 en sí misma, en lugar de ser complicaciones específicas de la EP en relación con esta enfermedad infecciosa. Además, se ha observado una tasa de mortalidad significativamente más alta en pacientes con EP después de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con aquellos sin EP.

CONFLICTO DE INTERESES. Ninguno mencionado por los autores.

FINANCIAMIENTO. Ninguno recibido afirman los autores.

AGRADECIMIENTOS. Sin agradecimientos mencionados según los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. Biosens Bioelectron. 2021; 172:112752. doi: 10.1016/j.bios.2020.112752
2. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2021;20(5):385-397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030
3. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. Lancet. 2021, 12;397(10291):2284-2303. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X

4. Merello M, Bhatia KP, Obeso JA. SARS-CoV-2 and the risk of Parkinson's disease: facts and fantasy. *Lancet Neurol.* 2021 Feb;20(2):94-95. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30442-7
5. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, Sohail MR, Mahmood SF, Ochani R, Hussham Arshad M, Kumar A, Surani S. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33664170/>
6. Zhang Y, Xu X. Chinese Herbal Medicine in the Treatment of Depression in Parkinson's Disease: From Molecules to Systems. *Front Pharmacol.* 2022;13:879459. doi: 10.3389/fphar.2022.879459
7. Shalash AS, Hassan DM, Elrassas HH, Salama MM, Me#ndez-Herna#ndez E, Salas-Pacheco JM, Arias-Carri#n O. Los potenciales evocados auditivos y vestibulares se correlacionan con caracteri#sticas motoras y no motoras de la enfermedad de Parkinson. *Neurol frontal.* 2017; 8:55. DOI: 10.3389/fneur.2017.00055
8. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's Disease Patients Affected by COVID-19. *Mov Disord.* 2020;35(6):905-908. doi: 10.1002/mds.28104
9. Hainque E, Grabli D. Rapid worsening in Parkinson's disease may hide COVID-19 infection. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 75:126-127. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.05.008
10. Ahmad Malik J, Ahmed S, Shinde M, Almermesh MHS, Alghamdi S, Hussain A, Anwar S. The Impact of COVID-19 On Comorbidities: A Review of Recent Updates for Combating It. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(5):3586-3599. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.02.006
11. Shalash A, Roushdy T, Essam M, Fathy M, Dawood NL, Abushady EM, Elrassas H, Helmi A, Hamid E. Mental Health, Physical Activity, and Quality of Life in Parkinson's Disease During COVID-19 Pandemic. *Mov Disord.* 2020;35(7):1097-1099. doi: 10.1002/mds.28134
12. Prasad S, Holla VV, Neeraja K, Suriseti BK, Kamble N, Yadav R, Pal PK. Parkinson's Disease and COVID-19: Perceptions and Implications in Patients and Caregivers. *Mov Disord.* 2020;35(6):912-914. doi: 10.1002/mds.28088
13. Lo Monaco MR, Bentivoglio AR, Fusco D, Calabresi P, Piano C. Subacute onset dystonia in a woman affected by Parkinson's disease following SARS-COV-2 infection. *Clin Park Relat Disord.* 2021;100082. DOI: 10.1016/j.prdoa.2020.100082
14. Salari M, Zali A, Ashrafi F, Etemadifar M, Sharma S, Hajizadeh N, Ashourizadeh H. Incidence of Anxiety in Parkinson's Disease During the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Mov Disord.* 2020;35(7):1095-1096. doi: 10.1002/mds.28116
15. Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, Korell M, Mann E, Kinel DR, Arnedo V, Marek KL, Tanner CM. The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1365-1377. doi: 10.3233/JPD-202249
16. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
17. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Bleicic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S,

- Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251-2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1
18. Schirinzi T, Cerroni R, Di Lazzaro G, Liguori C, Scalise S, Bovenzi R, Conti M, Garasto E, Mercuri NB, Pierantozzi M, Pisani A, Stefani A. Self-reported needs of patients with Parkinson's disease during COVID-19 emergency in Italy. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1373-1375. doi: 10.1007/s10072-020-04442-1
19. Santos-García D, Oreiro M, Pérez P, Fanjul G, Paz González JM, Feal Pinceiras MJ, Cores Bartolomé C, Valdés Aymerich L, García Sancho C, Castellanos Rodrigo MDM. Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568 Spanish Patients. *Mov Disord.* 2020;35(10):1712-1716. doi: 10.1002/mds.28261
20. El-Qushayri AE, Ghozy S, Reda A, Kamel AMA, Abbas AS, Dmytriw AA. The impact of Parkinson's disease on manifestations and outcomes of Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2022;32(2):e2278. doi: 10.1002/rmv.2278
21. Del Prete E, Francesconi A, Palermo G, Mazzucchi S, Frosini D, Morganti R, Coleschi P, Raglione LM, Vanni P, Ramat S, Novelli A, Napolitano A, Battisti C, Giuntini M, Rossi C, Menichetti C, Ulivelli M, De Franco V, Rossi S, Bonuccelli U, Ceravolo R; Tuscany Parkinson COVID-19 Participants. Prevalence and impact of COVID-19 in Parkinson's disease: evidence from a multi-center survey in Tuscany region. *J Neurol.* 2021;268(4):1179-1187. doi: 10.1007/s00415-020-10002-6
22. Artusi CA, Romagnolo A, Imbalzano G, Marchet A, Zibetti M, Rizzone MG, Lopiano L. COVID-19 in Parkinson's disease: Report on prevalence and outcome. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 80:7-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.09.008
23. Khoshnood RJ, Zali A, Tafreshinejad A, Ghajarzadeh M, Ebrahimi N, Safari S, Mirmosayyeb O. Parkinson's disease and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022;43(2):775-783. DOI: 10.1007/s10072-021-05756-4
24. Fasano A, Elia AE, Dallochio C, Canesi M, Alimonti D, Sorbera C, Alonso-Canovas A, Pezzoli G. Predictors of COVID-19 outcome in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 78:134-137. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.08.012