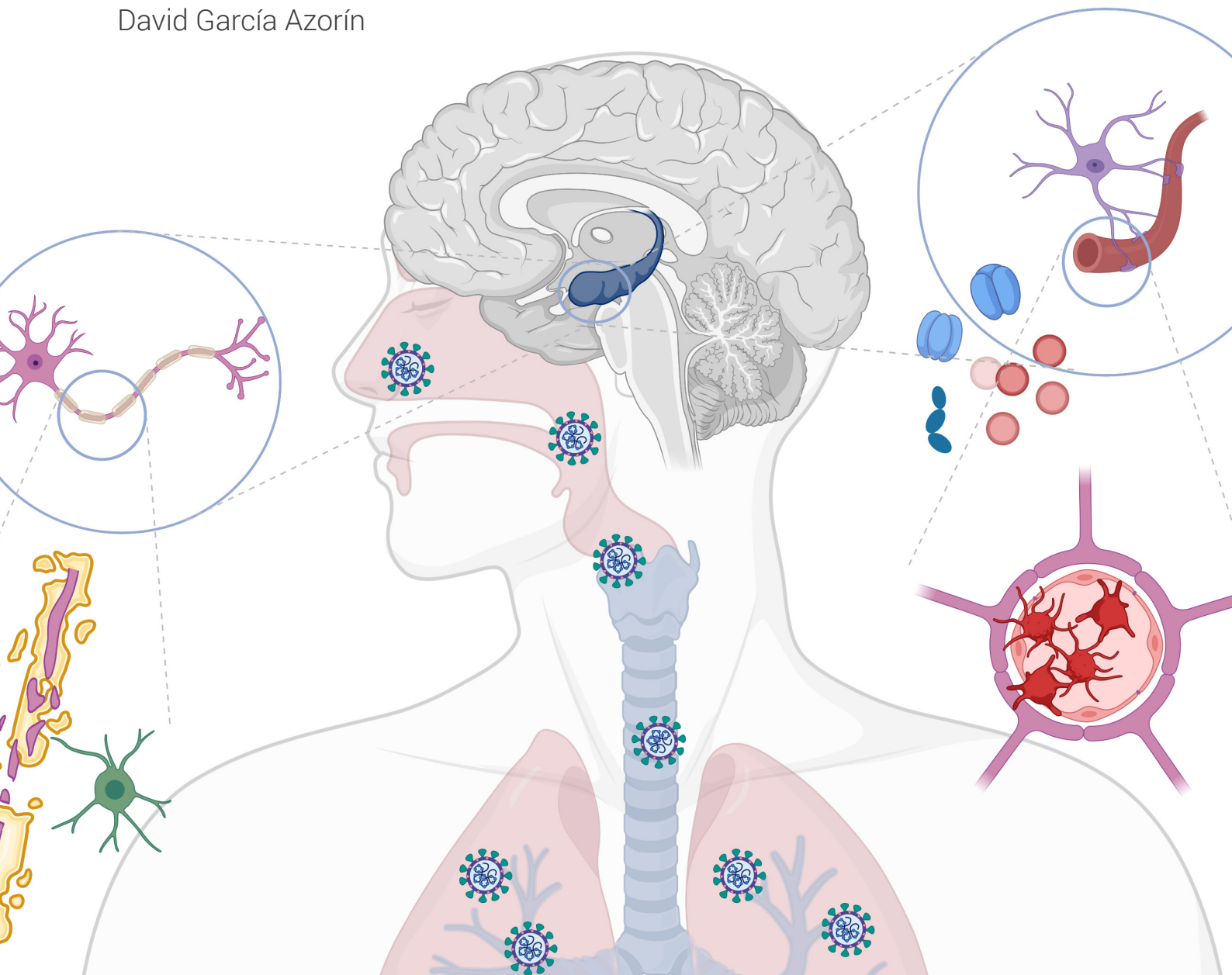


Manual COVID-19 para el neurólogo general

Editores

David Ezpeleta

David García Azorín



© 2020 Sociedad Española de Neurología
© 2020 Ediciones SEN

ISBN: 978-84-946708-3-1.
Depósito legal: En trámite



Fuerteventura, 4, oficina 4
28703 - San Sebastián de los Reyes (Madrid)
e-mail: edicionessen@sen.org.es
<http://www.edicionessen.es>

Ediciones SEN es la editorial de la Sociedad Española de Neurología. Se funda en el año 2012 con la intención de ofrecer obras de calidad, escritas por autores de prestigio mediante la publicación médica, científica y técnica, en el campo de las neurociencias. El compromiso que tenemos con nuestros lectores, es publicar las obras más actualizadas con alto contenido y soporte científico, en todos y cada uno de los avances de la especialidad de Neurología. Bajo Ediciones SEN, la Sociedad Española de Neurología ha editado varios volúmenes.

El titular del copyright se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación.

La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

Figura de la portada y la contraportada creada con BioRender.

Índice

Prólogo	5
José Miguel Láinez.	
CAPÍTULO 1 Breve introducción histórica	7
David García Azorín, David Ezpeleta.	
CAPÍTULO 2 Agente causal: SARS-CoV-2	12
Javier Carod.	
CAPÍTULO 3 Epidemiología de la enfermedad	17
Sara García-Ptazek, Hong Xu.	
CAPÍTULO 4 Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica	23
Eugenia Martínez Hernández, Roser Velasco Fargas.	
CAPÍTULO 5 Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por otros coronavirus	31
Juan Carlos García-Moncó.	
CAPÍTULO 6 Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2	35
Juan Carlos García-Moncó, María Elena Erro, David García Azorín, David Ezpeleta.	
CAPÍTULO 7 Diagnóstico de la infección y la neuroinfección por SARS-CoV-2	46
Cristina Díez Romero, María Teresa Aldámiz-Echevarría Lois, Pilar Catalán Alonso, Pilar Miralles Martín.	
CAPÍTULO 8 Manejo de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2	54
Santiago Trillo, María Elena Erro.	
CAPÍTULO 9 Manejo de neurofármacos en pacientes tratados de COVID-19	60
Mariana Hernández González-Monje, Ángel Aledo Serrano.	
CAPÍTULO 10 Asistencia neurológica durante la pandemia de COVID-19	71
Sergio Muñiz Castrillo, Jesús Porta Etesam.	

Autores

María Teresa Aldámiz-Echevarría Lois.

Unidad de Enfermedades Infecciosas,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Ángel Aledo Serrano.

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología,
Hospital Ruber Internacional, Madrid.

Javier Carod.

Neurology Department. Raigmore Hospital.
Inverness, Scotland, United Kingdom.

Pilar Catalán Alonso.

Servicio de Microbiología (Virología),
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Cristina Díez Romero.

Unidad de Enfermedades Infecciosas,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

María Elena Erro.

Servicio de Neurología,
Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona.

David Ezpeleta.

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid;
Fundación Vianorte Laguna, Madrid;
Hospital San Juan de Dios, Pamplona.

David García Azorín.

Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Juan Carlos García Moncó.

Servicio de Neurología.
Hospital Universitario de Basurto, Bilbao.

Sara García-Ptazek.

Division of Clinical Geriatrics, Department of
Neurobiology, Care Sciences and Society,
Karolinska Institutet.

Mariana Hernández González-Monje.

HM CINAC,
Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid.

Eugenia Martínez Hernández.

Servicio de Neurología, Hospital Clínic,
Universidad de Barcelona: Programa de
Neuroinmunología, IDIBAPS (Barcelona): CIBERER.

Pilar Miralles Martín.

Unidad de Enfermedades Infecciosas,
Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Sergio Muñoz Castrillo.

Centro de Referencia Nacional de Síndromes
Nerológicos Paraneoplásicos y Encefalitis
Autoinmunes, Servicio de Neuro-oncología,
Hôpital Neurologique, Lyon, Francia.

Jesús Porta Etessam.

Servicio de Neurología, Hospital Universitario
Clínico San Carlos, Madrid.

Santiago Trillo.

Servicio de Neurología,
Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Roser Velasco Fargas.

Servicio de Neurología, Hospital Universitari
de Bellvitge-Institut Català d'Oncologia,
Unidad Funcional de Neuro-Oncología, IDIBELL
(L'Hospitalet de Llobregat).

Hong Xu.

Division of Clinical Geriatrics, Department of
Neurobiology, Care Sciences and Society,
Karolinska Institutet.

Prólogo

José Miguel Láinez Andrés.

Presidente de la Sociedad Española de Neurología.

No han transcurrido ni cuatro meses desde que la oficina china de la OMS era informada de la existencia de casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan. Nadie podía imaginar que aquellos pocos casos se iban a transformar en una pandemia del calibre de la originada por la COVID -19. En tan poco tiempo, el virus se ha propagado a todos los países del globo, infectando hasta la fecha a más de dos millones de personas y provocando el fallecimiento a más de 150.000. Desafortunadamente, nuestro país está siendo uno de los más afectados por esta tragedia, que ha puesto en jaque el orden mundial y en el límite a muchos sistemas de salud, incluido el nuestro. Más de la mitad de la población mundial se ha tenido que recluir en sus casas, la vida cotidiana se ha paralizado en la mayoría de los países y el mundo ha dejado de ser global porque ya no podemos desplazarnos con libertad ni siquiera alrededor de nuestras casas. Era impensable que un mundo que funcionaba a velocidad supersónica pudiera pararse, pero el nuevo coronavirus lo ha frenado súbitamente.

El cuadro clínico de la COVID-19 es fundamentalmente respiratorio, pero en muchos casos aparecen síntomas neurológicos como cefalea, anosmia o algias musculares. Además, se están describiendo múltiples perfiles clínicos con afectación del sistema nervioso central y periférico cuya frecuencia y alcance están aún por determinar. Por otra parte, la invasión de los hospitales por enfermos de COVID-19 y las medidas de confinamiento que se han puesto en marcha para evitar la propagación del virus han provocado un cambio absoluto en nuestro modo de trabajo. El desbordamiento de los hospitales ha obligado a que muchos neurólogos se hayan incorporado a la primera línea de lucha frente al virus, trabajando codo con codo con internistas y neumólogos. En la mayoría de los centros, los Servicios de Neurología se han tenido que organizar en equipos independientes para evitar los contagios, y aun así, muchos compañeros se han infectado. Las consultas externas prácticamente se han paralizado, recurriendo a múltiples formas de telemedicina para las que nuestro sistema de salud no estaba preparado. En definitiva, los neurólogos hemos sido sacudidos, como la mayoría de los profesionales sanitarios, por esta terrible tragedia.

En la Sociedad Española de Neurología, y desde el inicio del problema en nuestro país, hemos pensado que debíamos proporcionar a nuestros socios información e instrumentos que les ayudaran a combatir mejor la pandemia. En consecuencia, hemos realizado múltiples iniciativas que se describen bien en el capítulo de introducción de este libro, por lo que no las enumeraré.

Dentro de estas iniciativas de soporte a nuestros socios ha surgido este libro que, gracias al tesón y el entusiasmo del Dr. David Ezpeleta y el Dr. David García Azorín, ha visto la luz en tiempo récord. Hay que felicitar a ambos, así como a todos los expertos que han colaborado en esta obra, pues han hecho un gran esfuerzo para que estuviera disponible tan pronto, cuando es más necesaria. Todos, editores y autores, han conseguido una obra que va a ser de gran ayuda para el neurólogo clínico y otros profesionales que deben diagnosticar y tratar a pacientes con COVID-19 y síntomas o manifestaciones de índole neurológica.

La obra está muy bien distribuida, con un capítulo inicial que describe los coronavirus y los mecanismos de invasión, replicación y transmisión del SARS-CoV-2. El capítulo de epidemiología analiza desde la prevalencia de la enfermedad a la infección del personal sanitario, pasando por los factores de riesgo de evolución desfavorable y la incidencia de síndromes neurológicos. El dedicado a mecanismos fisiopatogénicos de

afectación neurológica es realmente fascinante, con la posibilidad de que el cerebro, además de por vía hematológica, pueda ser invadido por vía transneuronal. Muchos de los datos al respecto provienen de modelos experimentales con otros coronavirus, pero se ha planteado la posibilidad de que incluso algunas de las manifestaciones respiratorias de la COVID-19 podrían estar neuromediadas. Hay otro bloque dedicado a las manifestaciones neurológicas asociadas con otros coronavirus que describe en detalle las relacionadas con las epidemias de SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus*) y MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*), un buen ejemplo de lo que puede esperarse con el SARS-CoV-2.

Un capítulo que quiero resaltar especialmente es el dedicado a las manifestaciones neurológicas causadas por el SARS-CoV-2; la razón es que ya se describen aquí datos reales españoles de más de 100 pacientes incluidos en el registro de la Sociedad Española de Neurología. El capítulo dedicado al diagnóstico de la infección y la neuroinfección por SARS-Cov-2 detalla la validez de las diferentes pruebas y test diagnósticos en esta enfermedad. El capítulo siguiente versa sobre el manejo de las principales complicaciones neurológicas, dándose recomendaciones sobre cómo afrontar situaciones frecuentes como las crisis epilépticas, el ictus asociado a COVID-19 y el síndrome confusional. El penúltimo capítulo describe los diferentes fármacos que actualmente se usan en el tratamiento de la COVID-19, e incluye una serie de magníficas tablas que reflejan, de un modo muy visual, las interacciones e incompatibilidades de los diferentes tratamientos por grupos de enfermedades neurológicas con los fármacos que se emplean en la COVID-19. El capítulo final desarrolla, desde la experiencia vivida en las últimas semanas, una serie de profundas reflexiones sobre cómo organizar la asistencia neurológica a todos los niveles ante los cambios condicionados por esta pandemia en el sistema.

La obra, pese a su profundidad, es de fácil lectura y estoy seguro de que nos va ayudar enormemente a entender la enfermedad, mejorar la atención a nuestros pacientes y enfrentarnos con mejores armas a esta pandemia.

Son tiempos socialmente complejos y duros para muchas familias, pero debemos trabajar con un firme convencimiento: juntos venceremos.

José Miguel Láinez Andrés.

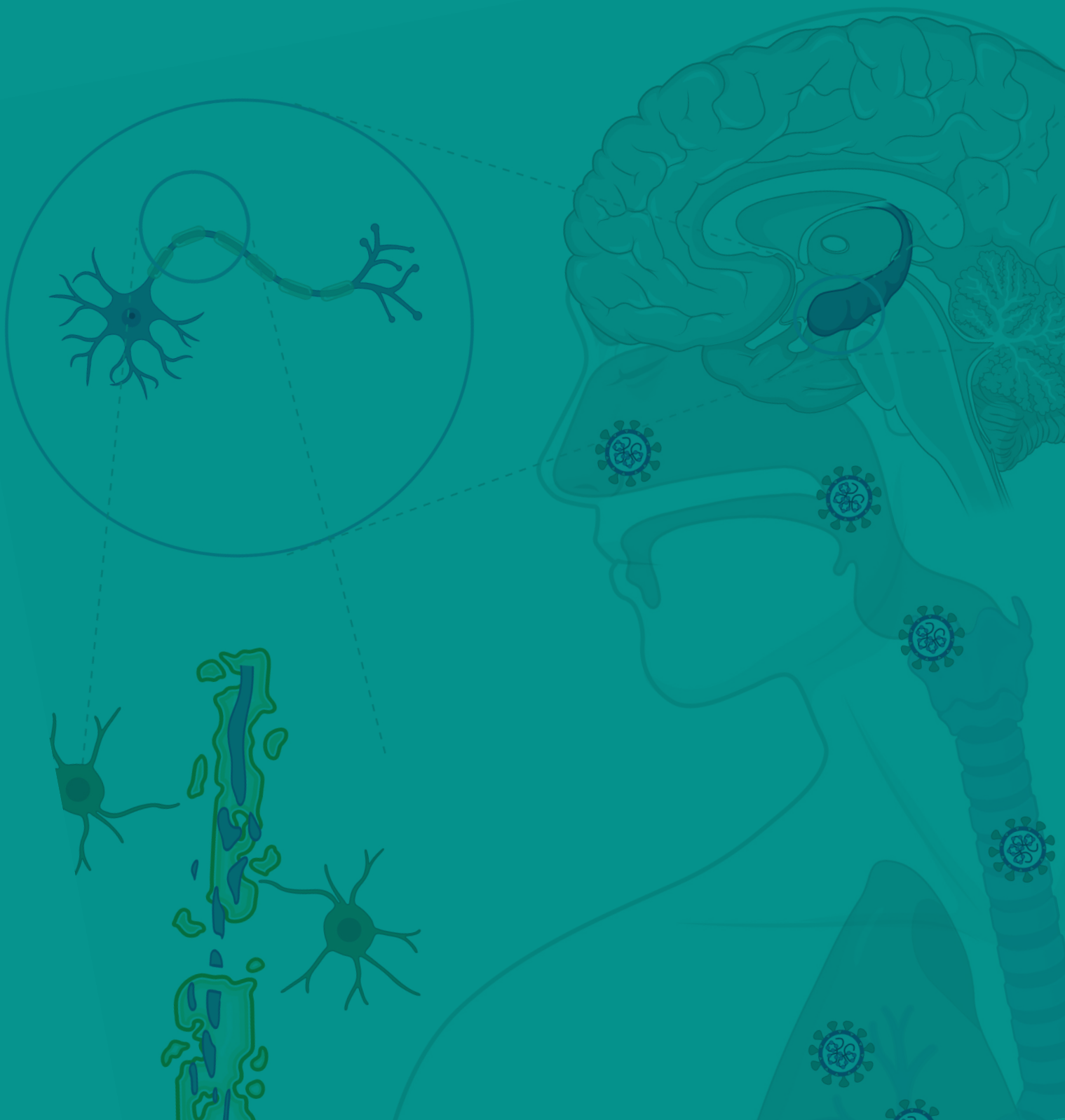
Presidente de la Sociedad Española de Neurología.

CAPÍTULO 1

Breve introducción histórica

David García Azorín

David Ezpeleta



CAPÍTULO 1

Breve introducción histórica

David García Azorín, David Ezpeleta

Pese a que esta obra pretende ser un texto científico, el trasfondo es más propio de una tragedia. En el momento en que se escriben estas líneas, las consecuencias sociosanitarias ya son terribles. España es el país del mundo con más muertes declaradas por millón de habitantes¹, solo superada por los Estados Unidos en el número total de casos².

Para los neurólogos, esta pandemia también ha supuesto un duro revés. La mayoría se ha visto obligada a abandonar y/o adaptar su práctica habitual, y otros tantos han sido llamados a filas para apoyar a los equipos COVID. Recientemente se acuñaba el término *Neurocooperación* y se proponía como uno de los ejes de la nueva andadura de la Sociedad Española de Neurología (SEN)³. No imaginábamos que la primera muestra de neurocooperación iba a ser la mostrada por tantos neurólogos que voluntariamente han reforzado los equipos que han hecho frente a esta situación. Muchos compañeros han sufrido el impacto del virus en ellos mismos o en sus familiares. Este texto está dedicado a todos ellos.

OBJETIVO DE LA OBRA

Además de suponer un antes y un después en nuestras vidas, la situación causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha hecho que todos nos convirtamos de algún modo en “expertos”. Su presencia constante, la aparición de información nueva y relevante cada día, así como la necesidad de dar respuesta a nuestros pacientes y allegados, han aumentado nuestros conocimientos en escalas logarítmicas, transmisión de infecciones, epidemiología y salud pública. No es objetivo de esta obra evaluar las posibles causas que han originado esta catastrófica situación, dar opiniones personales ni criticar las acciones tomadas, sino construir el relato desde el rigor científico, el conocimiento y la experiencia disponible hasta la fecha.

El objetivo de esta obra es revisar la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 según la perspectiva del

neurólogo, recorriendo desde la caracterización del agente infeccioso hasta las estrategias poblacionales para el manejo de pacientes afectados, pasando por las manifestaciones clínicas, su diagnóstico clínico y microbiológico, el manejo de las complicaciones neurológicas, etc. Para ello, un equipo formado por algunos de los principales expertos nacionales e internacionales en neuroinfecciones, infecciones, microbiología, epidemiología y neurología clínica han revisado en tiempo récord la evidencia existente hasta la fecha, con la dificultad añadida de que nunca antes habían proliferado tanto y en tan poco tiempo las publicaciones sobre un tema específico. La construcción de la obra, la continua recepción de nueva información y la constante comunicación con los autores ha sido intensa y con frecuencia frenética y emocionante. Si bien el público principal es el neurólogo general, esperamos que este trabajo sirva de referencia y consulta a otras especialidades.

INICIOS

Se cree que el origen de esta historia se ubica en la hasta hace poco escasamente conocida ciudad china de Wuhan, ciudad-prefectura y capital de la provincia de Hubei, cuyo censo de 2018 informaba de una población de 11.895.000 habitantes⁴. Wuhan es la ciudad más poblada de Hubei, provincia con 58 millones de habitantes⁵. Situa en el centro de China, constituye un nodo de comunicaciones y tiene especial importancia desde el punto de vista financiero, comercial y educativo.

El 1 de diciembre de 2019 se describió en Wuhan el primer paciente con síntomas típicos, sin poderse establecer una clara relación con el mercado de marisco de Wuhan^{6,7}. A posteriori, la prensa China sugirió que el primer caso podría haber ocurrido el 17 de noviembre en un paciente de 55 años de la provincia de Hubei^{8,9}. Durante el mes de diciembre se describió un clúster de casos de neumonía grave de causa no aclarada. Dos tercios tenían relación epidemioló-

gica con el mercado de marisco de la ciudad de Wuhan, lo que motivó su clausura el 30 de diciembre de 2019¹⁰.

El 31 de diciembre de 2019, la oficina china de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada de la existencia de casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan¹¹. Entre el 31 de diciembre y el 3 de enero se comunicó un total de 44 nuevos pacientes. Durante este periodo, el agente causal seguía siendo desconocido. El 7 de enero de 2020 se identificaba un nuevo tipo de coronavirus¹². Entre el 11 y 12 de enero de 2020 se establecía el antecedente epidemiológico de la exposición al mercado de marisco de la ciudad de Wuhan¹¹, y el 12 de enero de 2020 se secuenciaba el genoma del nuevo coronavirus, recibiendo el nombre de 2019-nCov¹³.

Una de las muchas caras visibles de esta tragedia ha sido la de Li Weinlang, un oftalmólogo de 34 años, casado, padre de un hijo y con otro en camino, residente en Wuhan¹⁴. El día 30 de diciembre, alertó por una red social a sus compañeros de facultad del ingreso de siete pacientes con cuadros de neumonía semejante al cuadro producido por SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), aconsejándoles tener cautela y extremar las precauciones en caso de que evaluaran cuadros parecidos. Dicha comunicación se viralizó, como tantas otras en este periodo, y, a los cuatro días, la policía detuvo a Li y le acusó de difundir calumnias, siendo la pena por ello de hasta siete años de prisión. Tras acudir a comisaría y firmar una declaración en la que reconocía su falta y prometía no reincidir, fue puesto en libertad. El día 10 de enero, el propio Li aquejó tos seca, odinofagia, disnea y fiebre, siendo ingresado dos días después. Tras haberse realizado el estudio en varias ocasiones, el día 30 de enero fue finalmente positivo. Falleció el día 6 de febrero¹⁵⁻¹⁷. En ese momento se contaban 30.000 personas infectadas y 600 fallecidas¹⁷.

El 13 de enero de 2020, el Ministro de Sanidad de Tailandia informó del primer caso importado de coronavirus desde Wuhan. El 15 de enero, el Ministro de Sanidad japonés informó del primer caso en el país nipón y el 20 de enero se confirmaba el primer

caso en Corea¹². El 24 de enero de 2020, Lancet publicó la primera serie de 41 pacientes ingresados por neumonía por coronavirus. En esta serie, 13/41 (32%) requirieron ingreso en cuidados intensivos y 6 (15%) fallecieron. Se hizo ya mención a la presencia de síntomas neurológicos como cefalea¹⁰.

El primer caso en España se declaró el 31 de enero, un paciente alemán que ingresó en el hospital de La Gomería¹⁸. Nueve días después se detectó otro caso en Palma, y el 24 de febrero el primer caso en la Península Ibérica, una ciudadana italiana residente en Barcelona procedente de Milán y luego Bérgamo¹⁹. Tras ello, se sumaron nuevos casos en Madrid, Comunidad Valenciana y el resto del territorio. El 11 de marzo, tras la expansión a 114 países, la multiplicación por 13 del número de casos en China y 118.000 personas afectadas, la OMS declaró la pandemia¹². En ese momento, el número de casos en España era de 2002, con 47 fallecidos²⁰. Lo ocurrido desde entonces hasta ahora, es por todos conocido ([Figura 1](#)).

Desde la Sociedad Española de Neurología se ha hecho un esfuerzo para aportar información actualizada y de calidad a todos los socios. El 17 de marzo de 2020 se puso en marcha el Registro de manifestaciones/complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2, que ha ido nutriéndose de casos aportados por los socios y ha sido una de las fuentes usadas en la presente obra. Otra de las aportaciones realizadas por la SEN ha sido la propuesta de la anosmia como síntoma de la enfermedad por coronavirus en forma de recomendación urgente publicada el sábado 21 de marzo²¹. Esta recomendación recoge lo siguiente: contemplar la anosmia aguda y la anosmia aguda aislada (sin otros síntomas virales, sin mucosidad y sin mejor causa que la justifique) como posibles síntomas de la infección COVID-19, aconsejando aislamiento de 14 días²¹. Dos días después se estableció contacto con el Ministerio de Sanidad y se facilitó toda la información disponible en dicha fecha.

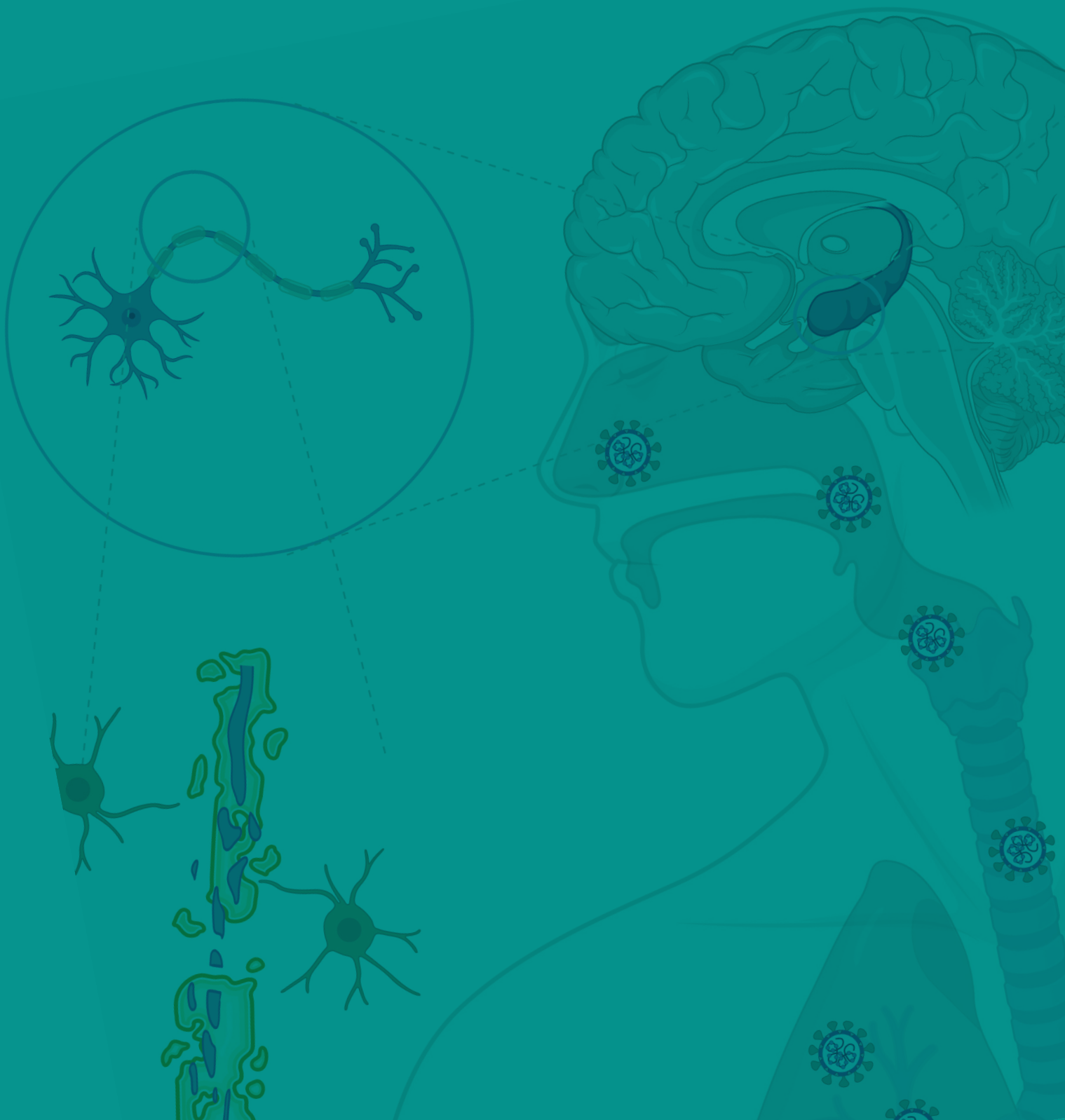
Esta obra pretende ser un texto práctico que ayude al neurólogo y otros especialistas a conocer el virus SARS-CoV-2, sus posibles manifestaciones neurológicas y cómo manejarlas. Los editores y autores son conscientes de que, en el mismo mo-

12. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. En: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Con acceso el 8 de abril de 2020.
13. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
14. Li Wenliang. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang. Con acceso el 8 de abril de 2020.
15. Vidal Liy M. China confirma la muerte del médico que alertó sobre el coronavirus tras horas de confusión. *El País*, 7 de febrero de 2020. En: https://elpais.com/sociedad/2020/02/06/actualidad/1581006326_573423.html. Con acceso el 8 de abril de 2020.
16. Hegarty S. Coronavirus en China: quién era Li Wenliang, el doctor que trató de alertar sobre el brote (y cuya muerte causa indignación). *BBC Mundo*, 7 de febrero de 2020. En: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51371640>. Con acceso el 8 de abril de 2020.
17. Li Wenliang: Coronavirus kills Chinese whistleblower doctor. *BBC*, 7 de febrero de 2020. En: <https://www.bbc.com/news/world-asia-china-51403795>. Con acceso el 8 de abril de 2020.
18. Abascal L. El Gobierno confirma el primer caso de coronavirus en España. *El Plural*, 25 de marzo de 2020. En: https://www.elplural.com/sociedad/gobierno-confirma-caso-coronavirus-espana_232391102. Con acceso el 8 de abril de 2020.
19. Lázaro, A. El coronavirus llega a la península: confirmado un positivo en Barcelona. *Redacción Médica*, 25 de febrero de 2020. En: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/cataluna/el-coronavirus-llega-a-la-peninsula-confirmado-un-positivo-en-barcelona--7168>. Con acceso el 8 de abril de 2020.
20. Coronavirus (COVID-19) - 11 de marzo 2020. Departamento de Seguridad Nacional, Gabinete de la Presidencia del Gobierno, Gobierno de España. En: <https://www.dsn.gob.es/es/actualidad/sala-prensa/coronavirus-covid-19-11-marzo-2020>. Con acceso el 8 de abril de 2020.
21. COVID-19: Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en relación con la pérdida de olfato como posible síntoma precoz de infección por COVID-19, 21 de marzo de 2020. En: <http://www.sen.es/noticias-y-actividades/222-noticias/covid-19-informacion-para-pacientes/2663-covid-recomendaciones-de-la-sociedad-espanola-de-neurologia-sen-en-relacion-con-la-perdida-de-olfato-como-posible-sintoma-precoz-de-infeccion-por-covid-19>. Con acceso el 8 de abril de 2020.

CAPÍTULO 2

Agente causal: SARS-CoV-2

Javier Carod



CAPÍTULO 2

Agente causal: SARS-CoV-2

Javier Carod**INTRODUCCIÓN**

Los coronavirus son virus ARN de cadena única, y son los agentes responsables de al menos una tercera parte de los resfriados comunes e infecciones respiratorias del tracto superior en el ser humano. El término coronavirus se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus, que es visible por microcopia electrónica (Figura 1).

La familia de los coronavirus causa cuadros respiratorios, gastrointestinales, hepáticos y neurológicos en diferentes especies animales y en el ser humano. Se han descrito coronavirus animales específicos que afectan al ganado bovino, porcino y a las aves de corral, así como a gatos, perros, camellos y murciélagos¹.

Se sabe actualmente que al menos siete tipos de coronavirus son capaces de infectar al ser humano, pero probablemente estamos aún lejos de conocer todos los linajes, ya que los coronavirus tienen una notable diversidad genética y una elevada capacidad de recombinarse, de ahí que en los últimos años hayan surgido nuevos coronavirus capaces de infectar al ser humano¹.

Los coronavirus pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden Nidovirales. La familia *Coronaviridae* se clasifica en cuatro géneros llamados Alfa-coronavirus, Beta-coronavirus, Delta-coronavirus y Gamma-coronavirus.

El coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, del inglés: *severe acute*

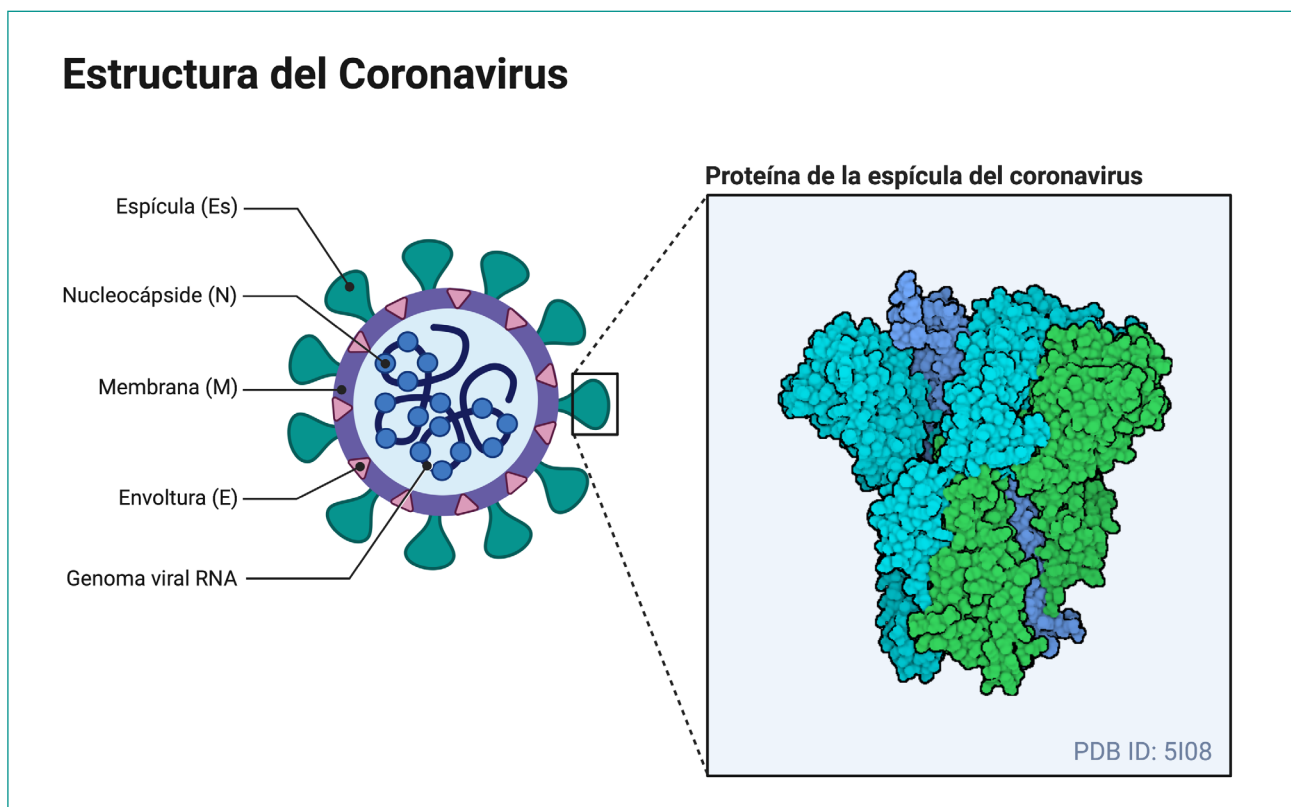


Figura 1. Estructura del coronavirus y detalle de la proteína de una espícula. Figura creada con BioRender.

respiratory síndrome coronavirus) es el agente responsable de la grave pandemia actual y causa la enfermedad asociada al coronavirus o COVID-19 (del inglés: *coronavirus disease 2019*), y pertenece al género beta-coronavirus. Este género se divide a su vez en cinco linajes².

Previamente a la actual pandemia por SARS-CoV-2, otros dos coronavirus causaron brotes epidémicos de un síndrome respiratorio grave en China, Oriente Próximo, Arabia Saudí y Corea. El SARS-CoV y el SARS-MERS (del inglés: *Middle East respiratory síndrome coronavirus*) se asociaron con una mortalidad del 10% y el 30%, respectivamente.

Sin embargo, los primeros coronavirus se detectaron en los años 60 del siglo XX y son agentes causales de los resfriados comunes e infecciones respiratorias leves en sujetos inmunocompetentes, y de infecciones de vías respiratorias bajas en sujetos inmunodeprimidos o con factores de riesgo. Los primeros coronavirus humanos identificados fueron los beta-coronavirus OC43 y HKU1, y los alfa-coronavirus 229E y NL63¹.

En resumen, además del SARS-CoV-2, los otros seis coronavirus capaces de infectar al ser humano son los alfa-coronavirus 229E y NL63, y los beta-coronavirus HKU1, OC43, SARS-CoV y MERS-CoV.

FILOGENIA, HUÉSPED Y RESERVORIO

Los estudios de análisis filogenético y de caracterización genómica han mostrado que los murciélagos y roedores son los huéspedes originarios de los coronavirus alfa y beta. En consecuencia, se consideran virus zoonóticos.

En el caso del SARS-CoV, que fue el primer coronavirus asociado al brote epidémico de SARS de 2002, se piensa que los murciélagos *Rhinolophus* fueron el reservorio y origen de la replicación viral, ya que se detectó en ellos anticuerpos positivos anti-SARS-CoV; en cambio, la civeta se considera el huésped intermedio. En el caso del MERS-CoV que causó el brote en Arabia Saudí en 2012, los camélidos parecen haber sido la fuente zoonótica, y los murciélagos de las especies *Pipistrellus* y *Perimyotis* probablemente el reservorio.

La estructura genómica del SARS-CoV-2 comparte cierta homología en su secuencia genética con otros beta-coronavirus aislados de murciélagos, lo que sugiere que estos mamíferos pueden ser los huéspedes naturales y reservorios³. La secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 ha confirmado una identidad del 96,2% con el coronavirus RaTG13 del murciélago, de un 89% con el coronavirus ZXC21 del murciélago y un 82% con el SARS-CoV humano. A fecha de hoy, los murciélagos se consideran el huésped natural del virus original, y el SARS-CoV-2 pudo haberse transmitido al ser humano a través de un huésped intermedio todavía desconocido, quizás el pangolín.

CARACTERÍSTICAS Y ESTRUCTURA DEL SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus dotado de envoltura, que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN con nucleocápside. Tiene una morfología pleomórfica, habitualmente redondeada o elíptica y tiene un diámetro de entre 60 y 140 nm. Su genoma contiene 29.891 nucleótidos y codifica 9.860 aminoácidos⁴.

El genoma del SARS-CoV-2 contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de la nucleocápside y la proteína S de anclaje. El genoma tiene un número variable (entre 6 y 11) de marcos abiertos de lectura (ORFs, del inglés: *open reading frame*). En genética molecular, el término “marco abierto de lectura” se emplea para definir la secuencia de ARN comprendida entre un codón de inicio (AUG) de la traducción y un codón de terminación. En los coronavirus, el de mayor tamaño se llama ORF 1a/b y codifica la poliproteína 1ab y 15 o 16 proteínas no estructurales (Figura 2).

Aproximadamente dos tercios del ARN viral del SARS-CoV-2, que se localiza en el primer ORF (llamado ORF 1a/b), codifica 2 poliproteínas (llamadas pp1a y pp1b) que son escindidas proteolíticamente generando a su vez 16 proteínas no estructurales y que forman el complejo transcriptasa replicasa viral. En cambio, el resto de los ORFs (entre ellos ORF3a, ORF6, ORF7, ORF8 y ORF9) codifican proteínas accesorias y estructurales. La función de las proteínas no estructurales es la de integrar las membranas que se originan del retículo endoplásmico rugoso en vesículas de doble membrana donde ocurre la replicación vírica y la

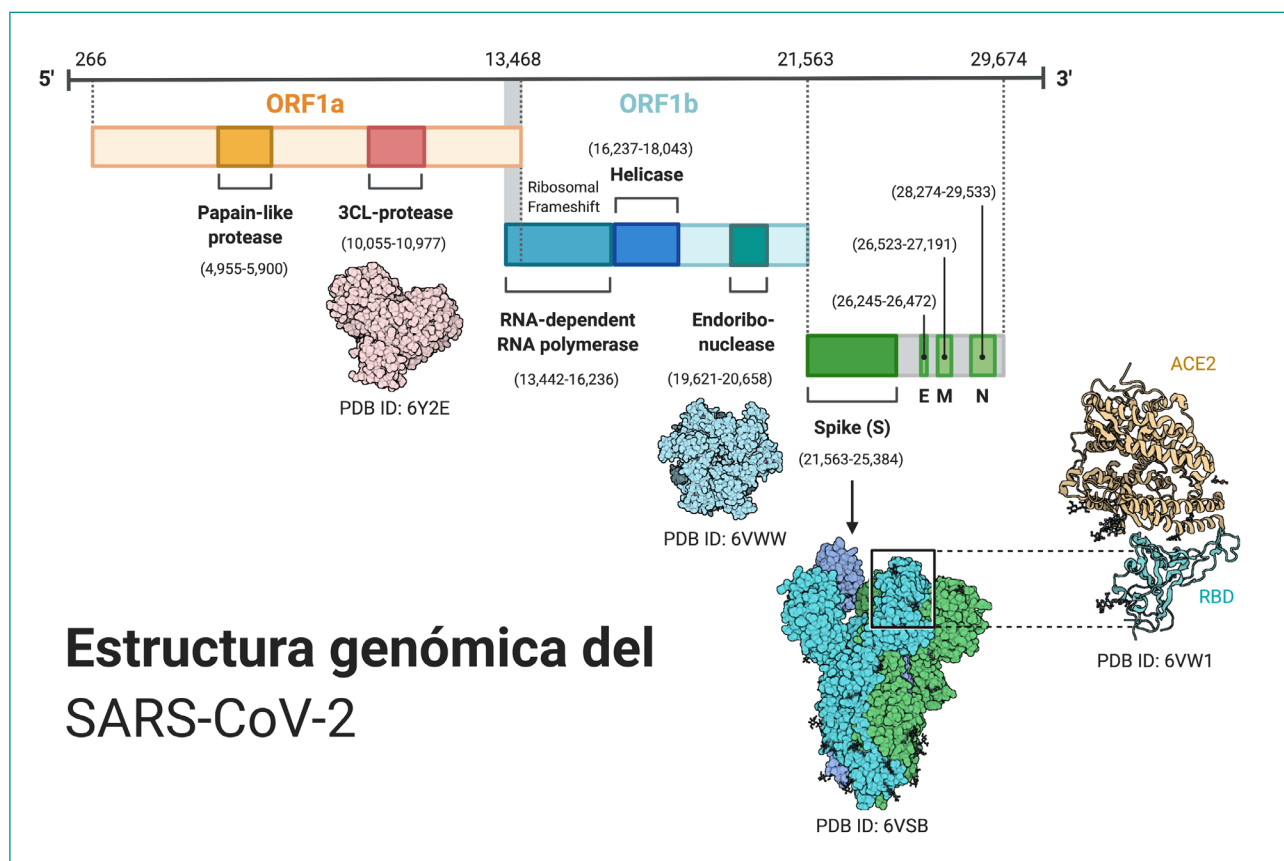


Figura 2. Estructura genómica del SARS-CoV-2. Figura creada con BioRender.

transcripción. Diversas proteasas, helicasas y proteínas accesorias son necesarias para facilitar la traducción y replicación del virus⁵.

El resto del genoma codifica cuatro proteínas estructurales esenciales: la glicoproteína de superficie S, la proteína de la envoltura E, la proteína M de la membrana y la proteína N de la nucleocápside, necesarias para el ensamblaje y capacidad infecciosa del virus, así como diversas proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmune. La proteína S es una glicoproteína situada en la superficie externa del virus que facilita el anclaje y la entrada del virus a la célula huésped. La proteína S tiene dos subunidades, la subunidad S1 determina el grado de tropismo celular por el receptor específico, mientras la subunidad S2 media el proceso de fusión de la membrana celular con el virus⁶.

MECANISMOS DE INVASIÓN Y REPLICACIÓN DEL SARS-CoV-2

El mecanismo de invasión de las células humanas se realiza mediante la unión al receptor de la enzi-

ma convertidora de la angiotensina II (ECA2). Las células de los pulmones que expresan dicho receptor son la diana principal del SARS-CoV-2, si bien estos receptores se expresan también en otros tejidos como el riñón y otros órganos. La proteína S del SARS-CoV-2 conforma una estructura tridimensional en la región RBD (del inglés: *receptor-binding domain*). De este modo, el residuo de glutamina 394 de dicha región es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor humano de la ECA2⁷.

El ciclo vital del SARS-CoV-2 se inicia una vez la proteína S se liga al receptor celular de la ECA2⁸. Una vez unida al receptor, se produce un cambio en la conformación de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular. De ese modo, el SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped. El ARN genómico se traduce en poliproteínas helicasas ppa1a y pp1b, que a su vez se escinden en otras proteínas menores mediante la acción de proteinasas virales. A continuación, las polimerasas inician la síntesis de ARN mensajeros subgenómicos mediante

un procedimiento de transcripción discontinua que finalmente se traducen en proteínas víricas. A su vez, las proteínas víricas y el ARN genómico se ensamblan en viriones en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi, y, transportados vía vesículas, se liberan fuera de la célula (Figura 3).

Sin embargo, los mecanismos que median la fisiopatogenia de la COVID-19 y la virulencia del SARS-CoV-2 están todavía lejos de comprenderse por completo. Las proteínas estructurales y no-estructurales pueden tener relación con la virulencia del virus, y estas últimas pueden ser capaces de bloquear la respuesta inmune innata del huésped⁴.

TRANSMISIÓN

La hipótesis más aceptada a día de hoy es una transmisión inicial de animales a humanos en el mercado de alimentos y pescado de Wuhan en diciembre de 2019. Posteriormente ha sucedido una transmi-

sión directa entre seres humanos. Hoy día se acepta que el contagio entre sujetos asintomáticos ha sido la principal causa de la enorme extensión y difusión de la pandemia del SARS-CoV-2².

La transmisión entre seres humanos se produce mediante pequeñas gotitas al toser, hablar o respirar, por contacto directo, así como mediante aerosoles en habitaciones y espacios cerrados. Esta última forma de contagio es particularmente relevante para el personal sanitario que trabaja en unidades de cuidados intensivos y para aquellos profesionales que realizan broncoscopias, endoscopias o exámenes y pruebas complementarias a corta distancia del paciente.

La transmisión por fómites también es posible. Estudios experimentales han mostrado que el virus puede persistir viable durante al menos 3 horas en aerosoles, 24 horas en cartón y hasta 72 horas en superficies de plástico o acero inoxidable⁹. El virus se

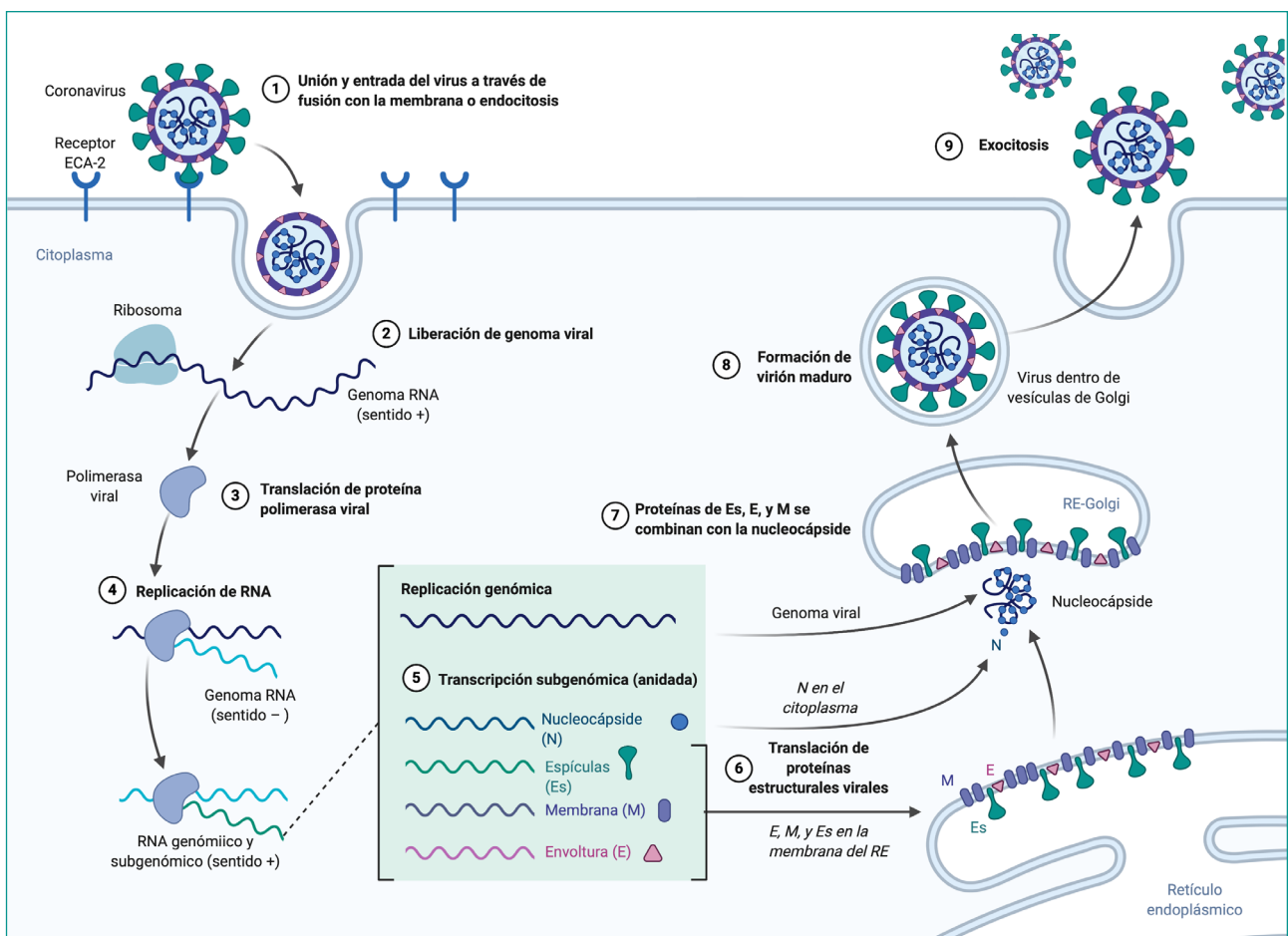


Figura 3. Ciclo de replicación del coronavirus. Figura creada con BioRender.

ha detectado en el tracto gastrointestinal, heces, saliva y orina, rutas de potencial transmisión que necesitan evaluarse en el futuro cercano.

FASES DE LA ENFERMEDAD

El periodo de incubación varía de media entre 3 y 7 días, aunque se han descrito intervalos de tiempo desde la infección hasta el inicio de los síntomas de dos semanas. La fase replicativa dura varios días y en ella se produce una respuesta inmune innata que es incapaz de contener la replicación del virus. En esta fase replicativa pueden aparecer síntomas leves consecuencia del efecto citopático directo del virus y de la respuesta inmune innata. Si el sistema inmune innato no consigue limitar la propagación del virus, entonces se sucede una fase de afectación pulmonar con sintomatología variada, consecuencia del efecto citopático directo en las células pulmonares.

Posteriormente, se produce una fase en la que actúa la inmunidad adquirida o adaptativa en la que la carga viral disminuye. Sin embargo, en algunos pacientes se ha observado un aumento de los niveles de citocinas inflamatorias, con daño tisular y síntomas de deterioro clínico. En la fisiopatogenia de la COVID-19 conviene discernir dos aspectos: el SARS y la "tormenta de citocinas". En el SARS se ha comprobado la existencia de daño citopático directo de los neumocitos por el virus, así como un daño difuso alveolar que incluye membranas hialinas en las formas más graves. Además, muchos pacientes desarrollan síntomas de hiperinflamación sistémica grave (tormenta de citocinas) que recuerda al síndrome de linfocitosis hematofágica¹⁰.

REFERENCIAS

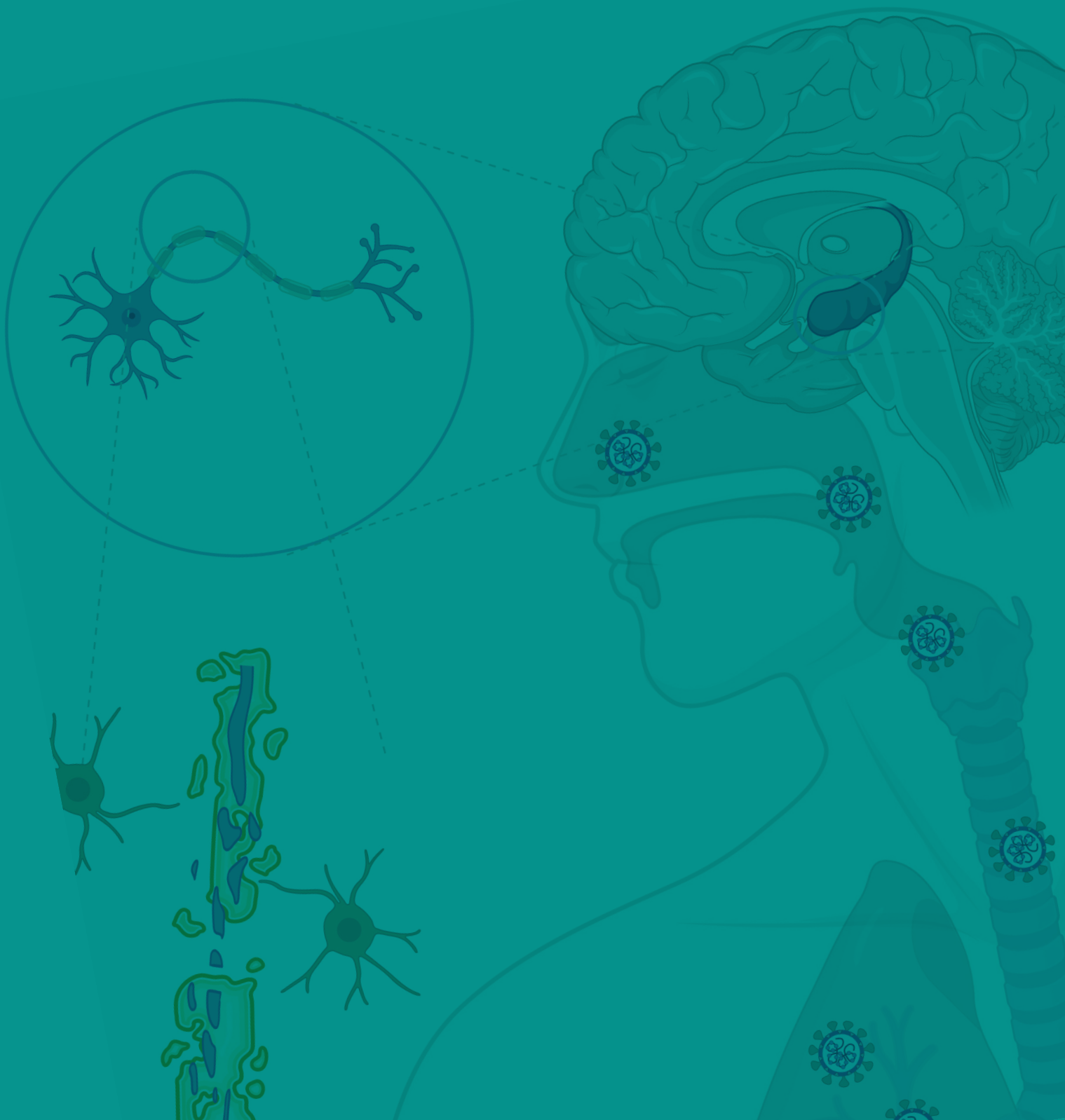
1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-3.
4. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 11. pii: JCM.00187-20. [Epub ahead of print]
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-74.
6. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* March 2020.
7. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV-2 a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(3):226-36.
8. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020.
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17. [Epub ahead of print]
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020 Mar 16 pii: S0140-6736(20)30628-0.

CAPÍTULO 3

Epidemiología de la enfermedad

Sara García-Ptazek

Hong Xu



CAPÍTULO 3

Epidemiología de la enfermedad

Sara García-Ptazek, Hong Xu**INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES**

Coronavirus es una gran familia de virus conocidos por causar resfriados y enfermedades más graves como el síndrome respiratorio del Oriente Próximo (MERS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés). El SARS-CoV-2 es una nueva cepa de coronavirus que jamás se había observado en humanos y que causa la enfermedad COVID-19. Su principal forma de propagación es por gotas de transmisión aérea y por contacto indirecto con secreciones infectadas. También puede encontrarse en sangre, heces y orina. Dado que el virus se ha identificado recientemente, se carece de información precisa acerca de sus vías de propagación.

A fecha de 9 de abril de 2020, 15 h y 45 min, se habían reportado 1.536.094 casos pertenecientes a 209 países, con un total de 89.877 muertes. Del total de casos, 152.446 corresponden a España (Tabla 1).

Los casos nuevos en Hubei han ido disminuyendo, aunque en otras regiones, incluyendo Europa, la propagación ha sido exponencial. A ello ha contribuido la situación de ausencia de inmunidad previa en la

población, siendo todos los ciudadanos potencialmente infectables y facilitadores de la propagación, lo que ha justificado la adopción de medidas de intervención mediante aislamiento domiciliario y distanciamiento social (Figura 1).

Otro factor que modula el número de nuevos casos en un periodo de tiempo es el ritmo reproductivo básico (R_0), también conocido como ratio reproductiva o número básico de reproducción. A mayor valor de R_0 , mayor velocidad de propagación. La Figura 2 muestra el R_0 de esta y otras enfermedades infecciosas.

INDICADORES CLÍNICOS**Gravedad de los casos**

El Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades publicó recientemente las características de la primera gran cohorte de casos de COVID-19 en China continental (72.314 casos, actualizados a 11 de febrero de 2020)¹. De estos 72.314 casos registrados, 44.672 (62%) tuvieron confirmación microbiológica (resultado positivo de la prueba de ácido nucleico viral en muestras de frotis de garganta). El 81% de los casos se clasificó como leves (sin neu-

País	Casos	Muertes	Casos por millón de habitantes	Muertes por millón de habitantes
Mundial	1.536.094	89.877	197	11,5
EEUU	435.167	14.797	1.315	45
España	152.466	15.238	3.261	326
Italia	139.422	17.669	2.306	292
Alemania	113.296	2.349	1.352	28
Francia	112.950	10.869	1.730	167
China	81.865	3.335	57	2

Tabla 1. Pandemia de COVID-19. Casos totales e índices de mortalidad mundiales y en los seis países con más casos. Fuente: worldometers.info. Dover, Delaware, EEUU (Estados Unidos). Fecha: 9 de abril de 2020.

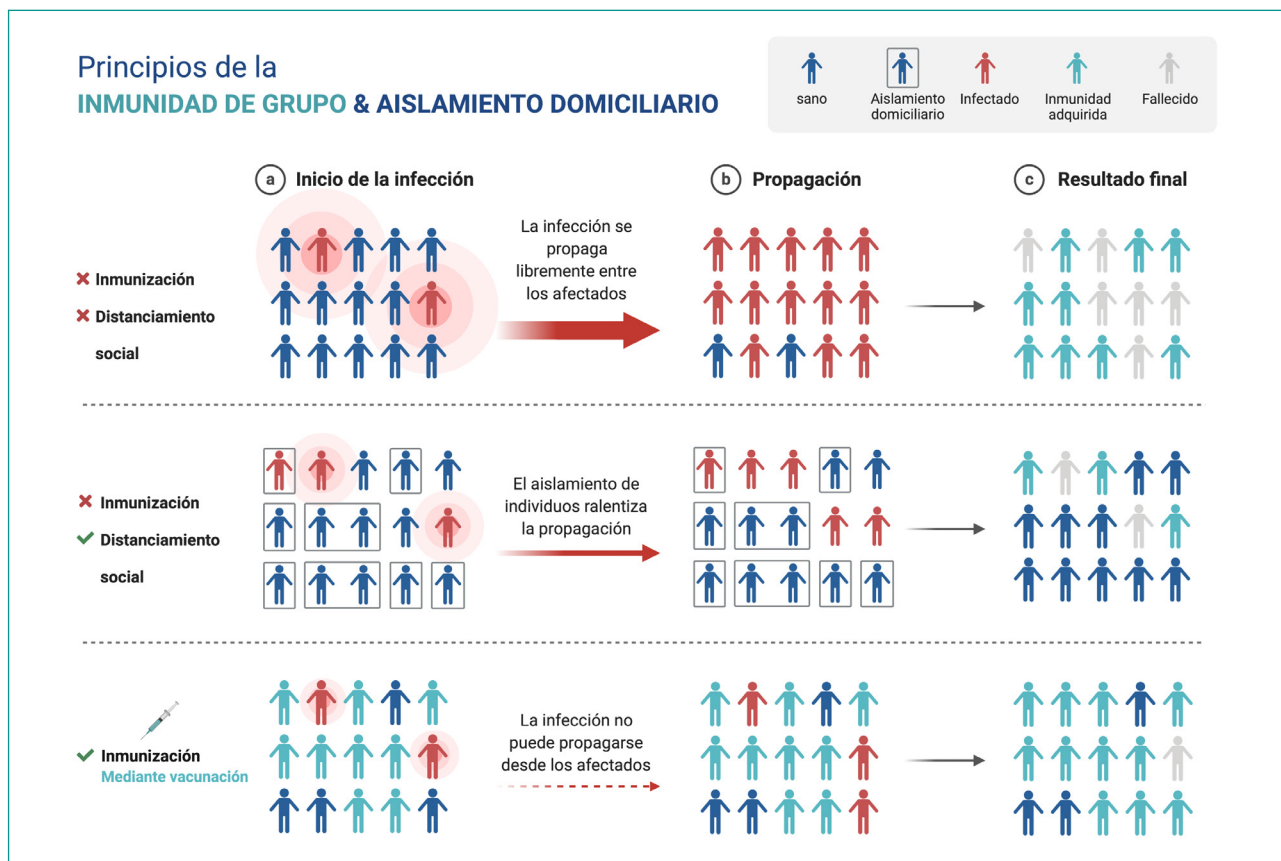


Figura 1. Principios de la inmunidad de grupo y el aislamiento domiciliario. Figura creada con BioRender.

monía y/o neumonía leve), el 14% como graves (disnea, frecuencia respiratoria >30/min, saturación de oxígeno <93%, etc.) y el 5% restante correspondió a pacientes críticos (fallo respiratorio, shock séptico y/o disfunción multiorgánica)¹.

Mediana de estancia hospitalaria

Un reciente estudio realizado en 138 pacientes hospitalizados, publicado el 7 de febrero de 2020, ha comunicado que, en los casos dados de alta con vida, la mediana de estancia hospitalaria fue de 10 días².

Tasa de mortalidad

La mortalidad depende naturalmente de la estructura poblacional (porcentaje de personas mayores, frágiles o con comorbilidades), el porcentaje de la población infectada, la capacidad del sistema de salud para atender a los enfermos más graves y los factores biológicos relacionados con la propia enfermedad. Es difícil calcular la mortalidad en un brote agudo dado que muchos casos no están resueltos. Puede suponerse que una proporción de los casos

activos nuevos mueran y eso creará una falsa tasa baja de mortalidad. Por otro lado, durante las fases tempranas de una epidemia, solo los más enfermos solicitan atención médica, lo cual podría aumentar falsamente la tasa de mortalidad.

Estudiar y determinar la presencia del virus en más personas ayudaría a detectar más casos leves, lo que podría disminuir las tasas de mortalidad. Por contra, si se prima hacer las pruebas diagnósticas a los pacientes más enfermos, se reducirán los casos totales y aumentará la tasa de mortalidad. Otros factores, como la mejora en la atención médica durante la epidemia, pueden reducir la tasa de mortalidad, mientras que el colapso del sistema de salud en etapas tardías podría asociarse a su aumento.

Una estimación de la mortalidad cuenta las muertes/casos cerrados (muertos y recuperados) a fin de excluir los casos activos que todavía puedan pe-
recer. El cambio de las pautas de análisis a lo largo de una epidemia también puede dar lugar a cambios

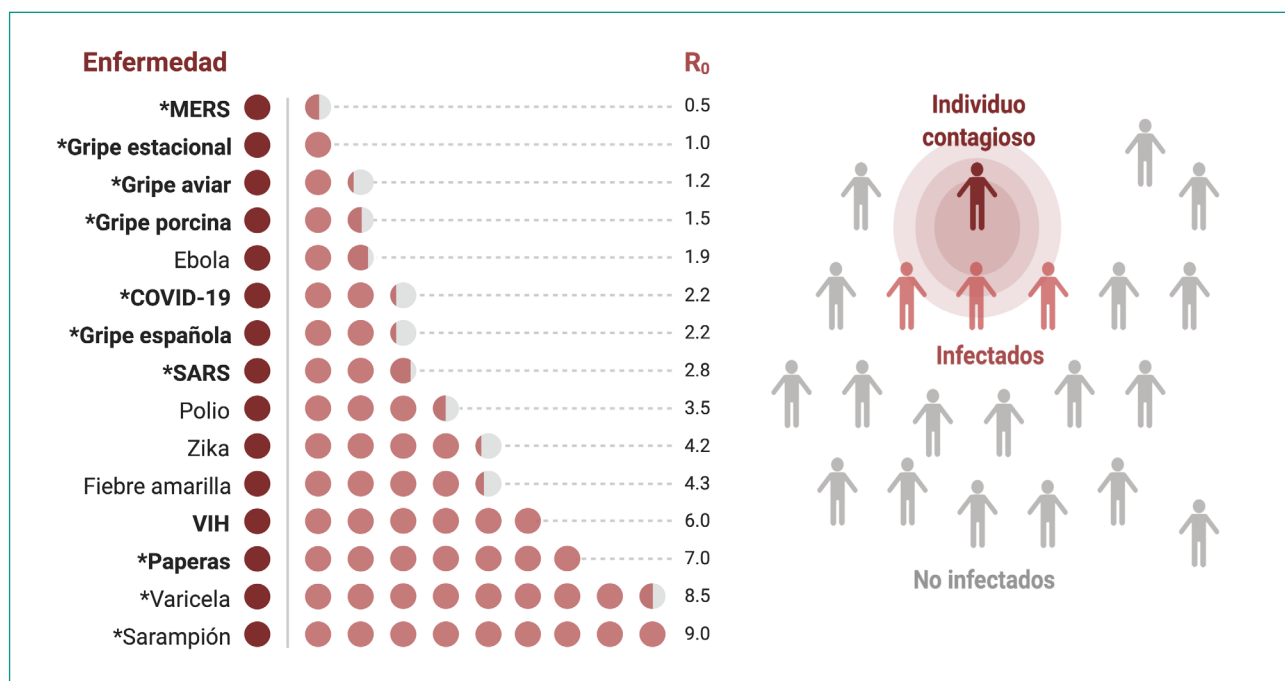


Figura 2. Número básico de reproducción medio (R_0) de algunas infecciones virales. El R_0 es una medida epidemiológica que describe la transmisibilidad de agentes infecciosos. R_0 mide el número esperado de nuevos casos/contagios que producirá cada caso individual en una población susceptible durante el periodo infeccioso medio. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Transmitido por gotas respiratorias. Figura creada con BioRender.

sustanciales en las tasas de mortalidad. La mortalidad en Wuhan durante la epidemia disminuyó mientras fue aumentando en Italia y España, si contamos las muertes divididas entre todos los casos (activos o cerrados). El crucero “Diamond Princess” ofrece la oportunidad de estudiar la enfermedad en un contexto donde se asume que la mayoría de los casos han sido detectados. Según worldometers.info a fecha 9 de abril de 2020, de 712 pacientes infectados, han fallecido 11 (1,54%) y 10 pacientes siguen graves o críticos.

Tasa de mortalidad en pacientes admitidos en el hospital

En el estudio con 138 pacientes hospitalizados por COVID-19, se encontró que el 26% requirió cuidados intensivos y el 4,3% murió, pero algunos pacientes permanecían hospitalizados en el momento de la publicación². Otro estudio previo encontró que, de 41 pacientes ingresados en el hospital, 13 (32%) fueron directamente a cuidados intensivos y seis (15%) murieron³.

Días desde los primeros síntomas hasta la muerte

En el estudio antes citado se observó que el tiempo medio desde la aparición de los primeros síntomas hasta la disnea fue de 5 días, hasta el ingreso hos-

pitalario de 7 días, y hasta el síndrome respiratorio agudo grave de 8 días². Otro estudio realizado en estos casos reveló que la media de días desde los primeros síntomas hasta la muerte fue de 14 días (rango: 6-41), y tendía a ser más baja en personas de 70 o más años (11,5 días; rango: 6-19) que en menores de 70 años (20 días; rango: 10-41)⁴.

Factores de riesgo de mortalidad

Un reciente estudio de cohorte multicéntrico incluyó a 191 pacientes que fallecieron o fueron dados de alta del Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan tras neumonía por SARS-CoV-2⁵. Se analizaron datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de laboratorio (incluyendo muestras de pruebas de ARN previas). Se hicieron comparaciones entre los pacientes dados de alta y los fallecidos con el objeto de encontrar factores de riesgo relacionados con las muertes de los pacientes hospitalizados. El análisis mostró que los factores de riesgo relacionados con el resultado de muerte fueron: edad (OR=1,10; $p=0,0043$), puntuaciones progresivamente elevados en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (OR=5,65; $p<0,0001$), y un dímero-D mayor que $1 \mu\text{g/L}$ (OR=18,42; $p=0,0033$). El estudio también clarificó el

tiempo de aparición de distintas complicaciones como sepsis, distrés respiratorio agudo, fallo cardiaco agudo, lesión renal aguda e infecciones secundarias⁵.

Infecciones en el personal sanitario

El 11 de febrero, el 3,8% (1716 de 44.672) del personal médico en China se había infectado con el nuevo coronavirus (casos confirmados). De estos, el 63% estaba en Wuhan (1080 de 1716) y el 14,8% se clasificó como casos graves o críticos (247 de 1668), muriendo 5 personas¹. En España, a fecha de 6 de abril de 2020, había registrados 19.400 contagios en el personal sanitario, el 14,4% de todos los casos⁶. Las causas de este triste récord son bien conocidas.

Mortalidad en el personal médico

Durante la revisión de esta obra se publicó en medRxiv.org un *preprint* que, antes del resumen, incluyó una sinopsis lapidaria: *Physicians from all medical specialties have died from COVID-19, but these fatalities are potentially preventable*⁷. Los autores hicieron una búsqueda en Google el 5 de abril de 2020, recogiendo información sobre 198 médicos que habían fallecido por COVID-19. La edad media fue de 63,4 años (rango: 28-90), 90% varones. Las especialidades más afectadas fueron urgencias, neumología, medicina interna y anestesia. El país más representado fue Italia, con 79 médicos fallecidos. Los autores concluyen que la principal causa es la falta de equipos de protección individual, que es previsible que estas cifras aumenten a medida que la pandemia progresa, y que debe evitarse que los médicos de más edad estén en primera línea⁷.

Mortalidad en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

Hasta el 10 de febrero de 2020, el primer estudio citado había contabilizado 44.762 casos confirmados de COVID-19, de los que 2.087 (5%) eran casos críticos que necesitaban soporte ventilatorio invasivo o no invasivo y 1.023 habían muerto (2,4% del total, 49% de los críticos)¹.

En el estudio con 138 pacientes hospitalizados², 36 (26%) requirieron ingreso en UCI debido a complicaciones como: síndrome de distrés respiratorio agudo (61,6%), arritmia (44,4%) y shock (30,6%). El 41,7% recibió ventilación no invasiva y el 47,2% invasiva².

En otro estudio con 41 pacientes hospitalizados, 13 (32%) ingresaron en UCI, de los que 6 (49%) fallecieron. Los pacientes ingresados en UCI tenían concentraciones plasmáticas más elevadas de IL-2, IL-7, IL-10, MCP1, MIP1A y TNF α en comparación con los no ingresados en UCI³.

En otro estudio con 52 pacientes ingresados en UCI, 32 (61,5%) murieron en menos de un mes. En comparación con los supervivientes, los pacientes que no sobrevivieron tuvieron mayor edad (64,6 vs 51,9 años), desarrollaron más distrés respiratorio del adulto (81% vs 45%) y necesitaron ventilación mecánica invasiva con mayor frecuencia (59% vs 15%). Se evidenció fallo multiorgánico en la mayoría de los pacientes, con distrés respiratorio agudo (67%), lesión renal aguda (29%), fallo cardiaco (23%) y disfunción hepática (29%)⁴. En el estudio multicéntrico mencionado más arriba, de 191 pacientes, 50 (26%) ingresaron en UCI y, de estos, 28 (56%) fallecieron⁵. Los factores de riesgo relacionados con el resultado de muerte fueron: edad (OR=1,10; p=0,0043), puntuaciones progresivamente elevadas en la escala SOFA (OR=5,65; p<0,0001), y un dímero-D mayor que 1 μ g/L (OR=18,42; p=0,0033)⁵.

En una serie italiana de 1.591 pacientes ingresados en UCI, la edad media fue de 63 años, con 82% de varones. Al finalizar el estudio, el 58% seguía en UCI, el 16% fue dado alta y el 26% había fallecido⁸.

INCIDENCIA DE SÍNTOMAS Y SÍNDROMES NEUROLÓGICOS EN LA COVID-19

Todavía no es posible estimar la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan síntomas y síndromes neurológicos clásicos diferenciables. En general, los trabajos publicados, o son anécdotas clínicas, o son series de pacientes graves donde las manifestaciones y complicaciones neurológicas fueron un objetivo secundario o pasaron desapercibidas.

No obstante, existe un estudio con datos bien clasificados que constituye un buen punto de partida. En una serie china con 214 casos confirmados, el 36,4% (78/214) de los pacientes presentó síntomas neurológicos que se clasificaron en centrales (25%), periféricos (9%) y musculares (11%). Los síntomas centrales más frecuentes fueron: mareo/vértigo (17%) y dolor de cabeza (13%). Los síntomas periféricos más

frecuentes fueron: hipogeusia (6%) e hiposmia (5%). El 41% de los casos correspondió a pacientes graves, que tuvieron síntomas neurológicos con mayor frecuencia: ictus (6% de los pacientes graves vs 1% de los leves; $p < 0,05$), bajo nivel de consciencia (15% vs 2%; $p < 0,001$) y daño muscular (19% vs 5%; $p < 0,001$)⁹.

CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 supone un reto sanitario de alcance mundial. Es difícil estimar con precisión su mortalidad, muy variable entre países. Las manifestaciones neurológicas son diversas y posiblemente frecuentes, pero se necesitan estudios que determinen con precisión su incidencia, así como de las posibles complicaciones neurológicas postinfecciosas. Otra área de interés es determinar cómo afecta la enfermedad COVID-19 al manejo y pronóstico de otras enfermedades neurológicas.

REFERENCIAS

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72.314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;e201585.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
4. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-7.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
6. Sierra MJ. Coronavirus: 19.400 contagios en personal sanitario y el 20% dados de alta. Redacción Médica, 6 de abril de 2020. En: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-19-400-contagios-en-personal-sanitario-y-el-20-dados-de-alta-4115>. Con acceso el 9 de abril de 2020.
7. Ing EB, Xu AQ, Salimi A, Torun N. Physician Deaths from Corona Virus Disease (COVID-19). medRxiv 2020, preprint. En: www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.20054494v1. Con acceso el 9 de abril de 2020.
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.5394.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Published online April 10, 2020.

CAPÍTULO 4

Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica

Eugenia Martínez Hernández

Roser Velasco Fargas



CAPÍTULO 4

Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica

Eugenia Martínez Hernández, Roser Velasco Fargas

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos patogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente desconocidos. De igual manera que en otras infecciones virales, los síndromes neurológicos asociados al SARS-CoV-2 podrían producirse por infección directa del sistema nervioso, por una encefalopatía tóxica aguda asociada a la infección sistémica grave, o más tarde en forma de lesiones desmielinizantes post-infecciosas^{1,2}. Además, los pacientes graves con COVID-19 a menudo muestran niveles elevados de dímero D, trombopenia y datos patológicos de microangiopatía, lo que puede hacer que sean propensos a ictus por diferentes mecanismos, como la cascada inflamatoria asociada a la infección o las alteraciones hemodinámicas^{3,4}. Al igual que otros virus respiratorios, la infección por COVID-19 podría ser un factor precipitante de ictus, algo que debería confirmarse en futuros estudios epidemiológicos⁵.

MECANISMOS DE ENCEFALOPATÍA

El grado de afectación neurológica en las infecciones virales puede ser variable. Por un lado, la encefalopatía aguda constituye una disfunción cerebral reversible como consecuencia de la toxemia sistémica, los trastornos metabólicos y la hipoxemia, mientras que la encefalitis viral se asocia con lesiones inflamatorias parenquimatosas causadas por el virus, que se detecta en líquido cefalorraquídeo o en tejido⁶. Los pacientes con COVID-19 sufren a menudo hipoxia severa y, como consecuencia, se puede producir daño neurológico en forma de disminución del nivel de consciencia o coma. Debido a la alteración en el intercambio alveolar de gases por la infección, el edema y la inflamación pulmonar, se produce hipoxia en el sistema nervioso central, las mitocondrias de las células cerebrales aumentan el metabolismo anaerobio y la acumulación de ácido láctico produce vasodilatación, edema celular e intersticial, obstrucción del flujo sanguíneo, isquemia y congestión tisular, desarrollando, si no se detiene la hipoxia, un aumento de la presión intracraneal⁷.

INFLAMACIÓN RELACIONADA CON LA INFECCIÓN VIRAL

La afectación neurológica puede estar mediada también por procesos inflamatorios subyacentes a la infección viral⁸. Como consecuencia de la neumonía grave, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica puede conducir a fallo multiorgánico y podría ocasionar daño inmunológico a nivel neuronal⁹. La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con la aparición de un síndrome de liberación masiva de citoquinas (o tormenta de citoquinas) que puede alterar la permeabilidad vascular, producir coagulopatía y un efecto proinflamatorio que, a nivel del sistema nervioso central y en los casos más graves, conlleva a la aparición edema cerebral. Esta encefalopatía ha cobrado relevancia recientemente al considerarse el mecanismo asociado a la neurotoxicidad que presentan los pacientes sometidos a terapia celular con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T)¹⁰. En la COVID-19, la fiebre alta y las citopenias son reflejo de este grave síndrome hiperinflamatorio, y los niveles elevados de IL-6 y ferritina son predictores de un curso fatal¹¹. La liberación masiva de citoquinas, quimioquinas y otras señales inflamatorias produce una rotura de la barrera hematoencefálica (BHE) que a su vez amplifica el proceso, pues activa los receptores Toll-like de la microglía y los astrocitos (inmunidad innata) promoviendo la neuroinflamación y alterando la homeostasis. El daño cerebral funcional asociado con este proceso neuroinflamatorio podría explicar la aparición de síntomas cognitivos y conductuales en los pacientes, como ocurre en ancianos con cuadros confusionales provocados por infecciones^{12,13}. Es posible que la infección por SARS-CoV-2 desencadene astrogliosis reactiva y activación de la microglía. Los virus neurotrópicos, como algunos coronavirus, son capaces de activar macrófagos, microglía y astrocitos e inducir un estado pro-inflamatorio¹⁴ (Figura 1). De hecho, cultivos primarios de células gliales infectados con coronavirus secretan factores como IL-6, IL-12, IL-15 y TNF α conduciendo a un estado de inflamación crónica, responsable del daño cerebral¹⁵.

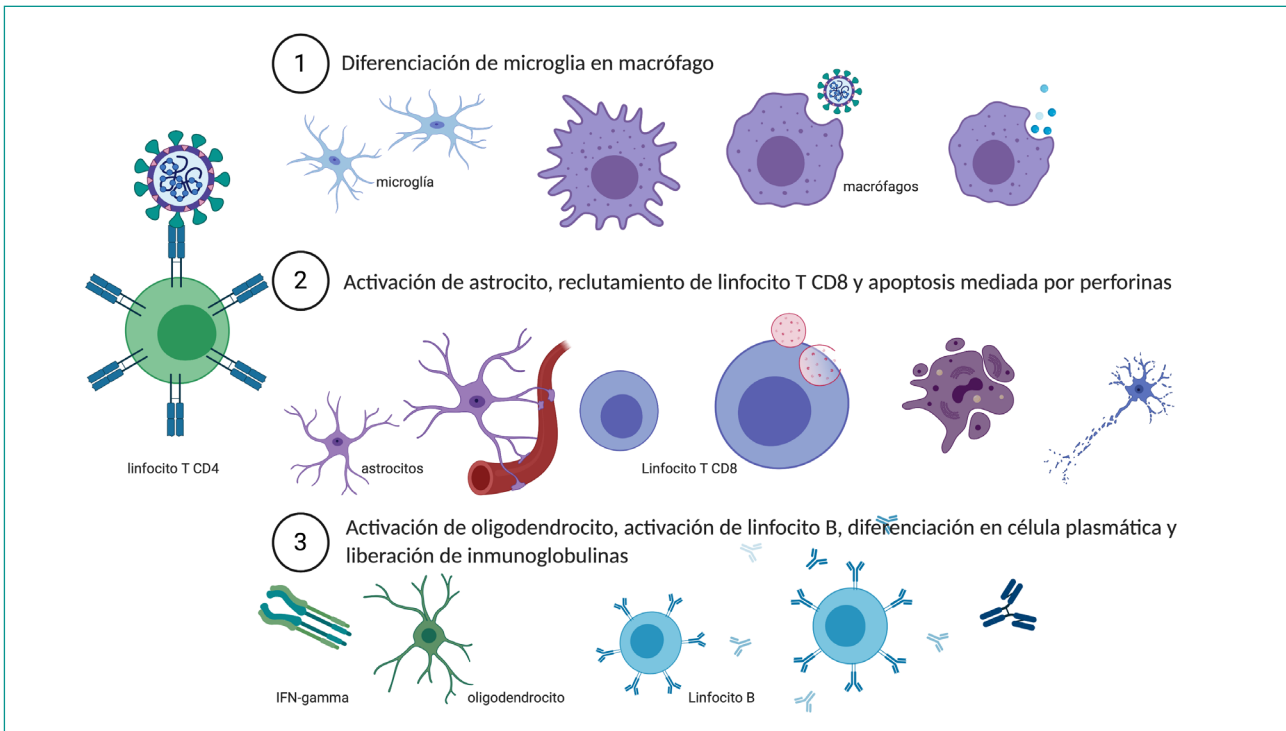


Figura 1. Respuesta inmunitaria en el SNC a la infección por coronavirus. Figura creada con BioRender.

LA HIPÓTESIS DEL TRONCO ENCEFÁLICO

La afectación primaria del tronco encefálico se ha sugerido como uno de los posibles mecanismos asociados a la insuficiencia respiratoria severa que presentan algunos pacientes con COVID-19¹⁶⁻¹⁸. Esta teoría se basa en la analogía entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, en la observación clínica de que muchos pacientes que requieren intubación orotraqueal no pueden respirar espontáneamente y en el predominio de la muerte neuronal en los centros cardio-respiratorios del bulbo en comparación con otras localizaciones del cerebro en los modelos experimentales de SARS-CoV^{19,20}. Varios autores han sugerido que la insuficiencia respiratoria, principal causa de muerte en los pacientes con COVID-19 grave, pudiera tener un componente central y deberse, en parte, a una lesión primaria de las neuronas del centro respiratorio en el tronco del encéfalo^{17,18}.

POTENCIAL NEUROINVASIVO

Modelos animales

Las infecciones del sistema nervioso central (SNC) son una complicación de algunos virus respiratorios, incluidos los coronavirus. El perfil neuroinvasivo de la mayoría de los pertenecientes al grupo de los *betaco-*

ronaviridae, previos al SARS-CoV-2, se conoce desde hace más de tres décadas con la observación de la presencia de coronavirus en muestras de pacientes con esclerosis múltiple²¹. Su inoculación intranasal, intravenosa o intracerebral ha servido para el desarrollo de modelos experimentales²². Ratones infectados con el coronavirus murino desarrollan encefalitis aguda leve y enfermedades desmielinizantes crónicas, siendo un modelo animal para el estudio de enfermedades desmielinizantes inmunomediadas por virus²³. Su papel neuropatogénico ha sido demostrado en estudios in vivo con HCoV-OC43, que puede causar encefalitis en ratones²⁴.

Datos en humanos

En la literatura existen evidencias de la capacidad de algunos coronavirus de producir infección del SNC en los humanos, identificándose partículas de SARS-CoV en el cerebro de pacientes infectados^{25,26}. De forma similar, se han reportado casos de encefalitis o encefalomielitis aguda diseminada en los que se ha identificado el RNA del HCoV-OC43 en el LCR o confirmado por biopsia cerebral^{27,28}. Más recientemente, se ha identificado este coronavirus como causante del 12% de las encefalitis agudas pediátricas²⁹. En conse-

cuencia, varios autores han sugerido la posibilidad de que SARS-CoV-2 pueda causar encefalitis^{17,19,30,31}. Esta teoría ha cobrado relevancia después de reportarse la presencia de SARS-CoV-2 en el LCR de pacientes mediante técnicas de secuenciación genómica, aunque también se ha visto cuestionada en base a la experiencia clínica disponible hasta ahora^{16,32,33}.

Vías de neuroinvasión

Como otros virus, los coronavirus acceden al SNC a través de dos vías: la hematológica y la transneuronal^{15,19,24,34} (Figura 2). Aunque la capacidad neuroinvasiva de SARS-CoV-2 se desconoce, la vía hematológica podría estar facilitada por la disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC¹⁹. Por otro lado, los virus pueden infectar las neuronas periféricas y migrar a través de ellas hasta el SNC. Varios virus, como el VHS-1 o el virus de la gripe han demostrado su capacidad de llegar al SNC a través de la vía olfatoria^{15,34}. La inoculación transnasal de SARS-CoV ha demostrado la diseminación del virus al encéfalo, tronco encefálico y médula espinal en modelos de infección

en ratón^{20,24}. La propagación del virus entre neuronas por transporte axonal se ha demostrado en un modelo experimental con el coronavirus humano OC43³⁵.

Para algunos autores, la vía transneuronal a través de la vía olfatoria podría relacionarse con la temprana afectación en muchos pacientes en forma de anosmia, síntoma reconocido como biomarcador clínico precoz de la infección por COVID-19 que puede preceder al cuadro clínico completo o presentarse aisladamente en formas muy leves o paucisintomáticas³¹. El mecanismo fisiopatológico es desconocido, pero se están considerando diferentes hipótesis para explicar este síntoma, común a otras infecciones virales de vías respiratorias superiores. La mayor parte de la cavidad nasal humana está revestida por una mucosa no sensorial secretora de moco, salvo en la zona superior del tabique nasal (lámina cribosa del etmoides) donde encontramos el neuroepitelio especializado que alberga las neuronas sensitivas olfatorias. Son neuronas bipolares, cuyas dendritas se proyectan hacia el epitelio olfatorio, finalizando en un engrosamiento con cilios quimiosensores que expresan los receptores odoríferos, y un único axón que se extiende hasta el bulbo olfatorio, situado en la parte inferior del

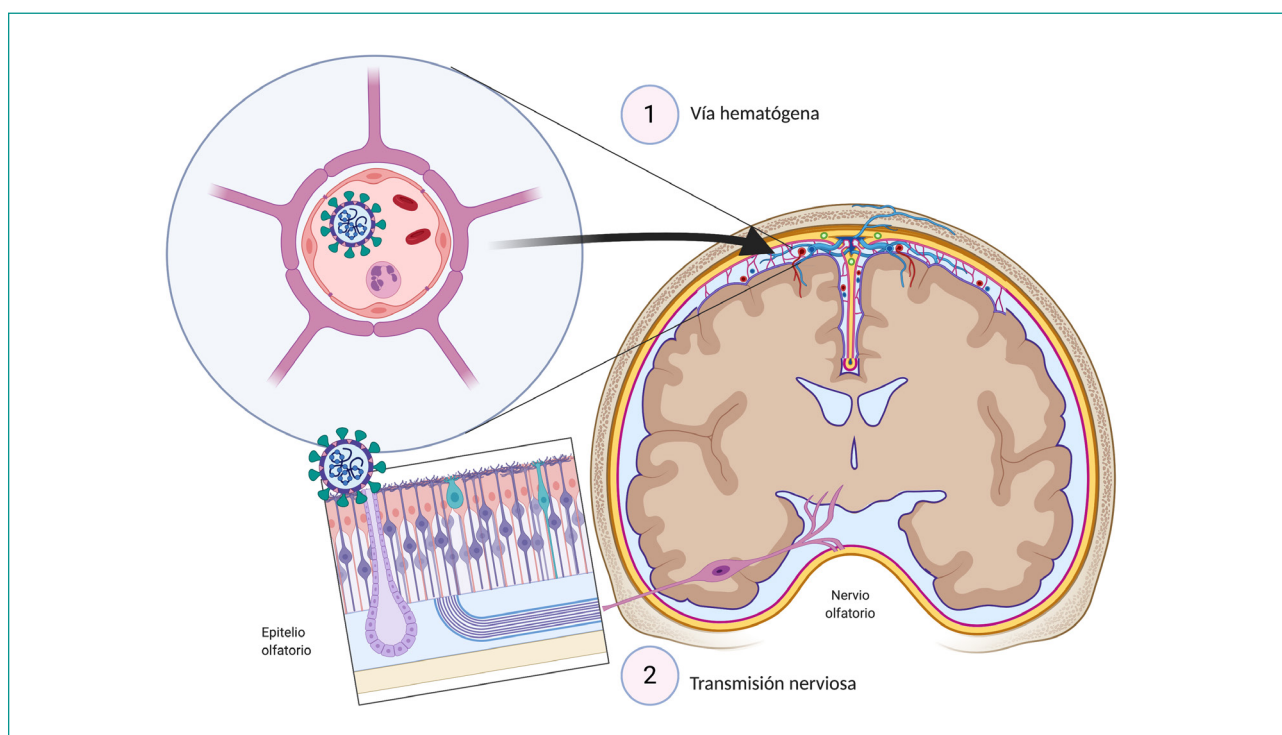


Figura 2. Potenciales vías de neuroinvasión del SARS-CoV-2. Figura creada con BioRender.

lóbulo frontal, formando el nervio olfatorio o par craneal I. Las alteraciones de la olfacción habitualmente se clasifican en conductivas, debido a una alteración física en la transmisión del estímulo al epitelio olfatorio, o neurosensoriales, debido a la lesión de estructuras nerviosas. La anosmia postviral es una de las causas más frecuentes de pérdida de olfato en adultos (40%) y se considera una de las principales causas de anosmia neurosensorial. Aunque la patogénesis exacta de la anosmia no está clara, se ha documentado la presencia de partículas de virus en las células del epitelio olfatorio, y el mecanismo lesivo sería por invasión y posterior destrucción de dichas células³⁶. Estudios con biopsia del neuroepitelio olfatorio demuestran su regeneración y/o degeneración "irregular", con disminución en el número de dendritas y presencia de inclusiones intracitoplasmáticas en las células receptoras³⁷. A diferencia de otras neuronas, las neuronas olfativas tienen una vida media estimada de solo semanas o pocos meses, y las células madre de la capa basal del epitelio olfatorio están en continua división. Este hecho podría explicar la potencial reversibilidad de la anosmia en los pacientes convalecientes de COVID-19. Sin embargo, actualmente se desconoce si el SARS-CoV-2 puede infectar las neuronas sensoriales olfativas humanas.

Neurotropismo de los coronavirus: proteína S viral, ACE2 y TMRPRSS2

El neurotropismo de los coronavirus depende de la interacción entre la proteína S (*Spike protein*) del virus y el receptor de la célula huésped en el sistema nervioso, siendo éste un paso crítico en la infección y la replicación viral³⁸. Al igual que en el SARS-CoV, el receptor funcional del SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), enzima que fisiológicamente contrarresta el sistema renina angiotensina regulando la presión arterial y la homeostasis del volumen sanguíneo, y que está implicada en el síndrome del distrés respiratorio del SARS-CoV³⁸⁻⁴³. ECA2 se ha postulado como uno de los factores relacionados con la infectividad del SARS-CoV-2, cuya mayor virulencia podría deberse a una mayor afinidad de la proteína S por ECA2 (x10-20) en comparación con el SARS-CoV^{19,41,42,44}. La expresión de ECA2 en el organismo es amplia y existe evidencia de su presencia en neuronas y células gliales en modelos animales^{45,46}. En el cerebro humano, mediante estudios de *microarrays*, se ha

identificado su expresión en el córtex, ganglios de la base, hipotálamo y tronco encefálico^{19,47}. Aunque no existen evidencias sobre si el SARS-CoV-2 puede infectar las neuronas sensoriales olfativas, sí existen datos de que puede infectar las células epiteliales o de soporte del neuroepitelio olfatorio, que expresan ECA2 y TMRPRSS2⁴⁸. Si bien cualquier célula que exprese ECA2 estaría en riesgo de infectarse por el SARS-CoV-2, la escisión de la proteína S por la proteasa del huésped TMRPRSS2 es un paso crítico para inducir la fusión de membrana y la internalización viral por endocitosis con ACE2 en el epitelio pulmonar, hecho que aún se desconoce en el SNC¹⁸.

De forma intuitiva, y quizás precipitada, la sobreexpresión de ECA2 en algunos órganos o tejidos ha emergido como un potencial factor de riesgo asociado a la infección y la gravedad de la COVID-19. Diversos modelos animales han demostrado que los tratamientos crónicos con fármacos inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, estatinas y otros como pioglitazona, liraglutida, ibuprofeno y la nicotina incrementan la expresión periférica de ECA2 como respuesta adaptativa a la supresión crónica de este receptor, lo que podría asociarse con una enfermedad más grave y mortal, aunque los datos actuales en este aspecto resultan contradictorios y no son concluyentes^{18,49,50}. A nivel cerebrovascular, una potencial sobreexpresión de ECA2 en el endotelio capilar cerebral podría favorecer la interacción con la proteína S del virus SARS-CoV-2 y ACE2, aumentando el riesgo de ictus, una complicación ya descrita con otros coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV^{4,16,51,52}. Por otro lado, la pérdida de expresión de ECA2 por la muerte neuronal en los centros respiratorios podría alterar el sistema nervioso autónomo y el control de la respiración, contribuyendo a la insuficiencia respiratoria de origen central, la desregulación de la presión arterial y el barorreflejo, induciendo un predominio simpático con elevación de las cifras tensionales y favoreciendo la aparición de ictus hemorrágico^{4,18}. Se necesitan más estudios que puedan dilucidar el rol patogénico de ECA2 a nivel sistémico y neurológico en la pandemia por SARS-CoV-2.

MECANISMOS DE DAÑO MUSCULAR

El músculo es otro de los tejidos afectados en la COVID-19, siendo las mialgias y la hipercekaemia frecuentes. Los estudios patológicos de músculo es-

quelético de pacientes con SARS-CoV pusieron de manifiesto la presencia de necrosis y atrofia^{26,53}. En general, estos hallazgos se han relacionado con miopatía del enfermo crítico y miopatía esteroidea asociadas al cuadro clínico del SARS. Sin embargo, en modelos animales, la activación de ECA2 induce alteraciones del músculo esquelético y reduce la capacidad de ejercicio, con disfunción mitocondrial y del número de fibras oxidativas que se manifiesta temprano, con posterior atrofia muscular⁵⁴. Si la expresión de ECA2 en el músculo esquelético contribuye a la miopatía y esta a la insuficiencia respiratoria asociada a COVID-19, está aún por investigar.

NECESIDAD DE DATOS NECRÓPSICOS

Una de las principales limitaciones actuales para investigar las bases fisiopatológicas de los síntomas y signos neurológicos en la infección por SARS-CoV-2 es la práctica inexistencia de datos patológicos o de autopsia, lo que probablemente se debe a las restricciones impuestas en muchos centros para realizar autopsias por motivos asistenciales o de seguridad⁵⁵. En el caso del SARS-CoV, cuya similitud genética con el SARS-CoV-2 es del 80%, las autopsias han evidenciado edema cerebral, vasodilatación meníngea, infiltración de monocitos y linfocitos en la pared vascular, daño isquémico neuronal y desmielinización secundaria²⁶. Los datos patológicos o post-mortem disponibles de pacientes con COVID-19 se limitan a tejido pulmonar, cardíaco y hepático, sin incluir muestras del SNC^{4,56}. Hay datos de una serie de 50 pacientes del Hospital Policlínico de Milán pendientes de publicación. La obtención y estudio de muestras del SNC y la mucosa olfatoria contribuirán a dilucidar los mecanismos asociados a las complicaciones neurológicas por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Michalicová A, Bhide K, Bhide M, Kováč A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol.* 2017. doi:10.4149/av_2017_401
2. Wright EJ, Brew BJ, Wesselingh SL. Pathogenesis and Diagnosis of Viral Infections of the Nervous System. *Neurol Clin.* 2008. doi:10.1016/j.ncl.2008.03.006
3. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25748
4. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020. doi:10.1016/J.BBI.2020.03.031
5. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: A self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018. doi:10.1183/13993003.01794-2017
6. Tauber SC, Eiffert H, Brück W, Nau R. Septic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017. doi:10.1080/14787210.2017.1265448
7. Abdenour L, Zeghal C, Dème M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012. doi:10.1016/j.annfar.2012.04.013
8. Klein RS, Garber C, Howard N. Infectious immunity in the central nervous system and brain function. *Nat Immunol.* 2017. doi:10.1038/ni.3656
9. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin.* 2020. doi:10.1007/s12250-020-00207-4
10. Titov A, Petukhov A, Staliarova A, et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis.* 2018. doi:10.1038/s41419-018-0918-x
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
12. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2015. doi:10.3389/fncel.2015.00028
13. McNeil JB, Hughes CG, Girard T, et al. Plasma biomarkers of inflammation, coagulation, and brain injury as predictors of delirium duration in older hospitalized patients. *PLoS One.* 2019. doi:10.1371/journal.pone.0226412
14. Li Y, Fu L, Gonzales DM, Lavi E. Coronavirus Neurovirulence Correlates with the Ability of the Virus To Induce Proinflammatory Cytokine Signals from Astrocytes and Microglia. *J Virol.* 2004. doi:10.1128/jvi.78.7.3398-3406.2004
15. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018. doi:10.3389/fncel.2018.00386
16. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* March 2020. doi:10.1212/WNL.0000000000009455
17. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25728
18. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2020. doi:10.1152/ajpheart.00217.2020

19. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122
20. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol*. 2008. doi:10.1128/jvi.00737-08
21. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by Human Respiratory Coronaviruses. *J Virol*. 2000. doi:10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000
22. Cabirac GF, Soike KF, Zhang JY, et al. Entry of coronavirus into primate CNS following peripheral infection. *Microb Pathog*. 1994. doi:10.1006/mpat.1994.1035
23. Lane TE, Hosking MP. The pathogenesis of murine coronavirus infection of the central nervous system. *Crit Rev Immunol*. 2010;30(2):119-130. doi:10.1615/critrevimmunol.v30.i2.20
24. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019. doi:10.3390/v12010014
25. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible Central Nervous System Infection by SARS Coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004. doi:10.3201/eid1002.030638
26. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005. doi:10.1084/jem.20050828
27. Yeh EA, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics*. 2004. doi:10.1542/peds.113.1.e73
28. Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect Dis (Auckl)*. 2020. doi:10.1080/23744235.2020.1729403
29. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children. *Intervirology*. 2017. doi:10.1159/000453066
30. Zhou L, Zhang M, Gao J, Wang J. SARS-CoV-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel Med Infect Dis*. 2020. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101642
31. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol*. 2020. doi:10.1111/apha.13473
32. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. April 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
33. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. March 2020;201187. doi:10.1148/radiol.2020201187
34. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol*. 2015. doi:10.1016/j.coviro.2014.12.009
35. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*. 2018. doi:10.1128/jvi.00404-18
36. Suzuki M, Saito K, Min WP, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007. doi:10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e
37. Jafek BW. Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chem Senses*. 2002. doi:10.1093/chemse/27.7.623
38. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
39. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structural biology: Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science (80-)*. 2005. doi:10.1126/science.1116480
40. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
41. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020. doi:10.1128/jvi.00127-20
42. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMs2005760
43. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005. doi:10.1038/nm1267
44. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80-)*. 2020. doi:10.1126/science.aax0902
45. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2007. doi:10.1152/ajpregu.00292.2006
46. Lin Z, Chen Y, Zhang W, Chen AF, Lin S, Morris M. RNA interference shows interactions between mouse brainstem angiotensin AT1 receptors and angiotensin-converting enzyme 2. *Exp Physiol*. 2008. doi:10.1113/expphysiol.2007.041657
47. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002. doi:10.1016/S0014-5793(02)03640-2
48. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.25.009084
49. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Mol Pharmacol*. 2020. doi:10.1124/molpharm.120.000014

50. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. March 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812
51. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005. doi:10.29819/ANT.200509.0002
52. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017. doi:10.3988/jcn.2017.13.3.227
53. Lang ZW, Zhang LJ, Zhang SJ, et al. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Pathology*. 2003. doi:10.1080/00313020310001619118
54. Kadoguchi T, Kinugawa S, Takada S, et al. Angiotensin II can directly induce mitochondrial dysfunction, decrease oxidative fibre number and induce atrophy in mouse hindlimb skeletal muscle. *Exp Physiol*. 2015. doi:10.1113/expphysiol.2014.084095
55. Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol*. 2020. doi:10.1136/jclinpath-2020-206522
56. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2020. doi:10.1016/j.jtho.2020.02.010

CAPÍTULO 5

Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por otros coronavirus

Juan Carlos García-Moncó



CAPÍTULO 5

Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por otros coronavirus

Juan Carlos García-Moncó

INTRODUCCIÓN

La actual pandemia de SARS-CoV-2 se asocia con numerosos síntomas y complicaciones de orden neurológico. Sin embargo, su diversidad, frecuencia y grado de causalidad es algo que está por determinar, así como la posibilidad de síndromes postinfecciosos cuya relevancia y alcance tardaremos algo más en conocer. En el actual marco de incertidumbre clínica, disponer de series de complicaciones neurológicas en relación con las epidemias precedentes por coronavirus adquiere una especial importancia, pues ejemplifican qué podemos esperar de la COVID-19.

EPIDEMIA DE SARS-CoV DE 2002

Durante esta epidemia, se describieron diversas manifestaciones del sistema nervioso central y periférico que se resumen en la [Tabla 1](#).

En un estudio realizado en Taiwán, que incluyó a 664 pacientes con probable SARS, se describieron tres

pacientes con una polineuropatía axonal que apareció 3-4 semanas después del inicio del SARS y mejoró durante el seguimiento. Dos pacientes presentaron una miopatía y otros tres una rabdomiólisis. Estos cuadros fueron clasificados dentro del espectro de la enfermedad neuromuscular del enfermo crítico, si bien la contribución del daño viral no se pudo excluir. Cinco pacientes presentaron un ictus de grandes arterias cerebrales, pudiendo haber contribuido el estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección, el uso de inmunoglobulinas intravenosas, el shock cardiogénico y séptico, así como una posible vasculitis¹.

En un brote de SARS ocurrido en 2002, con 138 pacientes sospechosos de infección de los que 69 eran sanitarios, los problemas neurológicos más frecuentes fueron: mialgias (61%), cefalea (56%), aumento de CK (32%) y mareo-inestabilidad (43%)².

Manifestación neurológica	Comentarios
Polineuropatía axonal	3 pacientes de una serie de 664, a las 3-4 semanas del inicio del SARS ¹ 1 paciente 22 días después del inicio de los síntomas ³
Miopatía	2 pacientes de una serie de 664 ¹
Rabdomiólisis	3 pacientes de una serie de 664 ¹
Aumento de CK	32% de una serie de 138 pacientes ²
Mialgias	61% de una serie de 138 pacientes ²
Cefalea	56% de una serie de 138 pacientes ²
Mareo, inestabilidad	43% de una serie de 138 pacientes ²
Anosmia aguda	1 paciente, 3 semanas después del inicio del SARS ⁵
Crisis convulsiva	1 paciente grave, a los 22 días del inicio del SARS ⁷
Síndrome de fatiga crónica	22 pacientes (21 sanitarios), posterior al SARS, discapacitante ⁶

Tabla 1. Manifestaciones neurológicas en el SARS de 2002.

Una paciente con SARS grave desarrolló una poli-neuropatía axonal en miembros inferiores 22 días después del inicio de los síntomas y tras haber permanecido intubada durante 12 días³. Se recuperó casi por completo en dos meses. El cuadro se interpretó como una neuropatía del enfermo crítico con una posible contribución de la infección viral mediante mecanismos inmunomediados.

En cuanto a la afectación muscular observada en un buen número de pacientes durante la epidemia de SARS-CoV 2002, el examen *post mortem* de los músculos de 8 pacientes fallecidos por la enfermedad demostró cambios miopáticos con necrosis focal de los miocitos en 4 de ellos, pero sin presencia viral por microscopía electrónica o cultivo viral⁴. El daño muscular podría ser de causa multifactorial, incluyendo mecanismos inmunes, además de cambios de miopatía del enfermo crítico y secundarios al uso de esteroides.

Una paciente de 27 años presentó una anosmia aguda 3 semanas después del inicio de los síntomas⁵. La anosmia persistió durante 2 años. La resonancia magnética (RM) craneal fue normal y el cuadro se interpretó como una neuropatía olfatoria. Sin embargo, y a la luz del conocimiento actual, el origen más probable del síntoma estaría en la mucosa olfatoria sin afectación estrictamente neural, pues no se ha detectado la presencia del receptor al que se une el virus SARS-CoV en las neuronas olfatorias.

También se ha descrito un cuadro de fatiga crónica, alteración del sueño, mialgias y depresión en 22 pacientes de Toronto, 21 de ellos trabajadores sanitarios que no pudieron volver a su trabajo habitual⁶. El cuadro se solapaba con el síndrome de fibromialgia.

Se sospechó invasión directa del sistema nervioso en una paciente de 32 años infectada por SARS-CoV que presentó una crisis convulsiva a los 22 días del inicio de los síntomas. Fue un caso grave, precisando intubación desde el día 7. Se detectó ARN viral en LCR mediante RT-PCR⁷. El líquido, por lo demás (recuento celular, glucosa y proteínas) fue normal. La RM craneal y el electroencefalograma (EEG) también fueron normales. Estaba embarazada de 26 semanas y se le pudo practicar una cesárea al 7º día de enfermedad.

En un estudio de 18 autopsias de pacientes fallecidos por SARS, 8 de ellos confirmados en vida mediante RT-PCR, los autores encontraron secuencias genómicas virales mediante hibridación *in situ* en neuronas cerebrales del hipotálamo y el córtex cerebral, además de en otros órganos afectados por la infección, especialmente en el epitelio pulmonar, el tejido más afectado⁸.

EPIDEMIA DE MERS-CoV DE 2012

Algunos pacientes con MERS desarrollaron manifestaciones neurológicas, pero tampoco fueron dominantes en el espectro de la enfermedad (Tabla 2).

Manifestación neurológica	Comentarios (referencias)
Síndrome confusional	26% de una serie de 70 pacientes ⁹
Cefalea	13% de una serie de 70 pacientes ⁹
Mialgias	20% de una serie de 70 pacientes ⁹
Crisis epilépticas	9% de una serie de 70 pacientes ⁹
Hemorragia intracerebral masiva	1 paciente sin factores predisponentes ¹⁰
Miopatía (miositis)	1 paciente, con anatomía patológica ¹³
Alteración de consciencia, ataxia y/o focalidad motora, con lesiones difusas en la RM cerebral	3 pacientes ¹²
Encefalitis de Bickerstaff con Guillain-Barré, miopatía del enfermo crítico y neuropatía tóxico-infecciosa	4 pacientes de una serie de 23, a las 2-3 semanas del inicio de la enfermedad ¹²

Tabla 2. Manifestaciones neurológicas en el MERS de 2012.

En un estudio retrospectivo de 70 pacientes infectados por MERS-Cov, 10 de ellos sanitarios, 18 (26%) presentaron cuadro confusional, 9 (13%) cefalea, 14 (20%) mialgias y 6 (9%) crisis epilépticas⁹.

Se ha descrito una hemorragia intracraneal masiva con herniación de las amígdalas cerebelosas en un paciente de 42 años y MERS grave con distrés respiratorio y diabetes insípida, sin evidencia de aneurisma u otro factor favorecedor de la hemorragia aparte de la propia infección¹⁰.

Se han descrito tres pacientes con una combinación de alteración de la consciencia (desde el cuadro confusional al coma), ataxia y focalidad motora¹¹. La RM cerebral mostró lesiones hiperintensas en secuencias T2 en la sustancia blanca y la región subcortical de los lóbulos frontales, temporales y parietales, ganglios de la base y cuerpo calloso. Ninguna de las lesiones captaba contraste. Dos de los pacientes fallecieron. El LCR fue normal en 2 de ellos y la RT-PCR para el virus negativa. Uno de los casos era consistente con el diagnóstico de encefalitis aguda diseminada (ADEM).

En una serie coreana de 23 pacientes, 4 tuvieron manifestaciones neurológicas: encefalitis de Bickerstaff solapada con síndrome de Guillain-Barré, debilidad del paciente crítico y neuropatías tóxico-infecciosas¹². Las complicaciones aparecieron a las 2-3 semanas del inicio de la enfermedad respiratoria, sugiriendo mecanismos inmunomediados.

En cuanto a la anatomía patológica, la autopsia de una paciente de 33 años con linfoma de células T que falleció por MERS no mostró alteraciones histopatológicas en el cerebro. En el músculo se observaron cambios de miositis, atrofia de fibras musculares y partículas virales a nivel ultraestructural¹³.

REFERENCIAS

1. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14:113-9.
2. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348:1986-94.
3. Chao CC, Tsai LK, Chiou YH, et al. Peripheral nerve disease in SARS: report of a case. *Neurology*. 2003;61:1820-1.
4. Leung TW, Wong KS, Hui AC, et al. Myopathic changes associated with severe acute respiratory syndrome: a postmortem case series. *Arch Neurol*. 2005;62:1113-7.
5. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwan*. 2006;15:26-8.
6. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37.
7. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:342-4.
8. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202:415-24.
9. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301-6.
10. Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Saudi Med J*. 2017;38:196-200. doi: 10.15537/smj.2017.2.6255.
11. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43:495-501.
12. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological Complications during Treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13:227-33.
13. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection - clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*. 2018;72:516-24.

CAPÍTULO 6

Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2

Juan Carlos García-Moncó

María Elena Erro

David García Azorín

David Ezpeleta



CAPÍTULO 6

Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2

Juan Carlos García-Moncó, María Elena Erro, David García Azorín, David Ezpeleta

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LAS SERIES GENERALES DE PACIENTES

El brote de infección por coronavirus originado recientemente en China representa la tercera epidemia por este tipo de virus en el siglo XXI, sobrepasando en número de afectados a las conocidas como SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) y el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) y cuyas manifestaciones neurológicas se han detallado en el capítulo anterior.

Si bien ha quedado claro que las manifestaciones principales de esta pandemia son respiratorias, principalmente tos seca y disnea, es posible que otros aspectos de menor gravedad hayan sido pasados por alto en las descripciones iniciales. La evaluación de pacientes con enfermedad menos grave puede poner de manifiesto otras manifestaciones clínicas que puedan completar el espectro clínico de esta pandemia viral.

En este capítulo se revisan las manifestaciones clínicas descritas hasta la fecha de dar por concluida la redacción de esta obra (primera semana de abril de 2020). Para ello se han utilizado dos vías: 1.- Análisis de todas las series clínicas en las que se describen pacientes con COVID-19, prestando atención a la descripción de los problemas neurológicos; b) Búsqueda en PubMed empleando los términos ("novel coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "COVID-19" AND "neuro*").

La [Tabla 1](#) resume los datos obtenidos de las series generales de pacientes con COVID-19 y sus principales manifestaciones neurológicas. La [Tabla 2](#) muestra dichos datos agrupados y resumidos. Cabe reseñar que son series de pacientes con patología respiratoria y atendidos por especialistas no neurólogos, por lo que las manifestaciones neurológicas pueden estar infra-representadas y posiblemente se hayan comunicado solo las más llamativas. Puede observarse que las dos manifestaciones neurológicas más frecuentes descri-

tas en este contexto son la cefalea y las mialgias. La cefalea se describe entre un 6% y un 23% de los pacientes, sin descripción de sus características. Las mialgias están presentes entre un 11% y un 34% de los pacientes en las diferentes series. Solamente hay descrita una crisis epiléptica, un 9,4% de los pacientes en una serie presentaba mareo no específico (*dizziness*) y un 9% de pacientes en otra serie tuvo confusión.

Como dato adicional, un 80% de los profesionales que visten un equipo de protección individual sufre una cefalea *de novo* inducida por el equipamiento¹, lo que sugiere una relación con la cefalea por presión externa (gafas de buceo, etc.), recogida en la Clasificación Internacional de las Cefaleas de la *International Headache Society*.

Desde el inicio de la pandemia actual de SARS-CoV-2 se han realizado descripciones de anosmia en un número creciente de pacientes que requerirán una valoración detallada posterior². En la epidemia del SARS-CoV de 2003, se describió una paciente de 27 años que desarrolló una anosmia 3 semanas después del inicio de los síntomas, con una RM cerebral normal, y que fue interpretada como una neuropatía olfatoria aislada³. En la pandemia actual, Mao et al. describen anosmia en un 5,1% y ageusia en 5,6 de una serie de 214 pacientes⁴, y en una serie italiana de 320 pacientes, un 19,4% presentaba anosmia-ageusia⁵. Ante estos hallazgos y la experiencia de países como Corea del Sur, China e Italia, en los que se menciona que hasta un tercio de los pacientes pueden presentar anosmia, la Sociedad Española de Neurología decidió lanzar una alerta en los casos de anosmia aguda y anosmia aguda aislada y contemplarla como uno de los síntomas de la infección por COVID-19, recomendando un aislamiento de 2 semanas. En un estudio europeo en 12 hospitales con 417 pacientes leves-moderados llevado a cabo por especialistas de otorrinolaringología, un 85,6% tenía alteración del olfato y un 88% del gusto de acuerdo con un cuestionario estandarizado⁶.

Autor y fecha de publicación (2020)	Hallazgos clínicos	Comentarios
Zhu N, et al. ²⁶ 25 de enero	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente 1: 49 años, mujer. Sin antecedentes relevantes. Tos, fiebre y dolor torácico. Neumonía. Sobrevivió • Paciente 2: 61 años, varón. Fiebre y tos, distrés respiratorio, falleció • Paciente 3: 32 años, varón. Sobrevivió. No hay información clínica 	<ul style="list-style-type: none"> • Descripción inicial de la enfermedad • Tres adultos desarrollan neumonía grave e ingresan en un hospital en Wuhan el 27 de diciembre de 2019
Huang C, et al. ²⁷ 28 de enero	<ul style="list-style-type: none"> • Tos (76%) • <u>Mialgias</u> o fatiga (44%) • Expectoración (28%) • <u>Cefalea</u> (8%) • Hemoptisis (5%) • Diarrea (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serie inicial de 41 pacientes de Wuhan con COVID-19 confirmada por RT-PCR
Li Q, et al. ²⁸ 30 de enero	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio epidemiológico • No proporciona datos clínicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Los primeros 425 pacientes con neumonía confirmada en Wuhan
Wang D, et al. ²⁹ 7 de febrero	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (98,6%) • Fatiga (69,6%) • Tos seca (59,4%) • Anorexia (39,9%) • <u>Mialgias</u> (34,8%) • Disnea (31,2%) • Expectoración (26,8%) • Dolor garganta (17,4%) • Diarrea (10,1%) • Náuseas (10,1%) • <u>Mareo</u> (<i>dizziness</i>) (9,4%) • <u>Cefalea</u> (6,5%) • Vómitos (3,6%) • Dolor abdominal (2,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serie retrospectiva de un único centro • 138 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados consecutivamente en el hospital Zhongnan de Wuhan
Chang D, et al. ³⁰ 8 de febrero	<ul style="list-style-type: none"> • Tos (46,3%) • Congestión de la vía aérea superior (61,5%) • <u>Mialgias</u> (23,1%) • <u>Cefalea</u> (23,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 13 pacientes ingresados en 3 hospitales diferentes de Pekin

Continúa en página siguiente.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas generales y neurológicas de las principales series de pacientes hasta finales de marzo de 2020.

Autor y fecha de publicación (2020)	Hallazgos clínicos	Comentarios
Chen N, et al. ³¹ 15 de febrero	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (83%) • Tos (82%) • Disnea (31%) • <u>Mialgias</u> (11%) • <u>Confusión</u> (9%) • <u>Cefalea</u> (8%) • Dolor de garganta (5%) • Rinorrea (4%) • Dolor torácico (2%) • Diarrea (2%) • Náusea y vómitos (1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio retrospectivo de un solo centro • 99 pacientes con neumonía y COVID-19 en Wuhan
<ul style="list-style-type: none"> • Guan WJ, et al.³² • 28 de febrero 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre al ingreso (43,8%) • Fiebre durante el ingreso (88,7%) • Tos (67,8%) • Expectoración (33,7%) • Fatiga (38,1%) • <u>Mialgias o artralgias</u> (14,9%) • <u>Cefalea</u> (13,6%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Datos de 1.099 pacientes con COVID-19 confirmada de 552 hospitales de 30 provincias de China (hasta el 29 de enero de 2020)
<ul style="list-style-type: none"> • Young BB, et al.³³ • 3 de marzo 	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (72%) • Tos (83%) • Dolor de garganta (61%) • Disnea (11%) • Rinorrea (6%) • Diarrea (17%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera serie de Singapur, de 18 pacientes • No describen problemas neurológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Holshue ML, et al.³⁴ • 5 de marzo 	<ul style="list-style-type: none"> • 35 años, varón, en el estado de Washington • Había visitado a su familia en Wuhan previamente • Tos y sensación febril durante 4 días • 37,2°C, placa inicial de tórax normal • Neumonía el 9º día • Curado en 12 días 	<ul style="list-style-type: none"> • El primer paciente en los Estados Unidos
<ul style="list-style-type: none"> • Pongpirul WA, et al.³⁵ • 12 de marzo 	<ul style="list-style-type: none"> • 51 años, varón, taxista • Fiebre, tos y mialgias • Disnea • Placa de tórax anormal • Sobrevivió 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxista infectado con SARS-CoV-2 en Tailandia, contagiado potencialmente por turistas chinos • No parece haber contagiado a otras personas

[Continúa en página siguiente.](#)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas generales y neurológicas de las principales series de pacientes hasta finales de marzo de 2020.

Autor y fecha de publicación (2020)	Hallazgos clínicos	Comentarios
Liu YC, et al. ³⁶ 12 de marzo	<ul style="list-style-type: none"> • 52 años, mujer • Fiebre y <u>mialgias</u> • Sin tos ni disnea • Placa de tórax anormal • El marido fue positivo para el virus, con síntomas similares al mismo tiempo 	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente número 5 en Taiwán • Ingresó recién llegada de Wuhan • Contagió a su marido
Wu C, et al. ³⁷ 14 de marzo	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (93,5%) • Tos seca (81,1%) • Tos productiva (41,3%) • Disnea (39,8%) • Fatiga, <u>mialgias</u> (32,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 201 pacientes con neumonía COVID-19 confirmada, ingresados en el hospital Jinyintan de Wuhan entre el 25 de diciembre de 2019 y el 26 de enero de 2020 • Factores de riesgo: edad avanzada, neutrofilia y disfunción de órganos y de la coagulación • 10 casos están incluidos también en la serie previa de Huang C, et al.²⁷ y Chen N, et al.³¹
Arentz M, et al. ³⁸ 20 de marzo	<ul style="list-style-type: none"> • Tos (47,6%) • Disnea (76,2%) • Fiebre (52,4%) • Intervalo de T^a: 35,3-39,2 °C • Durante el ingreso, 1 <u>crisis epiléptica</u> (4,8%) • Mortalidad (52,4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primera descripción de 21 pacientes críticos infectados con SARS-CoV-2 en los Estados Unidos • Tasa elevada de miocardiopatía

Tabla 1. Manifestaciones clínicas generales y neuroológicas de las principales series de pacientes hasta finales de marzo de 2020.

Manifestación neurológica	Porcentaje promedio
Mialgias Descritas en 6 series	27%
Cefalea Descrita en 5 series	12%
Mareo (<i>dizziness</i>) En 1 serie de 138 pacientes, Wuhan	9%
Estado confusional En 1 serie de 99 pacientes, Wuhan	9%
Crisis epilépticas En 1 paciente, primera serie de 21 pacientes de EEUU	5%

Tabla 2. Resumen de las manifestaciones neurológicas asociadas a SARS-CoV-2 descritas en las series generales de pacientes. Los porcentajes representan un agregado de las series publicadas²⁶⁻³⁸.

Es preciso mencionar que la anosmia no es específica de esta infección. En una serie de 143 pacientes consecutivos con alteraciones del olfato, 87 de ellos habían tenido una infección previa de tipo gripal, cuadro conocido en inglés como *hypogeusia-hyposmia post-influenza-like*, con una incidencia estimada en Estados Unidos de 1 por cada 400 habitantes⁷. Su aparición en tiempos de pandemia es lo que puede orientar al diagnóstico de COVID-19, sin olvidar que coincide con época de alta tasa de gripe. Un estudio muy reciente y aún no publicado informa de que las neuronas olfatorias no expresan el gen de ACE2 (el receptor del virus), mientras que las células mucosas del epitelio olfatorio y respiratorio sí lo hacen, lo que puede tener un papel patogénico en la anosmia por COVID-19⁸. No sería, por tanto, una anosmia neurosensorial, sino que se afectarían las células estromales de sustento de la mucosa olfatoria, cuya lesión alteraría el entorno de las terminaciones nerviosas y su normal funcionamiento.

Una reciente serie de 214 pacientes ingresados en 3 hospitales de Wuhan con COVID-19 confirmado informa de alteraciones neurológicas en el 36,8% de los pacientes, que dividen en tres categorías: a.- síntomas del sistema nervioso central (cefalea, mareo, alteración de la consciencia, ataxia, ictus, y epilepsia); b.- afectación del sistema nervioso periférico (hipogeusia, hiposmia, síntomas visuales, neuralgias); y c.- síntomas musculoesqueléticos. Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en los pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con sintomatología leve⁴.

Se ha comunicado en medRxiv (plataforma con trabajos en *preprint*, todavía no revisados por pares ni publicados) el caso de un paciente de 66 años con paraparesia flácida con nivel sensitivo T-10 e incontinencia esfinteriana tras 5 días con fiebre elevada (39 °C) y RT-PCR positiva para SARS-CoV-2⁹. Fue trasladado a la UCI con evidencia de neumonía viral. Se le trató con ganciclovir, lopinavir/ritonavir, moxifloxacino, dexametasona e inmunoglobulinas humanas intravenosas. El diagnóstico final, clínico, pues no se realizó RM medular ni estudio del LCR, fue mielitis aguda postinfecciosa en el seno de COVID-19.

Salvo una comunicación aislada (*vide infra*), no hay evidencias de encefalitis o meningitis por SARS-CoV-2, o al menos no parece ser una complicación directa frecuente de este virus. Sí existen datos, por el momento anecdóticos, de análisis del LCR en 2 pacientes y de cerebro *post-mortem* en otros 2 en Wuhan, siendo todas las muestras negativas por RT-PCR para el virus de la COVID-19 (comunicación de Jerome Chin en el *Neuroinfectious Group of the AAN*). La sociedad inglesa de encefalitis anunció en su página web el caso de un varón de 56 años con COVID-19 al que se le detectó el virus en el LCR mediante RT-PCR. El paciente evolucionó favorablemente, pero no hay otros datos clínicos. En nuestra propia experiencia, hemos analizado 3 LCR de pacientes con COVID-19 y manifestaciones neurológicas, y en todos los casos el LCR fue analíticamente normal y la RT-PCR para el virus negativa. Con fecha de 25 de marzo de 2020, se ha descrito en formato previo a su publicación el caso de una paciente de 24 años, japonesa, que presentó una pérdida de consciencia seguida de crisis epilépticas en el 9º día de un cuadro febril¹⁰. Tenía evidencia de afectación pulmonar en la TC torácica y en la RM craneal se observó una pequeña hiperintensidad en la región temporal mesial derecha (DWI y FLAIR). Presentaba rigidez de nuca y la punción lumbar mostró un LCR a presión (>320 mm H₂O) y una leve pleocitosis de 12 células mononucleares/ μ L. La RT-PCR para SARS-CoV-2, negativa en la muestra nasofaríngea, fue positiva en el LCR. Se trata del primer y único caso por el momento de meningoencefalitis en el contexto de una infección por SARS-CoV-2. Queda por aclarar si la imagen de la RM fue secundaria a la infección o a las crisis epilépticas que presentó la paciente.

Con fecha de 31 de marzo del 2020, se ha comunicado una encefalitis necrotizante con afectación talámica bilateral en una paciente en la sexta década de la vida con clínica respiratoria de 3 días y frotis nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2. No hay datos del LCR y no se hizo RT-PCR en el mismo. Sugieren que la complicación puede estar en relación con la tormenta de citocinas que ocurre en muchos casos de COVID-19. Se ha comunicado como un caso presuntamente asociado a COVID-19¹¹.

El 15 de abril de 2020 se publicó una carta al director con datos de manifestaciones neurológicas

en una serie de 58 pacientes ingresados en UCI por síndrome de distrés respiratorio agudo debido a COVID-19, con confirmación por RT-PCR en todos los casos. Se observaron síntomas o signos neurológicos en el 84%, con la siguiente distribución: confusión (26/40, 65%), agitación (40/58, 69%), signos del tracto corticoespinal (39/58, 67%) y síndrome disejecutivo (14/39, 36%). En la RM craneal se observó realce leptomeníngeo (8/13), alteraciones de la perfusión (11/11) e ictus isquémico (3/13). El LCR se analizó en 7 pacientes, con RT-PCR para SARS-CoV-2 negativa en todos los casos³⁹.

En las últimas semanas se han publicado algunos casos aislados y pequeñas series de síndrome de Guillain-Barré o variantes. El primer caso corresponde a una paciente de 61 años procedente de Wuhan, sin síntomas generales, pero con RT-PCR nasofaríngea positiva. El LCR mostró disociación albuminocitológica y no se hizo RT-PCR. La relación causal no quedó establecida y los autores arguyen un perfil parainfeccioso más que postinfeccioso¹². El siguiente caso corresponde a un varón iraní de 65 años. Dos semanas antes de la hospitalización tuvo un cuadro de tos y fiebre. La RT-PCR en muestra nasofaríngea fue positiva, y la TC torácica característica. El patrón neurofisiológico fue axonal. No se realizó estudio del LCR porque el paciente no dio su consentimiento. Los autores comentan que no se sabe si en la COVID-19 se producen anticuerpos contra gangliósidos específicos⁴⁰. Los siguientes dos casos son españoles. El primero corresponde a un varón de 50 años que tuvo anosmia, ageusia, oftalmoparesia, ataxia, arreflexia, disociación albuminocitológica y anticuerpos IgG anti-GD1b positivos (síndrome de Miller-Fisher). El segundo caso fue un varón de 39 años con ageusia, parálisis de ambos nervios abducens, arreflexia y disociación albuminocitológica (polineuritis craneal). La RT-PCR fue positiva en muestra orofaríngea y negativa en el LCR de ambos casos⁴¹. Finalmente, se dispone de datos de una serie italiana con cinco casos de síndrome de Guillain-Barré. Los anticuerpos antigangliósido fueron negativos en los tres pacientes en que se analizaron. Tres tuvieron un fenotipo axonal y dos desmielinizante. La RT-PCR en LCR fue negativa en todos los casos⁴².

EXPERIENCIA PRELIMINAR EN ITALIA

En una comunicación a *Neurology Today*, un grupo de neurólogos italianos advierte sobre la posibilidad de encontrar cuadros neurológicos poco definidos en pacientes con COVID-19¹³. Su experiencia, con más de 80.000 contagios en su país en el momento del reporte, es que se observa un aumento del número de ictus, quizá en relación con trastornos de la coagulación en el seno de la infección viral. Además, el Dr. Pezzini, de Brescia, comenta que, en una unidad de 18 camas de Neurología para pacientes con COVID-19, han observado crisis, delirios y síndromes no específicos que pueden parecerse a encefalitis, aunque sin confirmación. La relación causal con la infección (primaria o secundaria) queda por esclarecer. El Dr. Padovani, también de Brescia, sugiere que las manifestaciones más frecuentes esperables en estos pacientes serán cefaleas, confusión, alteraciones del gusto y olfato, mialgias y debilidad. Tal como se ha mencionado, muchos de estos síntomas pueden estar provocados por la infección sistémica, sin relación directa con el virus.

EVIDENCIAS ANATOMOPATOLÓGICAS Y EXPERIMENTALES DE AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Tal como se recoge en el capítulo anterior, la infección del sistema nervioso por el SARS-CoV 2002 se observó a nivel anatomopatológico en algunos cerebros de pacientes y de animales de experimentación, con presencia de partículas virales en tálamo y tronco cerebral de estos últimos¹⁴. No existen datos experimentales ni de anatomía patológica en el SARS-CoV-2 en el momento de escribir este capítulo, por lo que se presentan las evidencias del SARS-CoV y del MERS. La similitud entre estos virus lleva a pensar que pueden compartir mecanismos similares.

Modelo en animales de experimentación

Algunos estudios antiguos ya habían descrito una afinidad de determinados coronavirus (MHV-A59) por los ganglios de la base en el ratón, lo que llevó a estudiar y encontrar anticuerpos frente a este coronavirus en pacientes con enfermedad de Parkinson¹⁵. Sin embargo, por el momento no se han comunicado pacientes con movimientos anormales.

En un reciente modelo de ratón transgénico que expresa el receptor del virus del MERS (DDP4), los ratones inoculados vía intranasal desarrollaban una infec-

ción letal con elevada carga viral en pulmones (a los 2 días) y cerebro (a los 6 días). La afectación cerebral era más marcada en tálamo y tronco del encéfalo¹⁶.

En un modelo de ratón transgénico que expresa el receptor humano del SARS-CoV (ECA2), el animal desarrolla una infección letal tras la inoculación de una cepa humana del virus SARS-CoV por vía intranasal. La infección comienza en el epitelio de la vía aérea con afectación posterior del alveolo y diseminación al cerebro. La infección se acompaña de expresión incrementada de citoquinas inflamatorias en el pulmón y el cerebro, constituyendo un interesante modelo para el estudio de la enfermedad humana¹⁷.

Empleando el mismo modelo, los autores de otro estudio demuestran que el virus SARS-CoV parece penetrar a través del bulbo olfatorio (el área más precozmente infectada) y se extiende a áreas cerebrales relacionadas (corteza piriforme e infralímbica, ganglios basales y rafe medio mesencefálico). Todas estas regiones tienen conexiones de primer o segundo orden con el bulbo olfatorio. La distribución del virus sugiere una diseminación transneuronal tras la entrada por vía olfatoria, y se propone que la disfunción neuronal, particularmente de las neuronas de los centros cardiorrespiratorios del bulbo, sea la causa probable de la muerte del animal, dado que un pequeño inóculo viral da lugar a una infección letal a pesar de que la infección pulmonar es escasa¹⁸.

Es importante recordar nuevamente que, en humanos, no se ha demostrado expresión del receptor ACE2 en el parénquima cerebral, sino solamente en el endotelio de sus vasos¹⁹. Y a nivel del epitelio olfatorio, no serían las neuronas olfatorias las que expresan el receptor, sino las células estromales de sustento²⁰.

Resultados de autopsias

Utilizando un anticuerpo monoclonal frente a la nucleoproteína del SARS-CoV, el cerebro de varios pacientes fallecidos por la enfermedad mostraba una tinción moderada en las neuronas cerebrales (el estudio no especifica la zona), sin tinción en el cerebelo²¹.

En un estudio de 18 autopsias de pacientes fallecidos por SARS-CoV (8 de ellos confirmados en vida mediante RT-PCR), los autores encontraron se-

cuencias genómicas del virus mediante hibridación *in situ* en neuronas cerebrales del hipotálamo y del córtex cerebral, además de en otros órganos afectados por la infección, aunque el epitelio pulmonar fue el tejido más afectado por el virus²².

En el estudio necrópsico de un paciente, el cultivo de tejido cerebral mostró la presencia de un virus encapsulado consistente con coronavirus mediante microscopía electrónica de transmisión, y la RT-PCR de dicho cultivo fue positiva para el virus SARS-CoV²³.

Tal como se ha comentado en el capítulo 4 de esta obra, se está a la espera de la publicación de al menos 50 autopsias de casos COVID-19 del Hospital Policlínico de Milán, pues se incluyó la obtención de muestras cerebrales y de mucosa olfatoria en algún caso.

HALLAZGOS DEL REGISTRO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

El 17 de marzo de 2020, la Sociedad Española de Neurología puso en marcha un registro para notificar manifestaciones y complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19). El objetivo principal inmediato de este registro es aportar información al neurólogo clínico que le ayude a sospechar la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2 en escenarios de debut menos habituales que el respiratorio.

Hasta el 12 de abril se han recibido datos de 103 casos pertenecientes a 12 Comunidades Autónomas. Se han analizado los 92 casos que tienen datos completos, notificándose 131 eventos neurológicos correspondientes a 16 categorías de síndromes neurológicos. Un 60% de los casos son hombres. La edad media es de 62,5 años (29-88).

La manifestación neurológica más frecuente es, hasta la fecha, el síndrome confusional o encefalopatía leve-moderada (28,3%), seguido del infarto cerebral (22,8%), la anosmia/hiposmia (19,6%) y la cefalea (14,1%). En 7 casos (7,6%) se notificó una encefalopatía grave o coma. Se han notificado 11 casos de crisis epilépticas (12%), 4 de ellos (4,3%) con estatus y 6 de ellos sin antecedentes de cri-

sis. Se destaca la comunicación de 2 casos de encefalitis (2,2%), una bitemporal mesial y otra de tipo ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*), y de 7 casos (7,6%) de polirradiculoneuropatía. Además, se registraron dos casos de parálisis aguda de ambos oculomotores externos y una parálisis facial bilateral. El resto de la casuística puede consultarse en la [Tabla 3](#).

Los síntomas COVID-19 más frecuentes ($\geq 20\%$ de los casos) fueron: fiebre (76,7%), tos (54,7%), can-

Síndrome neurológico	n (%)
Confusión ligera/moderada	26 (28,3%)
Infarto cerebral	21 (22,8%)
Anosmia/hiposmia	18 (19,6%)
Cefalea	13 (14,1%)
Crisis epilépticas	11 (12%)
Encefalopatía grave/coma	7 (7,6%)
Polirradiculoneuropatía	7 (7,6%)
Estado epiléptico	4 (4,3%)
Ataxia	4 (4,3%)
Hemorragia cerebral	4 (4,3%)
Neuropatía oculomotora	3 (3,3%)
Encefalitis	2 (2,2%)
Rabdomiólisis	2 (2,1%)
Movimientos anormales	1 (1,1%)
Otros síndromes de nervios craneales	1 (1,1%)
Otros	7 (7,6%)
Disautonomía	-
Mielopatía	-
Neuropatía óptica	-
Neuropatía vestibular	-
Plexopatía	-
Radiculopatía	-
Síndrome meníngeo	-

Tabla 3. Manifestaciones neurológicas asociadas a la COVID-19. Registro de manifestaciones/complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) de la Sociedad Española de Neurología a fecha de 12 de abril de 2020. Se han analizado los 92 casos que tienen datos completos, notificándose 131 eventos neurológicos correspondientes a 16 categorías de síndromes neurológicos. Los porcentajes se han calculado respecto al número de casos.

sancio (36%), disnea (36%), mialgias (24,4%) y debilidad (22,1%). Los síndromes COVID-19 más frecuentes ($\geq 20\%$ de los casos) fueron: neumonía (64,3%) y síndrome gripal/catarral leve (39,3%). En cuanto al diagnóstico de la infección COVID-19, en el 78,4% de los casos se hizo por test rápido o RT-PCR y en el 21,6% restante de forma clínica. La causalidad del síndrome neurológico por el COVID-19 a criterio del neurólogo informante fue la siguiente: casual/coincidente: 28%; probable: 68%; cierta: 7%. Se realizó estudio del LCR en 27 pacientes, con RT-PCR de SARS-CoV-2 negativa siempre que se determinó.

Comentarios en relación con el registro

La cefalea posiblemente se produzca en el contexto del síndrome gripal. Es casi el único síntoma neurológico también descrito en las series generales. El hecho de que los casos estén reportados por neurólogos puede explicar una mayor frecuencia que en las series generales.

La encefalopatía puede ser muy frecuente como complicación secundaria en pacientes ancianos con inflamación sistémica, trastornos de la coagulación, hipoxemia, polifarmacia y otros factores. Aun así, en algunos casos será necesario descartar una implicación directa del virus.

Las crisis epilépticas probablemente sean, en buena parte, complicaciones secundarias, y conviene recordar que determinados pacientes pueden presentar síncope convulsivos secundarios a la hipoxemia cerebral. Es probable que, como en la gripe A y B, haya pacientes que presenten crisis en el seno de la infección sin evidencia de encefalitis.

La incidencia de ictus en la enfermedad COVID-19 queda por determinar, pero parece alta. En un buen número de casos puede ser una coincidencia, pues en este contexto epidemiológico y en población de edad avanzada no es extraño que algunos pacientes con ictus tengan COVID-19, incluso nosocomial. En determinados casos, el estado protrombótico-proinflamatorio ocasionado por la infección podría tener un claro papel²⁴. Por otro lado, es necesario tener cautela antes de diagnosticar un ictus en un paciente con fiebre y alteración neurológica en el seno de la

pandemia, pues ambos podrían corresponder a síntomas de COVID-19.

La encefalitis de tipo ADEM podría corresponder a un mecanismo postinfeccioso, y la límbica podría tener relación con el virus SARS-CoV-2 de manera similar a la descrita con el virus HHV-6A²⁵. Habría que conocer el resultado de la RT-PCR en LCR, el estado de inmunidad de estos pacientes, así como su evolución.

Finalmente, los dos casos con parálisis aguda de los oculomotores externos podrían representar un síndrome de Miller-Fisher-like postinfeccioso o ser una mera coincidencia. Sin embargo, los 7 casos de polirradiculoneuropatía reportados hasta la fecha en el registro de la SEN hacen que la primera posibilidad cobre fuerza.

CONCLUSIONES

La frecuencia y características de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad COVID-19 no están bien establecidas en el momento actual. Las series generales de pacientes respiratorios describen cefalea, mialgias y astenia como las más frecuentes, pero hay un claro sesgo de reporte. La anosmia aguda en el contexto de la pandemia parece ser un indicador de la infección. La encefalopatía, las crisis epilépticas y los ictus aparecen con frecuencia creciente en los diferentes registros, incluido el de la SEN, y se piensa que generalmente se trata de manifestaciones secundarias a la infección sistémica, pero este punto debe aclararse en el futuro cercano. La encefalitis viral clásica parece muy poco frecuente. Se han descrito casos aislados de polirradiculopatía y otras manifestaciones cuya frecuencia real está por definir. Finalmente, procede recordar que los pacientes neurológicos siguen presentando las enfermedades habituales, que estas pueden malinterpretarse en el seno de una COVID-19 o quedar enmascaradas por la misma.

REFERENCIAS

1. Jy Ong J, Bharatendu C, Goh Y, Tang JZ, Sooi KW, Tan YL, et al. Headaches Associated with Personal Protective Equipment - A Cross-sectional Study Amongst Frontline Healthcare Workers During COVID-19 (HAPPE Study) [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *Headache*. 2020;10.1111/head.13811.
2. Yeager A. Lost Smell and Taste Hint COVID-19 Can Target the Nervous System. *The Scientist*. 2020 Mar 24, 2020.
3. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwan*. 2006;15:26-8.
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Published online April 10, 2020.
5. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;1:28692.
6. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;10.1007/s00405-020-05965-1.
7. Henkin RI, Larson AL, Powell RD. Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia, and dysosmia following influenza-like infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84:672-82.
8. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv*. 2020:2020.2003.2025.009084.
9. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2016.20035105.
10. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020.
11. Poyiadji P, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020.
12. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020.
13. Talan J. COVID-19: Neurologists in Italy to Colleagues in US: Look for Poorly-Defined Neurologic Conditions in Patients with the Coronavirus. *Neurology Today*. 2020.
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020.
15. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1992;7:153-8.
16. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213:712-22.
17. McCray PB, Jr., Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2007;81:813-21.
18. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82:7264-75.

19. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-7.
20. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *bioRxiv.* 2020:2020.2003.2025.009084.
21. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203:622-30.
22. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202:415-24.
23. Xu J, Zhong S, Liu J, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1089-96.
24. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.
25. Ogata M, Satou T, Kadota J, et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation and HHV-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis.* 2013;57:671-81.
26. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33.
27. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
28. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020.
29. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020.
30. Chang D, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA.* 2020;323(11):1092-3.
31. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13.
32. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
33. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020.
34. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382:929-36.
35. Pongpirul WA, Pongpirul K, Ratnarathon AC, Prasithsirikul W. Journey of a Thai Taxi Driver and Novel Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382:1067-8.
36. Liu YC, Liao CH, Chang CF, Chou CC, Lin YR. A Locally Transmitted Case of SARS-CoV-2 Infection in Taiwan. *N Engl J Med.* 2020;382:1070-2.
37. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med.* 2020;e200994.
38. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State [published online ahead of print, 2020 Mar 19]. *JAMA.* 2020;e204326.
39. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2008597.
40. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020.10.1016/j.jocn.2020.04.062.
41. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology. Apr* 2020, 10.1212/WNL.0000000000009619.
42. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2009191.

CAPÍTULO 7

Diagnóstico de la infección y la neuroinfección por SARS-CoV-2

Cristina Díez Romero

María Teresa Aldámiz-Echevarría Lois

Pilar Catalán Alonso

Pilar Miralles Martín



CAPÍTULO 7

Diagnóstico de la infección y la neuroinfección por SARS-CoV-2

Cristina Díez Romero, María Teresa Aldámiz-Echevarría Lois, Pilar Catalán Alonso, Pilar Miralles Martín

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Desde la década de 1960 se sabe que algunos coronavirus pueden afectar al ser humano. Algunas cepas como HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E y HCoV-NL63 son responsables de infecciones que cursan habitualmente como cuadros respiratorios leves con patrón estacional. En los últimos años se han identificado dos nuevas especies con capacidad infectiva en humanos y, a diferencia de las conocidas, con potencial agresividad: el virus SARS-CoV en 2002-2003 productor del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS)¹ y el MERS-CoV en 2012, productor del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS)².

El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron en China varios casos de neumonía de etiología desconocida. Identificado al poco el agente causal, se trataba de un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2. Este virus causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta neumonías graves con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo multiorgánico. Los cuadros graves están especialmente asociados a edad avanzada y comorbilidades tales como diabetes e hipertensión arterial, así como a estados de inmunodepresión³⁻⁵. Progresivamente se van describiendo otras manifestaciones clínicas diferentes de las respiratorias, como las neurológicas, objeto general de esta obra.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La infección por SARS-CoV-2 puede manifestarse con distintos cuadros clínicos de diferente gravedad (Tabla 1). Por ello, ante un caso sospechoso de COVID-19, es preciso clasificar la gravedad de la infección

en el paciente⁶. Un ejemplo de escala a utilizar para esta clasificación es la que se muestra en la Tabla 2, aunque puede afirmarse que estas escalas nunca sustituirán al juicio del clínico. En esta labor de estratificación de la gravedad y por ende de riesgo de mala evolución, es esencial prestar especial atención a la presencia de insuficiencia respiratoria ($\text{SaO}_2 < 90\%$ con aire ambiente) y/o la mecánica ventilatoria (frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$, utilización de musculatura accesoria, etc.). Además, se recogerán en la anamnesis las comorbilidades del paciente, con especial mención a aquellas que pueden impactar en la evolución de la enfermedad⁷. La identificación temprana de aquellos casos con manifestaciones graves permite la rápida instauración de tratamientos de apoyo y el ingreso o derivación a las unidades de cuidados intensivos⁸.

Pruebas complementarias

En caso de cuadro clínico banal y ante la sospecha de una infección no complicada, si el paciente no presenta alteraciones en los signos vitales, no precisa, inicialmente, de pruebas complementarias. En presencia de clínica respiratoria sí es conveniente realizar una prueba de imagen torácica (radiografía o TC-torácico) para descartar afectación pulmonar.

En caso de neumonía las recomendaciones son las siguientes:

- Realización de cultivos de muestras de vías respiratorias que ayuden a descartar otras causas de infección, coinfección o sobreinfección, como PCR para virus respiratorios comunes (incluida la gripe) o cultivos bacterianos y/o fúngicos. En áreas epidemiológicas con alta densidad de nuevos casos o en caso de contacto directo con algún infectado, si además el cuadro clínico y la afectación radiológica resultan compatibles, pueden obviarse estos estudios.

Nivel de gravedad	Descripción
Enfermedad no complicada	Cursa con síntomas locales en vías respiratorias altas y puede cursar con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor muscular o síntomas atípicos en ancianos
Neumonía leve	Confirmada con radiografía de tórax y sin signos de gravedad. SaO ₂ aire ambiente >90%. CURB65 ≤1
Neumonía grave	Fallo de ≥1 órgano o SaO ₂ aire ambiente <90% O frecuencia respiratoria ≥30/min
Distrés respiratorio	Hallazgos clínicos, radiográficos infiltrados bilaterales + déficit de oxigenación: <ul style="list-style-type: none"> • Leve: 200 mmHg <PaO₂/FiO₂ ≤300 • Moderado: 100 mmHg <PaO₂/FiO₂ ≤200 • Grave: PaO₂/FiO₂ ≤100 mmHg Si PaO ₂ no disponible SaO ₂ /FiO ₂ ≤315
Sepsis	Definida como disfunción orgánica y que puede ser identificada como un cambio agudo en la escala SOFA >2 puntos Un <i>quick</i> SOFA (qSOFA) con 2 de las siguientes 3 variables clínicas puede identificar a pacientes graves: Glasgow 13 o inferior, presión sistólica de 100 mmHg o inferior y frecuencia respiratoria de 22/min o superior La insuficiencia orgánica puede manifestarse con las siguientes alteraciones: <ul style="list-style-type: none"> • Estado confusional agudo • Insuficiencia respiratoria • Reducción en el volumen de diuresis • Taquicardia • Coagulopatía • Acidosis metabólica • Elevación del lactato
Shock séptico	Hipotensión arterial que persiste tras volumen de resucitación y que requiere vasopresores para mantener PAM ≥65 mmHg y lactato ≥2mmol/L (18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia

Tabla 1. Niveles de gravedad de las infecciones respiratorias y sus definiciones⁶.

- Descartar otras posibles infecciones subyacentes como VIH, hepatitis, HTLV, etc.
- Valoración analítica completa que permita evaluar la posible disfunción de otros órganos, la presencia de sepsis secundaria y, particularmente, la instauración de una respuesta inflamatoria asociada al virus: hemograma y hemostasia que incluya dímero-D, bioquímica con función renal, hepática, ferritina y, si se dispone en el centro, niveles de IL-6. Si además se sospecha insuficiencia respiratoria, gasometría arterial y lactato.
- Si al paciente es preciso realizarle una radiografía de tórax, se aconseja el uso de un aparato portátil para evitar traslados. El aparato deberá estar protegido por plásticos desechables y lavado posteriormente con una solución de hipoclorito de sodio al 1% o del desinfectante aprobado para superficies en cada centro.
- La indicación de TAC torácico debe individualizarse.

Parámetro	Descripción	Puntos
C	Confusión/desorientación	1
U	Urea (BUN \geq 20 mg/dL)	1
R	Frecuencia respiratoria (<i>Respiratory rate</i>) \geq 30/min	1
B	Tension arterial (<i>Blood pressure</i>) (TAS < 90 o TAD < 60 mmHg)	1
65	Edad \geq 65 años	1

Tabla 2. Sistema de puntuación CURB-65 para la neumonía comunitaria.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

Este apartado está basado directamente en las recomendaciones institucionales que hace la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) al respecto en su Documento de posicionamiento sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19, de 25 de marzo de 2020⁹. Los ensayos microbiológicos más utilizados actualmente son:

- Pruebas basadas en la detección de ácidos nucleicos.
- Pruebas basadas en la detección de antígeno viral.
- Pruebas basadas en la detección de anticuerpos IgM y/o IgG.

Detección de ácidos nucleicos

Actualmente es posible detectar el ARN viral de dos formas: reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y detección de ARN por amplificación isotérmica.

RT-PCR

La detección del ARN del SARS-CoV-2 en la muestra del paciente por RT-PCR es la técnica más útil para el diagnóstico de este proceso. Debe considerarse el procedimiento de elección y de referencia por los siguientes motivos:

- Detecta la presencia del virus en muestras nasofaríngeas desde los primeros momentos de la infección. También pueden utilizarse otras muestras del tracto respiratorio inferior, como el aspirado endotraqueal, el broncoaspirado y el lavado broncoalveolar.
- Permite estudiar a un gran número de pacientes por la posible automatización de los procedimientos.

- Es más sensible y específica que los otros métodos hasta ahora disponibles.
- Los laboratorios de microbiología clínica disponen de la infraestructura necesaria para su realización.

La OMS recomendó que se realizara la detección por RT-PCR de dos o más genes del SARS-CoV-2 para aumentar la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico. De esta manera, un caso se consideraría como positivo cuando detectara dos genes distintos del virus, y probable cuando solo se detectara uno. En caso de realizarse la detección de los dos genes de forma secuencial, si hubiere escasez de reactivos y con objeto de aumentar la rapidez diagnóstica y teniendo en cuenta la elevada carga de enfermedad del proceso en nuestro medio, se debería hacer la prueba confirmatoria solo cuando la situación clínica lo requiera o los resultados del primer estudio fuesen dudosos. En caso de alta sospecha clínica y un resultado negativo por RT-PCR, se recomienda repetir la prueba de otro exudado nasofaríngeo y, si es posible, obtener una muestra del tracto respiratorio inferior.

Los falsos positivos de la RT-PCR se evitan con personal experimentado en técnicas moleculares. El procedimiento consta de tres partes. En primer lugar, la inactivación del virus en campana de flujo laminar. A continuación, la extracción del ARN y finalmente la amplificación del genoma viral. Lo ideal es que estos dos últimos procesos estén automatizados para disminuir errores y aumentar la rapidez diagnóstica. Ya se dispone de sistemas rápidos de RT-PCR (menos de una hora) que permiten un diagnóstico rápido y fiable.

Amplificación isotérmica de ácidos nucleicos

La FDA acaba de aprobar el test ID NOW™ COVID-19. Permite obtener un resultado positivo en 5 minutos y negativo en 13. Se trata de una tecnología de detección de ácidos nucleicos ampliamente utilizada en nuestro medio en epidemias de influenza/VRS. La sensibilidad con influenza es menor que una RT-PCR, pero la rapidez en la obtención de resultados la hace una técnica muy utilizada en los ámbitos de atención clínica. Pronto se utilizará en España y se podrá evaluar su sensibilidad y especificidad.

Detección de antígenos

Los antígenos son componentes del virus, generalmente proteínas, y suelen detectarse en los primeros días de la infección cuando el virus se está replicando en la nasofaringe. Hay pocos estudios publicados que demuestren la sensibilidad y especificidad de la detección de antígeno de SARS-CoV-2 en frotis nasofaríngeo¹⁰. Hasta la fecha, los test de detección de antígeno probados en nuestro medio no han aportado una sensibilidad adecuada para su uso rutinario. Probablemente, en poco tiempo se dispondrá de mejores test que puedan ofrecer un diagnóstico más rápido y sensible.

Detección de anticuerpos

La detección de anticuerpos IgG e IgM generados frente al SARS-CoV-2 está adquiriendo cada vez más interés tanto en el diagnóstico de la enfermedad como en estudios epidemiológicos en la población general. Los trabajos realizados indican que, al igual que en otras infecciones virales, las IgM pueden ser detectadas a partir del séptimo día de la infección y las IgG a las dos semanas (Figura 1)¹¹⁻¹⁴. Aunque se dispone de pocas publicaciones, tanto la OMS como la FDA abogan por su utilización en el diagnóstico microbiológico de la COVID-19. Se dispone ya de tres tipos de técnicas para la realización de anticuerpos: inmunocromatografía (*lateral-flow*), ELISA (enzimoinmunoensayo) y CLIA (quimioluminiscencia).

Inmunocromatografía

Las inmunocromatografías son los denominados test serológicos rápidos y tienen grandes *ventajas*. Pueden hacerse en cualquier lugar, ya que no se necesita personal cualificado ni requiere de maquinaria especial para su realización e interpretación. El resultado se obtiene en pocos minutos. Pueden realizar-

se con sangre total, incluso con punción capilar y con suero. Las *desventajas* son una sensibilidad y especificidad peores que las otras técnicas diagnósticas. En caso de negatividad en un paciente con sospecha clínica de infección reciente o pasada, habría que determinar la presencia de anticuerpos con otras técnicas serológicas.

ELISA y CLIA

Los ELISA y CLIA son técnicas habituales en los laboratorios de serología. Cada día aparecen nuevos test aprobados por las autoridades europeas y americanas para la detección de anticuerpos totales, IgG e IgM frente al SARS-CoV-2 con estas tecnologías. Estos test tienen mayor sensibilidad y especificidad que las técnicas rápidas. Suelen ser técnicas muy automatizadas, pero que requieren de personal cualificado para su realización, además de equipos técnicos adecuados. El tiempo en la obtención del resultado también es mayor que con los test rápidos.

- *Ventajas*. Podrían complementar a los estudios de RT-PCR cuando estos son negativos en los pacientes con clínica de COVID-19, o debido a que por el curso de la enfermedad ya no existe carga viral apreciable en las muestras de vías respiratorias superiores y resulta un riesgo obtener muestras del tracto respiratorio inferior.
- *Desventajas*. La dinámica de respuesta IgM e IgG es incierta y variable en el curso de la enfermedad, lo que hace que un resultado negativo de IgM e IgG no excluya que el paciente esté infectado por SARS-CoV-2, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS CITADAS

Actualmente, la RT-PCR sigue siendo la prueba de elección en el diagnóstico de la infección aguda por SARS-CoV-2. La detección de ARN o de antígeno del virus en muestras respiratorias proporciona un diagnóstico específico en la fase inicial de la enfermedad. No obstante, queda por dilucidar el papel que debe tener la detección de antígeno en ausencia de una prueba comercial de elevada sensibilidad. Un aspecto importante a tener en cuenta es la buena obtención de la muestra nasofaríngea, pues de ello depende el diagnóstico microbiológico correcto.

Entre las pruebas serológicas, la detección de IgM/IgG tiene insuficiente sensibilidad y especificidad para ser utilizada como prueba diagnóstica en la fase aguda. La dinámica de respuesta IgM e IgG es incierta y variable en el curso de la enfermedad, especialmente en sus fases precoces, y una negatividad con alta sospecha clínica debe confirmarse con RT-PCR. Se han propuesto diversos esquemas que facilitan la interpretación de los resultados (Figura 1).

Las técnicas de detección de anticuerpos tienen además otro papel: poder detectar anticuerpos en la población que ya ha superado la enfermedad y, por tanto, detectar personas supuestamente inmunes, pacientes recuperados a los que se les puede extraer plasma para tratamiento de nuevos casos, estudios de seroprevalencia y estudios de respuesta vacunal, cuando existan estas vacunas.

Las técnicas serológicas rápidas pueden ser muy útiles en lugares donde no se disponga de un laboratorio de Microbiología ni de personal cualificado, como residencias de ancianos o en Atención Primaria. Las técnicas de ELISA y CLIA, por su mayor sensibilidad y especificidad, van a ser las determinaciones de referencia que aporten información en el diagnóstico de infección reciente y pasada.

TRANSPORTE DE MUESTRAS

El transporte de las muestras respiratorias, así como el de las muestras para analíticas de rutina (hemograma, bioquímica, orina, etc.), se realizará de la forma habitual, aplicando las precauciones estándar. Dado que en el transporte se pueden producir golpes o derramamientos, todas las muestras clínicas que se envíen fuera del hospital deberán ser tratadas como potencialmente infecciosas y se considerarán de categoría B, debiendo ser transportadas en triple

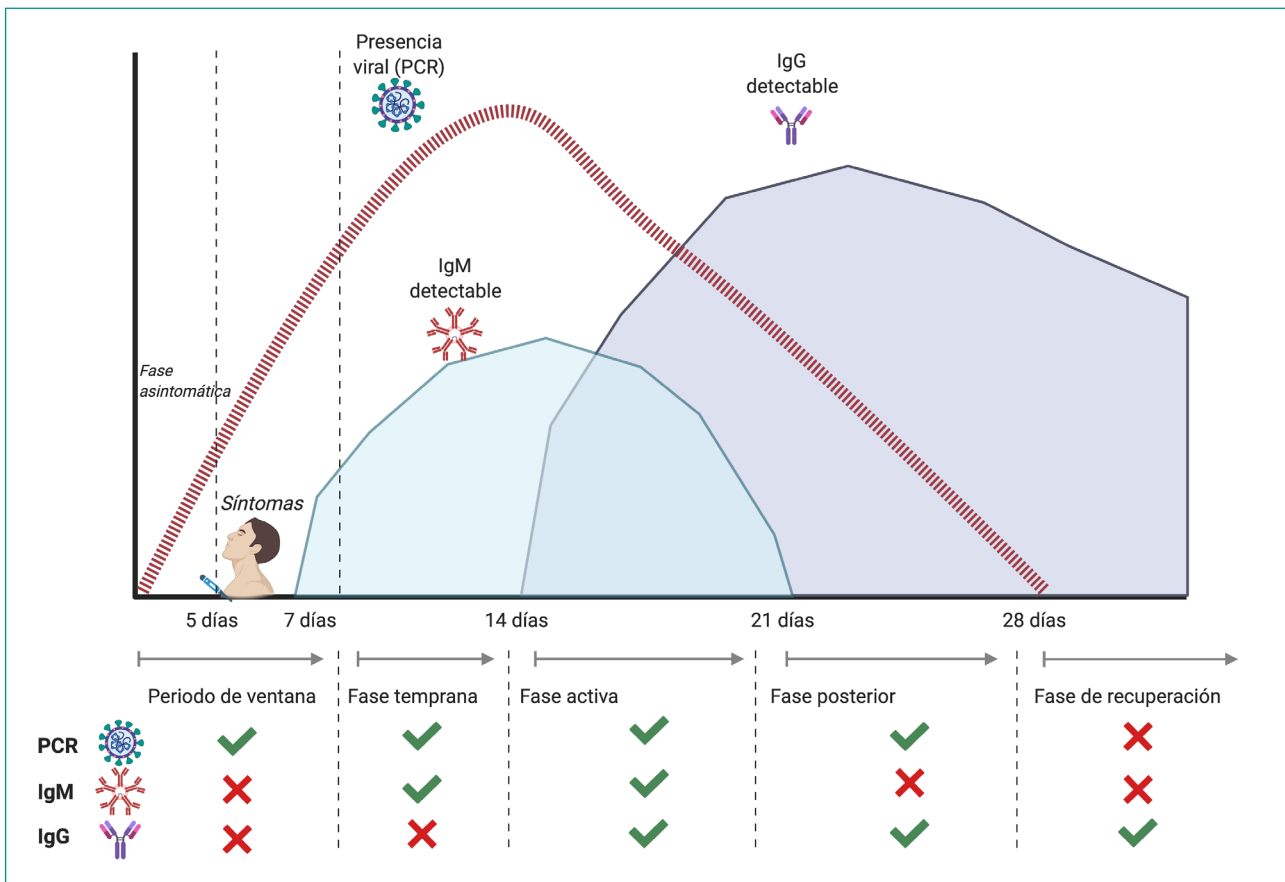


Figura 1. Interpretación serológica a lo largo de las fases de la enfermedad. En caso de recidiva se observaría el mismo patrón que en la “fase posterior”. Esta interpretación serológica es la más probable, pero existe mucha variabilidad dependiendo del paciente y de su situación clínica, debiéndose, en caso de duda, consultar con un microbiólogo y/o especialista en Enfermedades Infecciosas. Figura creada con BioRender.

embalaje, norma UN3373, según el Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2)¹². Las muestras respiratorias deben trasladarse siempre cumpliendo la normativa, aunque sea dentro del hospital.

DIAGNÓSTICO DE LA NEUROINFECCIÓN POR SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Ante un paciente con alta sospecha o confirmación de COVID-19 que presente clínica neurológica asociada debe realizarse una exploración neurológica completa, además de aquellas pruebas complementarias indicadas en función de la clínica del paciente. Cuando se considere necesario descartar una neuroinfección, se realizará un análisis de LCR que incluya un estudio de la producción de inmunoglobulinas en suero y LCR, marcadores de inflamación si estuvieran disponibles y pruebas microbiológicas.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El proceso diagnóstico ante un cuadro clínico respiratorio está bien definido, con RT-PCR en muestra nasofaríngea o del tracto respiratorio inferior. No pasa lo mismo cuando hay una afectación neurológica que exige descartar una neuroinvasión, como por ejemplo una encefalitis. En estos casos, el estudio microbiológico que demuestre o descarte la infección por SARS-CoV-2, sin olvidar los virus más habituales como el herpes, es obligatorio. Se conoce que otros coronavirus, tanto en humanos como en animales, pueden afectar directamente al sistema nervioso central, habiéndose detectado el virus en LCR¹⁵⁻¹⁸, en biopsias, y pudiéndose demostrar la producción intratecal de anticuerpos¹⁹. Similares estrategias deben emprenderse en caso de COVID-19 cuando la sospecha de neuroinfección así lo exija.

Deberían obtenerse sueros de fase aguda y convaleciente para estudios serológicos cuando se disponga de técnicas sensibles. El LCR debe estudiarse desde diversos ámbitos. En lo que respecta al laboratorio de virología, se realizaría una PCR multiplex para descartar patógenos frecuentes y también una RT-PCR de SARS-CoV-2. En principio, las técnicas PCR actualmente utilizadas en muestras nasofaríngeas

deberían ser también adecuadas para su realización en LCR. Debería también hacerse detección de anticuerpos intratecales. Si se obtuviesen biopsias, se realizaría la RT-PCR en el mismo tejido, además de estudios inmunohistoquímicos. Finalmente, sería conveniente el almacenamiento de muestras (LRC, suero e incluso tejido) para estudios posteriores a fin de constituir una base sólida de conocimiento.

REFERENCIAS

1. Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Feb 9;376(6):584-94.
2. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967-76.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2002032.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
6. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria, 19 de marzo de 2020. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. En: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf. Con acceso el 13 de abril de 2020.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published online ahead of print, 2020 Feb 24] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020.
9. Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de COVID-19, 25 de marzo de 2020. En: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf. Con acceso el 13 de abril de 2020.

10. Diao B, Wen K, Chen J, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. En <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2>. Con acceso el 13 de abril de 2020.
11. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25727.
12. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Nature.* 2020;10.1038/s41586-020-2196-x.
13. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 21]. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa310.
14. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), actualizado a 11 de abril de 2020. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. En: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf. Con acceso el 13 de abril de 2020.
15. Fazzini E, Fleming J, Fahn S. Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;7: 153-8.
16. Soma T, Saito N, Kawaguchi M et al. Feline coronavirus antibody titer in cerebrospinal fluid from cats with neurological signs. *J Vet Med Sci* 2018;80:59-62.
17. Ann Yeh E, Collins A; Cohen ME; et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113:e73-6.
18. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/ Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30195-8.
19. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2008597.

CAPÍTULO 8

Manejo de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2

Santiago Trillo

María Elena Erro



CAPÍTULO 8

Manejo de las complicaciones neurológicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2

Santiago Trillo, María Elena Erro

INTRODUCCIÓN

Dada la fase en que nos encontramos sobre el conocimiento de este nuevo virus, existe un elevado grado de incertidumbre a la hora de poder establecer relaciones de causalidad en los distintos procesos neurológicos que pueden aparecer en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. No obstante, es razonable pensar que muchos de estos procesos serán consecuencia de la situación general del paciente, bien derivados de su gravedad clínica y situación sistémica, bien de los tratamientos empleados frente al virus.

Muchas de las manifestaciones neurológicas cuya aparición puede esperarse en pacientes con COVID-19 se han discutido en los capítulos correspondientes. Si bien el registro COVID-19 de la Sociedad Española de Neurología apenas lleva 1 mes en marcha y la bibliografía al respecto es obviamente escasa, el abanico de síntomas y manifestaciones neurológicas de la COVID-19 es cada vez más amplio y nítido. Este capítulo desarrolla algunos de los grandes síndromes que destacan por su frecuencia y gravedad, sin olvidar los potenciales efectos adversos neurológicos de los fármacos que se utilizan a fecha de hoy para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2.

CRISIS EPILÉPTICAS

Que se sepa, la epilepsia no implica un mayor riesgo de presentar una enfermedad COVID-19 más grave. Tampoco se ha identificado que exista un aumento del riesgo de empeoramiento de las crisis epilépticas por efecto primario de la infección por el virus.

En el registro de manifestaciones/complicaciones neurológicas en pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 de la Sociedad Española de Neurología ya se han recogido varios casos de crisis epilépticas en pacientes sin antecedentes de epilepsia, conformándose una posibilidad sindrómica a vigilar de cer-

ca y definir mejor en el futuro. La fiebre podría favorecer la aparición de crisis epilépticas en pacientes COVID-19 y algún factor predisponente previo. La hipoxia y las alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas en un contexto de fallo multiorgánico podrían ser también causa de encefalopatía y crisis epilépticas.

Pese a que en el momento actual apenas hay reportes, debe considerarse la posibilidad de una encefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes infectados que sufran crisis epilépticas, siempre y cuando el contexto clínico lo haga plausible y no existan otras causas¹. De manera similar a otros virus con capacidad de invadir el sistema nervioso, como el virus herpes o los enterovirus, los virus respiratorios tienen potencial de causar encefalitis, bien en pacientes inmunodeprimidos produciendo daño neuronal directo, bien en forma de encefalitis inflamatoria postinfecciosa de base autoinmune en individuos susceptibles.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la COVID-19 presentan un riesgo elevado de potenciales interacciones con antiepilépticos, dada la tendencia de estos últimos a interaccionar con otros medicamentos por su capacidad inductora e inhibidora del metabolismo. Por ello, es vital revisar sus interacciones a la hora de añadir o ajustar el tratamiento con un antiepiléptico.

Los siguientes antiepilépticos podrían presentar un escaso riesgo de interacciones en pacientes con infección por este virus: pregabalina, gabapentina, topiramato, zonisamida, levetiracetam y lacosamida. Con lacosamida es preciso monitorizar el intervalo QT, ya que varios de los medicamentos utilizados como tratamiento de la infección vírica también tienen riesgo de alargamiento del QT. El tratamiento con ácido valproico solamente tendría interacción con lopinavir/ritonavir, aumentando la exposición a dicho fármaco².

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

La enfermedad cerebrovascular podría ser un factor de riesgo relevante para sufrir la infección, y especialmente para que el curso de esta sea más agresivo, según lo reflejado en los primeros artículos publicados al respecto³⁻⁵. Si esta asociación entre enfermedad cerebrovascular y una posible mayor mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 es causal o solamente es producto de un factor de confusión relacionado con el envejecimiento, está por demostrar. En muchos casos, el acceso de los pacientes con síntomas neurológicos de instauración súbita se ha visto impedido por el colapso de los servicios de emergencias extrahospitalarios y hospitalarios o por el miedo al contagio, con reticencia a consultar en pacientes con síntomas de menor gravedad. Por otro lado, se está observando un posible aumento del riesgo de ictus como consecuencia del estado proinflamatorio que se asocia a la COVID-19, de modo que esta posibilidad debe tenerse presente desde el mismo momento en que se atiende al paciente en la puerta.

El protocolo diagnóstico del ictus en fase aguda podría modificarse durante el periodo de pandemia con el objeto de aumentar la sensibilidad diagnóstica de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes evaluados como código ictus. Estudios recientes sugieren una mayor sensibilidad de la tomografía computadorizada (TC) de tórax en comparación con la RT-PCR en estadios iniciales de la infección⁶. La ampliación del protocolo neurovascular del código ictus (TC y angio-TC) con un estudio de las bases pulmonares sobre la marcha supondría un mínimo aumento de radiación y podría diagnosticar a pacientes con ictus y COVID-19 no conocida, permitiendo adoptar las protecciones pertinentes en el manejo inmediato del paciente.

En los pacientes con ictus y COVID-19, el tratamiento con trombólisis intravenosa debe regirse por los mismos criterios que en los pacientes sin la infección. No obstante, debido a la posibilidad de afectación sistémica grave con alteraciones plaquetarias y de la coagulación, antes de iniciar el tratamiento trombolítico deben descartarse dichas alteraciones con especial atención.

La trombectomía mecánica también debe regirse por los criterios y recomendaciones de las guías nacionales e internacionales, sin que exista un riesgo do-

cumentado de peor evolución precoz atribuible a la infección. Respecto a la atención de los pacientes con COVID-19 candidatos a trombectomía, cabe hacer las siguientes consideraciones:

1. El personal que va a realizar el procedimiento de revascularización debe extremar las precauciones con el uso de equipos de protección individual para reducir el riesgo de transmisión de la infección por gotas y contacto con secreciones. Es de vital importancia preavisar al equipo que va a realizar el procedimiento con la mayor antelación posible. Dado que las plantillas que conforman los equipos capacitados para realizar estos procedimientos suelen ser reducidas, el impacto de la infección en ellas podría poner en riesgo la atención continuada al ictus, especialmente en aquellas comunidades con menos recursos. Tras realizar el procedimiento se procederá a la adecuada desinfección del material que no sea desechable y con el que haya podido estar en contacto el paciente.
2. Dada la situación epidemiológica actual, con una disponibilidad cada vez menor de respiradores y de camas en unidades de cuidados intensivos y reanimación, es necesario reevaluar la indicación de realizar intubación orotraqueal para el procedimiento de trombectomía, optando por realizarla con el paciente consciente o con sedación siempre que sea posible.
3. En casos extremos y especialmente en pacientes de edad avanzada, puede ser preciso, según criterios de justicia distributiva, indicar intubación orotraqueal para el procedimiento de trombectomía solamente cuando estimemos que la evolución neurológica tras el procedimiento será lo suficientemente buena y rápida como para poder permitir una extubación precoz. Esta consideración es aplicable tanto a pacientes con ictus y COVID-19 como a pacientes que no sufran la infección.

Actualmente no existe evidencia científica que apoye restringir las indicaciones de tratamiento endovascular, más allá de las internacionalmente reconocidas, en pacientes que no requieran intubación

orotraqueal. Una restricción de dicho tratamiento en estos pacientes no contribuiría a una menor sobrecarga de las UCI, ya que estos pacientes habitualmente no requieren cuidados críticos. Tampoco se reduciría la carga global de hospitalización, ya que dada la gravedad clínica de estos casos la requerirían igualmente. Lo que sí que parece evidente es que dicha restricción sí que empeoraría el pronóstico de estos casos.

Recientemente se ha investigado sobre la utilidad del tratamiento anticoagulante durante la fase subaguda de la COVID-19, a tenor del estado protrombótico que presentan algunos casos de infección grave. El tratamiento con enoxaparina a dosis de 40-60 mg cada 24 horas podría ser efectivo para prevenir eventos trombóticos y reducir la mortalidad en aquellos pacientes con criterios de coagulopatía inducida por sepsis⁷. La identificación de los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento anticoagulante, especialmente a dosis más altas, requiere futuros estudios.

Dada la polimedicación que reciben los pacientes con COVID-19 y su riesgo de efectos secundarios, es imprescindible evitar interacciones entre dichos tratamientos y los indicados en la prevención secundaria del ictus, especialmente anticoagulantes, antiagregantes y estatinas. En particular, debe evitarse el uso de estatinas por el riesgo de producir efectos secundarios en combinación con lopinavir/ritonavir, recomendándose su discontinuación mientras dure dicho tratamiento².

Finalmente, una estrategia útil para reducir el riesgo de contagio, especialmente en poblaciones de riesgo, que ya se ha planteado en algunas Comunidades Autónomas, es la retirada temporal de la necesidad de visado de inspección para el tratamiento con anticoagulantes de acción directa. Con ello, se reducirían los contactos y la necesidad de desplazamiento para realizar controles de INR en los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

El síndrome confusional agudo (SCA) no se ha descrito como una presentación frecuente de la infección por el virus SARS-CoV-2, bien sea porque no se produce de

forma habitual al inicio de la enfermedad, bien porque sus síntomas y signos quedan en parte enmascarados dentro del síndrome febril o cuando la sintomatología respiratoria presenta una mayor gravedad. No obstante, resulta razonable suponer que el SCA sea una complicación frecuente a lo largo de la evolución de esta enfermedad, máxime teniendo en cuenta la gravedad de esta y que es bien conocido que afecta de forma más incisiva a los pacientes más ancianos, que a su vez son más proclives a sufrir confusión. Por todo ello, desde la OMS se ha recomendado una especial vigilancia y tratamiento de este síndrome⁸.

El tratamiento sintomático del SCA se realizará, en general, con los medicamentos habituales, siendo preciso en muchos casos reducir la dosis para evitar un efecto depresor del sistema nervioso central con el uso concomitante de fármacos que se metabolizan vía citocromo P450 y sean inhibidores potentes de la enzima CYP3A4, como lopinavir/ritonavir. La utilización conjunta de quetiapina con lopinavir/ritonavir está contraindicada por este motivo².

En algunos protocolos, el fármaco recomendado es tiaprida. Si se usa con otros medicamentos que puedan alargar el intervalo QT, como hidroxiquina o cloroquina, es preciso realizar una monitorización estrecha de ECG. Se ha publicado recientemente *online* una guía sobre el manejo farmacológico de síntomas psicóticos en personas mayores que reciben tratamiento antiviral por COVID-19, un documento de gran ayuda a la hora de escoger fármacos y dosis en este contexto que se recomienda consultar⁹.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ATRIBUIBLES AL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Los efectos secundarios neurológicos de los medicamentos empleados en el tratamiento de la infección por COVID-19 son escasos y se resumen en la [Tabla 1](#). Es importante recordar el riesgo de empeoramiento de los síntomas miasténicos con cloroquina, contraindicada en estos pacientes^{12,16}. En relación con hidroxiquina, no está contraindicada según su ficha técnica, pero se recomienda administrar con precaución¹¹. El capítulo siguiente, dedicado enteramente al manejo de neurofármacos en pacientes tratados de COVID-19, abunda en todos estos aspectos.

Tipo de medicamento	Nombre	Frecuentes y poco frecuentes	Raras
Antipalúdicos	Hidroxicloroquina	Cefalea, nerviosismo, psicosis, disminución de agudeza visual	Crisis epilépticas, nistagmo, retinopatía, ataxia
	Cloroquina	Cefalea, discromatopsia, confusión, mareo, hipotonía, insomnio, nerviosismo, parestesias, somnolencia	Crisis epilépticas, hipotonía, psicosis, neuropatía
Inhibidores de la proteasa	Lopinavir-Ritonavir	Disgeusia, parestesias peribucales y periféricas, cefalea, mareo, neuropatía periférica	Insomnio, ansiedad, confusión, trastornos de la atención, síncope, crisis epilépticas
Inhibidor de la ARN polimerasa	Remdesivir		
Interferones	Interferón β-1b	Cefalea, parestesias, ansiedad, depresión	Crisis epilépticas
Anticuerpo monoclonal anti receptor de interleucina-6 (IL-6)	Tocilizumab	Cefalea, mareo	Neuropatía, mareo, hipoestesia, parestesia, temblores, somnolencia, encefalopatía, ictus, convulsiones
Anticuerpo monoclonal anti receptor de interleucina-1 (IL-1)	Anakinra	Cefalea	

Tabla 1. Resumen de los principales efectos secundarios neurológicos atribuidos a cada uno de los medicamentos actualmente utilizados en la infección por SARS-CoV-2¹⁰⁻¹⁵.

REFERENCIAS

- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgoign A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019 Dec 20;12(1).
- COVID-19 drug interactions. University of Liverpool. Actualizado el 9 de abril de 2020. En: <http://www.covid19-druginteractions.org/>. Con acceso el 12 de abril de 2020.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507-13.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-69.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published online ahead of print, 2020 Feb 24] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020.
- Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *Radiology*. 2020;200432.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe

- coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [published online ahead of print, 2020 Mar 27]. *J Thromb Haemost*. 2020;10.1111/jth.14817.
8. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Actualizado el 18 de marzo de 2020. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331490/WHO-2019-nCoV-MentalHealth-2020.1-eng.pdf>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 9. Esteve Arrien A, Agüera Ortiz L, Manzano Palomo S. Manejo farmacológico de trastornos psicóticos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas. En: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/19.pdf>. Con acceso el 12 de abril de 2020.
 10. Ficha técnica de Lopinavir/Ritonavir. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Última revisión: marzo de 2011. En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01172005/01172005_ft.pdf. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 11. Ficha técnica de Hidroxicloroquina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Última revisión: septiembre de 2018]. En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/74904/FT_74904.pdf. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 12. Ficha técnica de Cloroquina. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Última revisión: julio de 2016. En https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FT_15797.html.pdf. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 13. Ficha técnica de Interferon β 1b. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Última renovación: mayo de 2013. En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/108454008/FT_108454008.pdf. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 14. Ficha técnica de Tocilizumab. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Última renovación: septiembre de 2013. En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08492003/FT_08492003.pdf. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 15. Ficha técnica de Anakinra. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Última renovación: marzo de 2007. En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/102203006/FT_102203006.pdf. Con acceso el 11 de abril de 2020.
 16. International MG/COVID Working Group. Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howard JF, et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *J Neurol Sci*. 2020;412:116803.

CAPÍTULO 9

Manejo de neurofármacos en pacientes tratados de COVID-19

Mariana Hernández González-Monje

Ángel Aledo Serrano



CAPÍTULO 9

Manejo de neurofármacos en pacientes tratados de COVID-19

Mariana Hernández González-Monje, Ángel Aledo Serrano

INTRODUCCIÓN

Los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la COVID-19 se fundamentan en la experiencia de otros países, generalmente series de casos y pequeños ensayos clínicos, o en la intuición guiada por plausibilidad biológica. A fecha de hoy, el tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV-2 está condicionado por los siguientes factores:

1. La mayoría de los tratamientos empleados carecen de estudios que garanticen su eficacia y seguridad.
2. Existen varios ensayos clínicos en curso o en fase de diseño, por lo que la evidencia disponible es limitada y dinámica, haciendo que las recomendaciones puedan ser modificadas en base a sus resultados.
3. Los fármacos recomendados no están autorizados para esta indicación. Debido a esto, debe solicitarse consentimiento al paciente, y ello debe quedar recogido en la historia clínica.
4. Por la situación epidemiológica y el elevado número de casos, la disponibilidad de algunos fármacos puede verse comprometida por la demanda.
5. Dada la posibilidad de interacciones farmacológicas, se recomienda revisar las combinaciones terapéuticas antes de iniciar cualquier tratamiento.

TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN LA COVID-19

Los fármacos actualmente recomendados y utilizados para el tratamiento de esta infección buscan la combinación del efecto en distintas dianas terapéuticas. Se aconseja revisar los documentos elaborados por el Ministerio de Sanidad para el mane-

jo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, en constante actualización¹. La mayoría de los protocolos²⁻⁶ establecen la indicación de tratamiento en caso de que:

1. El paciente tenga algún factor de riesgo de base: neumopatía, inmunosupresión, cáncer, cardiopatía o diabetes mellitus, principalmente.
2. El paciente tenga afectación pulmonar objetiva en radiografía o TC de tórax.
3. El paciente tenga síntomas clínicos de gravedad al menos moderada, como hipoxemia y/o dificultad respiratoria y/o parámetros analíticos de mal pronóstico, como elevación de dímero-D, linfopenia, elevación de proteína C reactiva, elevación de ferritina, elevación de lactato, elevación de enzimas hepáticas o elevación de interleucina-6.

Se cree que la enfermedad cursa en dos fases principales: una de infección viral, donde la terapia antiviral tendría la mayor eficacia, y una segunda fase de respuesta inflamatoria sistémica, que justificaría el inicio de tratamientos dirigidos a este escenario⁷. Se recomienda, en cualquier caso, consultar el protocolo local vigente por la ausencia de consenso nacional respecto a cuándo y qué tratamiento emplear.

Se detallan a continuación los mecanismos de acción, pautas de administración, efectos secundarios y precauciones de uso de los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Al final del capítulo, se presenta de forma tabulada y visual las posibles interacciones entre los fármacos utilizados en los principales grupos de enfermedades neurológicas y los fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 (Tablas 1 a 10).

Hidroxiclороquina

Mecanismo de acción. Inhibe la entrada del virus en las células al aumentar el pH endosómico necesario para la fusión virus/célula, además de interferir en la glicosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2^{8,9}. Tiene dos potenciales beneficios: antiviral¹⁰ y antiinflamatorio, pues inhibe la producción de citocinas por los macrófagos como el IFN, TNF, IL-6 e IL-1. Sus posibles mecanismos de acción se muestran en la [Figura 1](#).

Pauta de administración. El primer día se debe administrar 400 mg cada 12 horas y, en adelante, 200 mg cada 12 horas durante al menos 4 días, variando la duración del tratamiento entre 4 y 7 días según el protocolo²⁻⁶. Por el momento, la evidencia clínica es

limitada y los primeros ensayos, en combinación con azitromicina, han mostrado únicamente resultados positivos en cuanto a eliminación del virus¹¹.

Efectos secundarios. Pérdida del apetito y peso, náuseas, diarrea.

Precauciones.

- Puede prolongar el intervalo QT.
- Debe separarse su uso del de antiácidos.
- Debe emplearse con especial cuidado en insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave y diabetes.
- Puede interactuar con digoxina, betabloqueadores y antipsicóticos (muy importante vigilar la prolongación del intervalo QT).

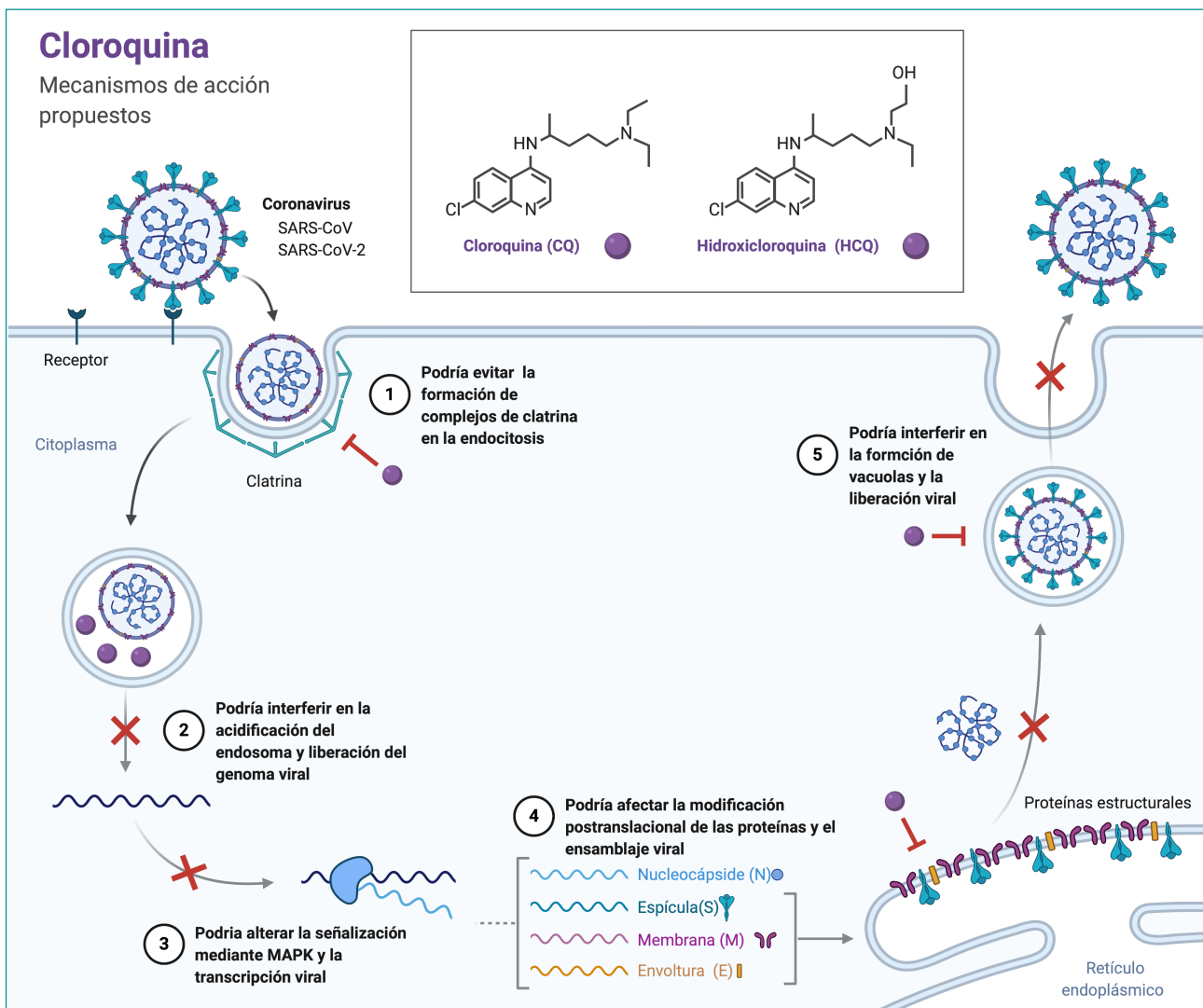


Figura 1. Mecanismos de acción propuestos de cloroquina e hidroxiclороquina. Figura creada con BioRender.

Lopinavir/ritonavir

La evidencia de efectividad clínica es limitada, y los primeros ensayos publicados han tenido resultados negativos¹².

Mecanismo de acción. Inhibidor de la proteasa formulado junto con un inhibidor del metabolismo del mismo por la CYP3A4. El coronavirus codifica dos cisteínas proteasas. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento *in vitro* y en modelos animales contra el SARS-CoV y el MERS-CoV^{13,14}. Tiene sinergia de acción con el Interferón beta 1b.

Pauta de administración. Comprimidos de Lopinavir/ritonavir 200/50 mg. La dosis es 400/100mg (2 comprimidos) cada 12 horas vía oral. La duración será individualizada, generalmente comprendida entre un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, siendo la más habitual de 7 días²⁻⁶.

Efectos secundarios. Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del intervalo QT.

Precauciones.

- Destaca por el gran número de interacciones medicamentosas (Tablas 1 a 10).
- **Contraindicaciones:** a) con medicamentos altamente dependientes de la isoenzima CYP3A4 para su aclaramiento debido a que las concentraciones plasmáticas elevadas se asocian a reacciones graves y/o mortales; b) con inductores potentes del CYP3A, donde concentraciones plasmáticas de lopinavir significativamente reducidas pueden asociarse con la posibilidad de una pérdida de eficacia virológica.
- Puede prolongar el intervalo QT. Se recomienda su determinación previa a la administración mediante ECG, teniendo especial precaución en caso de que el intervalo QTc sea >460 ms en varones y >440 ms en mujeres. Esto es aún más relevante cuando se usa con otros fármacos que prolongan el QT, como la hidroxicloroquina.

Remdesevir

Mecanismo de acción. Inhibe la RNA polimerasa viral, evitando que el virus se multiplique por replicación en las células infectadas (Figura 2). Tiene actividad antiviral de amplio espectro contra coronavirus^{8,15}. Es superior a lopinavir/ritonavir¹⁶. En algunos protocolos, por su escasa disponibilidad, se reserva para pacientes de especial gravedad o pacientes ingresados en cuidados intensivos²⁻⁶.

Pauta de administración. Su gran desventaja es la administración intravenosa. Dosis inicial: 200 mg/IV/día; dosis de mantenimiento: 100 mg/IV/día durante 9 días.

Efectos secundarios. Hipotensión durante la infusión. No tiene interacciones medicamentosas conocidas.

Precauciones.

- No debe emplearse en pacientes con hepatopatía grave (Child C o superior, con enzimas hepáticas elevadas 5 veces por encima del límite de la normalidad o en pacientes con filtrado glomerular menor a 30).

Azitromicina

Consta en algunos protocolos debido a datos preliminares como terapia adyuvante. Puede prevenir la sobreinfección bacteriana. Los macrólidos pueden tener propiedades inmunomoduladoras, por lo que pueden emplearse como terapias adyuvantes^{10,11}.

Mecanismo de acción. Este fármaco puede tener propiedades inmunomoduladoras en los trastornos inflamatorios pulmonares mediante los siguientes mecanismos: reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos a los pulmones mediante la inhibición de citoquinas, inhibición de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno, aceleración de la apoptosis de los neutrófilos, y bloqueo de la activación de los factores de transcripción nuclear^{11,17}.

Pauta de administración. La mayoría de las pautas recomiendan la administración de 250-500 mg de azitromicina al día, durante 3-5 días, asociada a hidroxicloroquina²⁻⁶.

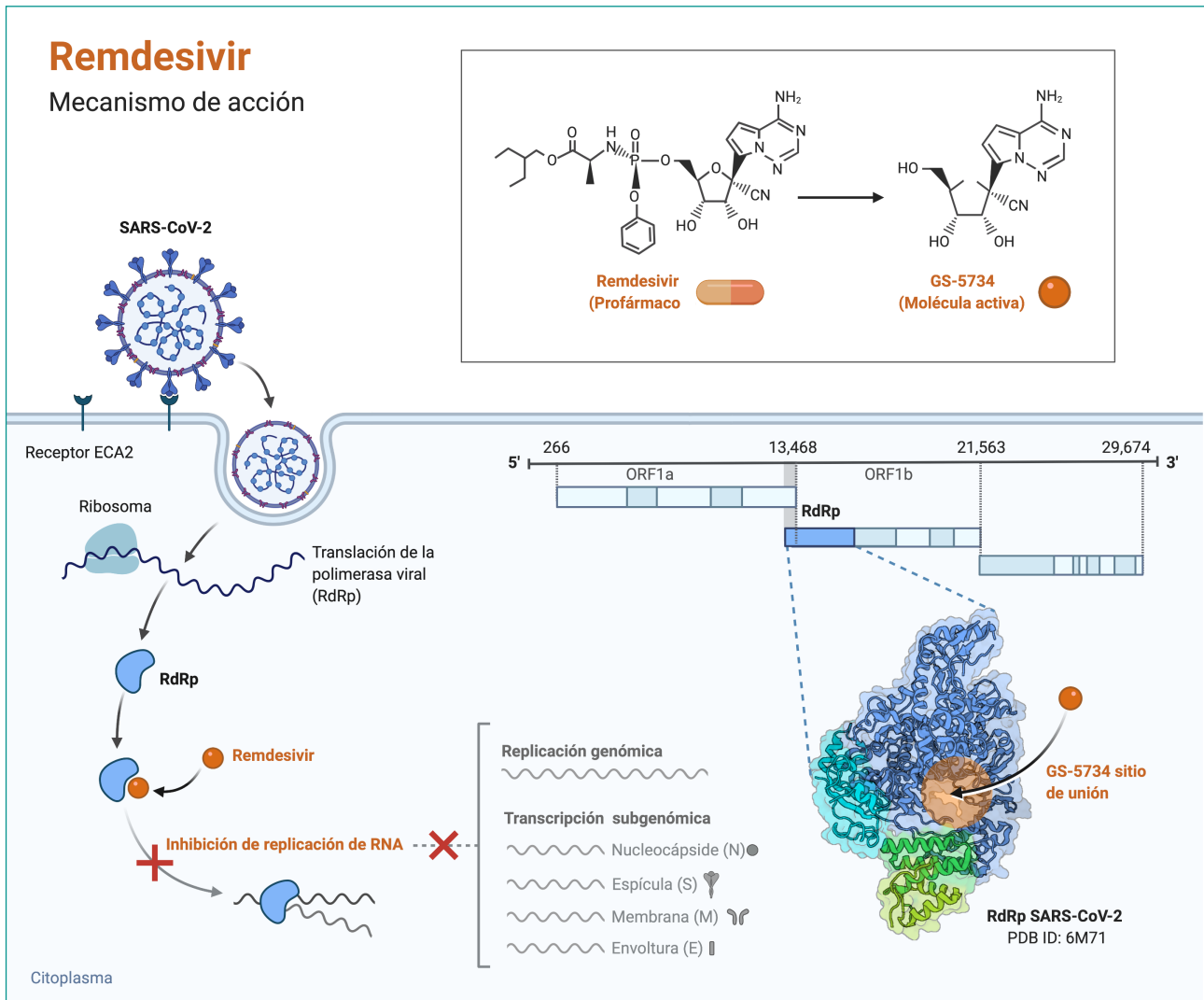


Figura 2. Mecanismo de acción de remdesivir. Figura creada con BioRender.

Efectos secundarios. Los más frecuentes son malestar gastrointestinal (náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, meteorismo) y elevación de enzimas hepáticas.

Precauciones.

- Riesgo de arritmias cardíacas (prolongación del intervalo QT, especialmente en asociación con hidroxiclороquina).

Corticoides

Son útiles en administración temprana, reduciendo la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con síndrome de distrés

respiratorio del adulto (SDRA) establecido de moderado a grave¹⁸. No existen estudios aleatorizados¹⁹.

Se recomienda considerar su uso en la segunda fase de la enfermedad, en pacientes que más allá del 8º día de sintomatología presenten empeoramiento respiratorio marcado, clínico o radiológico y/o empeoramiento analítico con parámetros que sugieran respuesta inflamatoria, tales como elevación de proteína C reactiva, ferritina, IL-6, LDH, aumento de dímero-D y/o empeoramiento de la linfopenia²⁻⁶.

Mecanismo de acción. Acción antiinflamatoria e inmunodepresora vía interacción con receptores citoplasmáticos intracelulares específicos.

Pauta de administración. Se ha propuesto su uso en forma de pulsos o mini-bolos de 250-1000 mg de metilprednisolona, durante 3-5 días.

Efectos secundarios. Pueden provocar a corto plazo alteraciones del metabolismo de la glucosa y/o de la presión arterial, insomnio, agitación e incluso psicosis.

Precauciones.

- Deben evitarse en pacientes que tengan síntomas sugestivos de un proceso bacteriano o fúngico concomitante.

Interferones

Se usan en algunos protocolos debido a datos preliminares como terapia adyuvante en pacientes con afectación respiratoria y empeoramiento clínico, radiográfico o analítico significativo (elevación de dímero-D o ferritina)²⁰.

Mecanismo de acción. Los interferones son citoquinas producidas y secretadas por las células ante virus o sus fragmentos. Tienen actividad antivírica e inmunorreguladora. Son muy activos contra SARS-CoV y MERS-CoV^{16,21}.

Pauta de administración. Interferón beta-1b: 250 µg/48 h vía SC durante 14 días. Interferón alfa-2b nebulizado: utilizado en China, no comercializado en España.

Efectos secundarios. Fiebre, cefalea, hipertensión, miasma, rash cutáneo, náuseas, diarrea, linfopenia, leucopenia, reacción local, debilidad, artralgias y síndrome pseudogripal.

Precauciones.

- Su uso debe evitarse en pacientes con enfermedad psiquiátrica grave.

Tocilizumab

Es un fármaco en investigación. Se ha planteado como posible tratamiento en pacientes graves con afectación respiratoria y empeoramiento clínico, ra-

diográfico o analítico significativo (elevación de dímero-D o ferritina).

Solo se recomienda su uso en pacientes ingresados con situación clínica grave. Suele reservarse para pacientes con neumonía grave con necesidad de altos flujos de oxígeno o ventilación, fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica grave o empeoramiento analítico, con elevación de IL-6 por encima de los valores del laboratorio de referencia (en general >40 pg/mL) y/o elevación de dímero-D (>400 ng/mL o en progresivo aumento). Como posible referencia también se ha empleado la ferritina, recomendándose en pacientes con cifras >1.000 ng/mL²².

Como el resto de fármacos utilizados, no ha recibido la aprobación de la autoridad sanitaria para esta indicación en ningún país, y en la actualidad, no existe evidencia clínica sólida con respecto a la seguridad y la eficacia en el tratamiento de SARS-CoV-2.

Mecanismo de acción. Agente inmunosupresor que inhibe la señalización mediada por IL-6 al unirse competitivamente a los receptores de IL-6, tanto solubles como unidos a la membrana. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria que interviene en diversos procesos fisiológicos como la activación de las células T o la inducción de la secreción de inmunoglobulinas.

Pauta de administración. Se administran dos dosis separadas por 12 horas. El intervalo sería de 12 horas y el planteamiento de una tercera dosis a las 16-24 h se haría si: o persistencia de fiebre, o empeoramiento de parámetros analíticos: proteína C reactiva, dímero-D o IL-6. En pacientes ≥70 kg: primera dosis: 600 mg; segunda dosis: 600 mg. En pacientes <70 kg: primera dosis: 600 mg; segunda dosis: 400 mg.

Efectos secundarios y precauciones.

- Es recomendable la determinación de IL-6 previa y tras 24 horas de la última administración.
- No debe administrarse en pacientes con fallo hepático (transaminasas por encima de 5 veces el límite), neutropenia (<500/µL), plaquetopenia (<50.000/µL), diverticulitis o patología abdominal aguda, infecciones cutáneas o inmunosupresión grave.

Tratamiento anticoagulante

La terapia anticoagulante tiene un doble objetivo: prevenir la enfermedad tromboembólica venosa y minimizar las complicaciones protrombóticas asociadas a la COVID-19. Su empleo como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa se recomienda desde el ingreso en UCI, con dosis ajustada al peso²³.

En aquellos pacientes con alto riesgo de trombosis, definido como infección grave con elevación marcada de proteína C reactiva (>150 mg/dL), dímero-D (3-6 veces el límite normal), IL-6 >40 pg/mL, linfopenia grave (<800/ μ L) y/o ferritina elevada (>1000 ng/mL), se recomienda el empleo de heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulante.

Es importante tener presente la posibilidad de tromboembolismo pulmonar, que en estos pacientes adquiere una especial complejidad diagnóstica. Deberá sospecharse en pacientes con empeoramiento o persistencia de la insuficiencia respiratoria, taquicardia, hipotensión y/o clínica sugestiva de trombosis venosa profunda. En dichos casos, está indicado un estudio angio-TC de las venas pulmonares.

INTERACCIONES ENTRE NEUROFÁRMACOS Y TRATAMIENTOS DE LA COVID-19

Las principales interacciones se derivan del uso de antirretrovirales. Con el objeto de facilitar el manejo de neurofármacos en pacientes que reciben o van a recibir tratamiento por COVID-19 y vicever-

sa, se ha elaborado una serie de tablas de interacciones por grupos de enfermedades neurológicas y fármacos usando las siguientes fuentes: *COVID-19 drug interactions, University of Liverpool*²⁴; *Drug Interactions Checker*²⁵; y Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE)²⁶. La **Tabla 1** indica las abreviaturas de los fármacos y las leyendas de los iconos utilizados en las tablas. Las **Tablas 2 a 10** detallan las potenciales interacciones entre fármacos por grupos de enfermedades neurológicas. Se destaca en color aquellas combinaciones de fármacos con interacción mayor o contraindicación que no deben coadministrarse.

Finalmente, se recomienda consultar el documento: Manejo farmacológico de trastornos psicóticos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas, recientemente publicado *online*²⁷.

Abreviaturas de los fármacos	Leyenda de los iconos
LPV/r - lopinavir/ritonavir	⬇️ Disminución potencial del fármaco COVID
RDV - remdesevir	⬆️ Aumento potencial del fármaco COVID
HCLQ - hidroxyclorequina	⬇️ Disminución potencial de la comedición
CLQ - cloroquina	⬆️ Aumento potencial de la comedición
AZT - azitromicina	↔️ Sin efecto significativo
IFN- β - interferón-beta	♥️ Uno o ambos fármacos podrían alargar el QT o el PR
TCZ - tocilizumab	

Tabla 1. Abreviaturas de los fármacos y leyendas de los iconos utilizados en las tablas.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
AAS	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diclofenaco	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ibuprofeno	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metamizol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Naproxeno	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Paracetamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sumatriptan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tabla 2. Fármacos usados en el tratamiento sintomático de las cefaleas.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Amitriptilina	♥↑	↔	♥↑	♥↑	♥↑	↔	↔
Lamotrigina	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Metoprolol	♥↑	↔	♥↔	♥↔	↔	↔	↔
Mirtazapina	↑	↔	↑	↑	♥↑	↔	↔
Nortriptilina	↑	↔	♥↑	♥↑	♥↑	↔	↔
Propranolol	♥↑	↔	♥↔	♥↔	↔	↔	↔
Toxina botulínica	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valproico	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Venlafaxina	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Verapamilo	♥↑	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Zonisamida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tabla 3. Fármacos usados en el tratamiento preventivo de las cefaleas.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Donepezilo	↑♥	↔	♥	♥	♥	↔	↔
Haloperidol	↑♥	↔	↑♥	↑♥	↔	↔	↔
Memantina	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Olanzapina	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Quetiapina	↑♥	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Risperidona	↑♥	↔	♥	♥	↔	↔	↔
Rivastigmina	↑♥	↔	♥	♥	♥	↔	↔
Trazodona	↓↑♥	↓	↔♥	↔♥	↔	↔	↔

Tabla 4. Fármacos usados en el tratamiento de las demencias.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Brivaracetam	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Carbamazepina	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↓
Cannabidiol	↑	↔	↔	↑	↔	↔	↔
Cenobamato	↓	↔	↓	↓	↓	↔	↔
Clonazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clobazam	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Eslicarbazepina	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Etosuximida	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fenitoína	♥↓	↓	↓	↓	↔	↔	↓
Fenobarbital	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↓
Gabapentina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lacosamida	♥↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigina	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lorazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxcarbazepina	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Perampanel	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pregabalina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Primidona	↓↓	↓	↓	↓	↔	↔	↓
Rufinamida	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Sultiame	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Valproico	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vigabatrina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zonisamida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tabla 5. Fármacos usados en el tratamiento de las epilepsias.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Azatioprina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporina	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↓
Metotrexate	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Micofenolato	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Piridostigmina	↑♥	↔	♥	♥	♥	↔	↔
Prednisona	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Tacrolimus	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↓

Tabla 6. Fármacos usados en el tratamiento de las enfermedades neuromusculares.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Amantadina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Apomorfina	↑♥	↔	↑♥	↑♥	↑♥	↔	↔
Entacapona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levodopa	↔	↔	↑↑	↑↑	↔	↔	↑↑
Opicapona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pramipexol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rasagilina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ropirinol	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Rotigotina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Safinamida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Trihexifenidilo	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tabla 7. Fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Alprazolam	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Atenolol	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clonazepam	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Gabapentina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Nimodipino	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pregabalina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Primidona	↓↓	↓	↓	↓	↔	↔	↓
Propranolol	↑♥	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔
Sotalol	↑♥	↔	↑♥	↑♥	↑♥	↔	↔
Topiramato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zonisamida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Tabla 8. Fármacos usados en el temblor esencial.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Acenocumarol	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Apixaban	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↓
AAS	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clopidogrel	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Dabigatran	↓↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Edoxaban	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Enoxaparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fondaparinux	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Heparina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Prasugrel	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓
Rivaroxaban	↑	↔	↑	↑	↔	↔	↓
Ticagrelor	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓

Tabla 9. Fármacos usados en la enfermedad cerebrovascular.

Fármaco	LPV/r	RDV	HCLQ	CLQ	AZT	IFN-b	TCZ
Glatiramero	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
Alemtuzumab	↔	-	↔	↔	↔	↔	↑↑
Carbamazepina	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↓
Cladribina	↑	-	↔	↔	↔	↑↑	↑↑
Dimetilfumarato	↔	-	↔	↔	↔	↔	↑↑
Fampridina	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
Fingolimod	↑♥	-	↑♥	↑♥	↑♥	↑↑	↑↑
Interferón	↑↑	-	↔	↔	↑↑	-	↑↑
Baclofeno	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
Natalizumab	↔	-	↑	↑	↔	↑↑	↑↑
Mirabegrón	↑	-	↔	↔	↔	↔	↔
Mitoxantrona	↑♥	-	↔	↔	↔	↔	↔
Ocrelizumab	↔	-	↔	↔	↔	↔	↑↑
Oxcarbazepina	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Oxibutinina	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔
Rituximab	↔	-	↔	↔	↔	↔	↑↑
Tizanidina	↑♥	-	↑♥	↑♥	↑♥	↑	↔
Teriflunomida	↑↑	-	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Tolterodina	↑	-	↑	↑	↔	↔	↔

Tabla 10. Fármacos usados en la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes.

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. En: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
2. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Protocolo de manejo clínico y terapéutico de pacientes hospitalizados por coronavirus (SARS-CoV-2). Versión 4.0. 23 de marzo de 2020.
3. Hospital Universitario Infanta Elena, Madrid. Protocolo para el manejo de los pacientes con Infección por SARS-CoV2. 17 de marzo de 2020.
4. Clínica Universitaria de Navarra. Tratamiento antiviral COVID-19. Versión 21.03.2020.
5. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Guía Tratamiento COVID19. Protocolo global de tratamiento COVID19. HULP Adultos. 25 de marzo de 2020.
6. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Protocolo de tratamiento de COVID-19. 7 de abril de 2020.
7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *J Heart Lung Transplant*. 2020.
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:1-10.
9. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
10. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point : Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. *Clin Infect Dis*. 2020;2:1-25.
11. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.

12. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: From in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):479-503.
13. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2001282.
14. Yao T, Qian J, Zhu W, Wang Y, Wang G. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option [published online ahead of print, 2020 Feb 27]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25729.
15. Chen F, Chan KH, Jiang Y, Kao RYT, Lu HT, Fan KW, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol.* 2004;31(1):69-75.
16. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105933.
17. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10.
18. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590-615.
19. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-76.
20. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet.* 2020;395(10225):683-4.
21. Lu C-C, Chen M-Y, Chang Y-L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *J Chin Med Assoc.* 2020;10.1097/JCMA.0000000000000318.
22. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219-43.
23. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Thromb Res.* 2020.10.1016/j.thromres.2020.04.013.
24. COVID-19 drug interactions. University of Liverpool. Actualizado el 9 de abril de 2020. En: <https://www.covid19-druginteractions.org/>. Con acceso el 12 de abril de 2020.
25. Drug Interactions Checker. En: https://www.drugs.com/interaction/list/?drug_list=300-3059. Con acceso el 12 de abril de 2020.
26. Clinically relevant Drug-Drug interaction between AEDs and medications used in the treatment of COVID-19 patients. En: https://www.ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf. ILAE, actualizado a 24 de marzo de 2020. Con acceso el 12 de abril de 2020.
27. Esteve Arrien A, Agüera Ortiz L, Manzano Palomo S. Manejo farmacológico de trastornos psicóticos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas. En: http://www.sen.es/pdf/2020/Antipsicoticos_COVID19_v2.pdf. Con acceso el 17 de abril de 2020.

CAPÍTULO 10

Asistencia neurológica durante la pandemia de COVID-19

Sergio Muñiz Castrillo

Jesús Porta Etessam



CAPÍTULO 10

Asistencia neurológica durante la pandemia de COVID-19

Sergio Muñiz Castrillo, Jesús Porta Etessam

INTRODUCCIÓN: PREVISIÓN Y FORMACIÓN

La pandemia de COVID-19 no solamente supone un reto para la salud pública por el elevado número de casos que requieren atención urgente, hospitalización, o incluso ingreso en unidades de cuidados intensivos, sino también desde el punto de vista de la gestión del más importante de los recursos de la Sanidad, el personal sanitario. Además, incluso en una situación de emergencia como en la que nos encontramos, debería poder asegurarse una atención adecuada tanto de pacientes crónicos como de aquellos con enfermedades agudas no relacionadas con la pandemia pero que requieren igualmente una valoración urgente y, en muchas ocasiones, hospitalización. Todo ello debe lógicamente adaptarse a la situación actual mediante la búsqueda de soluciones lo más seguras y eficientes posibles. La neurología se caracteriza precisamente por abarcar un elevado número de enfermedades crónicas, así como otros padecimientos que, de no recibir un apropiado tratamiento urgente, acarrearán una elevada morbimortalidad. En consecuencia, es imprescindible preservar, en la medida de lo posible, una actividad asistencial que permita el seguimiento y la valoración de estos pacientes.

La previsión y la formación son evidentemente las dos medidas más eficaces para conseguir mantener una atención neurológica adecuada durante una situación de emergencia como la actual^{1,2}. La primera hubiese permitido reorganizar progresivamente el tratamiento de los pacientes ambulatorios, priorizando la asistencia física en aquellos en los que la exploración neurológica es fundamental para tomar decisiones diagnóstico-terapéuticas, y la telemática en los pacientes en los que la entrevista es suficiente. Algunos hospitales españoles todavía funcionan con historias en papel, por

lo que esta pandemia debería suponer el motivo definitivo para la informatización de las mismas y de la generalización del acceso remoto para los facultativos. Así mismo, una adecuada previsión hubiese hecho posible abastecerse de todos los materiales necesarios para la seguridad del personal sanitario y su formación en cómo utilizarlos, pues algunos de ellos, como los equipos de protección individual, no son, evidentemente, de uso habitual en neurología^{1,2}. Finalmente, previsión y formación hubiesen facilitado la inclusión de neurólogos en equipos de tratamiento COVID-19, en caso de necesidad^{1,3}. La formación en enfermedades infecciosas y en el paciente crítico no forman parte del itinerario formativo obligatorio de los residentes de neurología, hecho sobre el que deberíamos reflexionar tras esta situación.

ATENCIÓN NEUROLÓGICA URGENTE

La asistencia urgente de pacientes neurológicos debe asegurarse de forma continuada durante toda la epidemia, especialmente de aquellas enfermedades con morbimortalidad elevada como las cerebrovasculares o las infecciones del sistema nervioso central^{1,2,4}. En vista de la situación actual en determinadas regiones de España, como Madrid o Cataluña, y en momentos de pico epidémico, se deberán tomar las medidas necesarias de prevención, considerando a todos los pacientes como potencialmente infectados. Los protocolos de actuación se ajustarán en función de la sospecha/confirmación de infección por SARS-CoV-2 y del perfil del paciente (edad, comorbilidades, situación respiratoria). De este modo, en pacientes sin sospecha de infección, los protocolos se aplicarán como viene siendo habitual¹. En pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, se extremarán las medidas de prevención y se priorizarán aquellos de menor edad, sin factores de riesgo y buena función res-

piratoria. En pacientes con sospecha/confirmación de COVID-19 se considera fundamental la intervención de un equipo multidisciplinar (médicos internistas, neumólogos, intensivistas) que permita obtener una valoración adecuada de la situación de salud del paciente y su pronóstico funcional y vital¹. Así mismo, es importante tener en cuenta las repercusiones que puede tener la infección por COVID-19 en las enfermedades neurológicas convencionales, tales como un aumento del riesgo hemorrágico en el tratamiento del ictus isquémico debido a alteraciones de la coagulación provocadas por la COVID-19, insuficiencia respiratoria en pacientes con enfermedades neuromusculares o de la unión neuromuscular, o afectación de mayor gravedad en pacientes inmunodeprimidos^{5,6}.

ATENCIÓN NEUROLÓGICA EN HOSPITALIZACIÓN

La atención hospitalaria puede dividirse en los siguientes grupos: pacientes neurológicos sin infección COVID-19, pacientes neurológicos con infección COVID-19, y pacientes con infección COVID-19 que desarrollan de forma secundaria problemas neurológicos^{1,3}. El primer grupo de pacientes ingresará en el servicio de neurología convencional, e idealmente debería ser atendido por un equipo diferente al que trata con enfermos COVID-19 para minimizar el riesgo de contagio intrahospitalario. Los pacientes neurológicos con infección COVID-19 serán admitidos preferentemente en los servicios de neurología, siempre y cuando la situación sistémica y especialmente respiratoria lo permita, pero deberán recibir un seguimiento estrecho por parte de otros facultativos (medicina interna/neumología) para detectar precozmente los signos o síntomas que pudiesen indicar un empeoramiento de la infección. Finalmente, es de esperar que muchos pacientes cuyo motivo de ingreso original fue la infección COVID-19 desarrollen durante el mismo diferentes problemas neurológicos, relacionados directa o indirectamente con la infección^{1-3,6}. Además, muchos pacientes requieren ingreso en UCI que, sin ser generalmente muy prolongados, pueden derivarse en múltiples complicaciones incluidas las neurológicas. Todo ello hace necesaria la inclusión de neurólogos en los equipos multidisciplinarios que trabajen de forma coordinada^{1,3}.

ATENCIÓN NEUROLÓGICA AMBULATORIA

La atención a pacientes ambulatorios debe reducirse al mínimo indispensable, fomentando la telemedicina^{1,2,7}. Ello supone no solo una reducción del riesgo de contagio de los pacientes al no acudir a centros sanitarios, sino también del propio personal. Debe tenerse en cuenta que, debido a la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, una cuantiosa proporción de los pacientes atendidos en las consultas de neurología presentan un riesgo elevado de complicaciones en caso de infección por COVID-19 debido a su edad. Por otro lado, un adecuado seguimiento de los pacientes crónicos permite que exista una continuidad en la atención y especialmente en los tratamientos, evitando visitas innecesarias a urgencias e incluso hospitalizaciones^{1,2,6}. Se debe facilitar que el seguimiento telefónico sea realizado por un neurólogo que conozca previamente al paciente y que está familiarizado con su enfermedad y los tratamientos que recibe. Estas mismas consultas neurológicas se pueden aprovechar para identificar precozmente síntomas que sugieran una infección COVID-19 y aconsejar a los pacientes en función de su perfil y comorbilidad. En este sentido, la Sociedad Española de Neurología ha realizado y publicado numerosos folletos informativos para pacientes con distintas enfermedades neurológicas, así como recomendaciones dirigidas a los facultativos^{8,9}.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y PROCEDIMIENTOS

Durante la pandemia se debe limitar lo máximo posible las pruebas complementarias (radiológicas, neurosonología, electroencefalograma y electromiografía)^{1,6}. En caso de ser necesarias y de disponer de material suficiente, es recomendable utilizar un dispositivo para pacientes infectados o potencialmente infectados. Es recomendable evitar procedimientos (por ejemplo, infiltraciones de toxina botulínica, bloqueos anestésicos) que no sean estrictamente necesarios^{6,7}. Si es preciso, el personal con experiencia revisará las solicitudes para seleccionar aquellas que deban llevarse a cabo¹. Estas medidas, al igual que la suspensión de las consultas presenciales, reducen el riesgo de contagio de los pacientes y del personal sanitario¹⁰.

REFERENCIAS

1. Zunt JR., MD, MPH Invited Commentary: Neurology during the COVID-19 pandemic: Lessons learned at the initial U.S. epicenter. *Neurol Blogs*. 2020. En: https://blogs.neurology.org/global/global_stuff_archive1/invited-commentary-neurology-during-the-coronavirus-2019-covid-19-pandemic-lessons-learned-at-the-initial-u-s-epicenter/. Con acceso el 11 de abril de 2020.
2. Verdaguer MG. Invited Commentary: Neurologist on the front line feels solidarity from Barcelonians. *Neurol Blogs*. 2020. En: <https://blogs.neurology.org/global/invited-commentary-neurologist-on-the-frontline-feels-solidarity-from-barcelonians-sidelined-by-covid-19/>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
3. Editor SPECIAL REPORT COVID-19: Neurologists adapt in Northern Italy. *Eanpages*. En: <https://www.eanpages.org/2020/03/28/special-report-covid-19-neurologists-adapt-in-northern-italy/>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
4. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Stroke*. 2020;STROKEAHA120029701.
5. Zhang P. Invited Commentary: Be cautious of comorbidities of COVID-19 and neurologic diseases. *Neurol Blogs*. 2020. En: <https://blogs.neurology.org/global/invited-commentary-be-cautious-of-comorbidities-of-covid-19-and-neurologic-diseases/>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
6. What Neurologists Can Expect From COVID-19. *Medscape*. En: <http://www.medscape.com/viewarticle/927562>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
7. Szperka CL., Ailani J., Barmherzig R., Klein BC., Minen MT., Halker Singh RB., et al. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *Headache*. 2020;10.1111/head.13810.
8. Covid-19: Información para pacientes. Sociedad Española de Neurología. En: <http://www.sen.es/noticias-y-actividades/222-noticias/covid-19-informacion-para-pacientes>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
9. Covid-19: Recursos para neurólogos. Sociedad Española de Neurología. En: <http://www.sen.es/component/sppagebuilder/?view=page&id=214>. Con acceso el 11 de abril de 2020.
10. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Lopez-Valdés E, García-Morales I, Guerrero-Solá A, Matías-Guiu JA. La gestión de la asistencia neurológica en tiempos de la pandemia de COVID-19. *Neurología*. 2020.10.1016/j.nrl.2020.04.001.

